



Sylvia Kotterba

Müdigkeit und Fatigue bei Multipler Sklerose

Sylvia Kotterba

Neurologische Klinik und Poliklinik, BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik

psychoneuro 2003; 29 (7+8): 349–353

U nterschiedliche Studien belegen, dass etwa 80% der Patienten mit Multipler Sklerose eine Fatigue beklagen. Definiert wird Fatigue (15) als „subjektiver Mangel an physischer und/oder mentaler Energie, welchen die Patienten oder Therapeuten als Störung täglicher oder angestrebter Aktivitäten wahrnehmen“. Der Konsensusreport impliziert, dass Fatigue über das subjektive Empfinden des Patienten definiert wird. Dabei kann dieses Symptom passager oder chronisch in jedem Krankheitsstadium auftreten, einem Schub vorausgehen oder auch das Erstsymptom der Erkrankung darstellen. Da Krankheitschübe und die hieraus resultierenden körperlichen Beeinträchtigung zunehmend suffizienter behandelt werden können und sich die immunmodulatorische Therapie günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt, beeinflusst Fatigue vordringlich die Lebensqualität. So geben bis zu 60% der Patienten sie als negativstes Krankheitssymptom an.

Obwohl Fatigue so prominent erscheint, fällt es Patienten schwer, zwischen Müdigkeit/Schläfrigkeit und Fatigue (Erschöpfung, Abgeschlagenheit, Energielosigkeit) zu differenzieren. Zusätzlich fließen depressive Verstimmungen ein (10, 19).

Fatigue und Tagesschläfrigkeit werden von bis zu 80% der MS-Patienten beklagt. Die Ursachen sind multifaktoriell. Demyelinisierung und inflammatorische Effekte wirken vornehmlich im ZNS, aber auch im peripheren Nervensystem und mindern so die Energieentwicklung. Der Symptomerfassung dienen strukturierte Fragebögen. Zum Nachweis der strukturellen Läsionen sollten nicht die statischen, sondern die funktionellen Verfahren (PET, FMRT) gewählt werden, die insbesondere Störungen in den exekutiven Funktionen (präfrontaler Kortex) erkennen lassen. Zur Therapie der Fatigue und Müdigkeit müssen durch Medikamenten- und Schlafanamnese krankheitsunabhängige Faktoren eliminiert werden. Eine strukturierte Tagesplanung mit dosierter Belastung und ausreichenden Erholungszeiten, eventuell eine Verhaltenstherapie stehen im Mittelpunkt der nichtmedikamentösen Behandlung. Medikamentös wird Amantadin favorisiert. Zentrale Stimulanzien wie Modafinil haben vorwiegend einen positiven Effekt auf Müdigkeit. Die immunmodulierenden β -Interferone und Glatirameracetat scheinen ebenfalls nach Verstärkung der Fatigue in der Initialphase einen langfristig positiven Einfluss zu haben. Bei zusätzlich vorliegender Depression können antriebssteigernde Antidepressiva ergänzt werden.

Systematische Erfassung von Fatigue und Müdigkeit

Müdigkeit wird als Begleitscheinung unterschiedlicher chronischer Erkrankungen beschrieben. Da Tagesmüdigkeit bis hin zu imperativem Schlafdrang, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen massiv die Lebensqualität und soziale Kompetenz beeinträchtigen, erstellte die Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGSM) eine Leitlinie zum nicht-erholsamen Schlaf (8). Zur Quantifizierung der Tagesschläfrigkeit dienen international (3)

- Die Epworth-Sleepiness-Scale (Einpunktbefragung)

- Die Stanford-Sleepiness-Scale (Einschätzung der Schläfrigkeit alle 30 Minuten über 24 Stunden)
- Nachtschlaf und Schlafphasen tagsüber sind polysomnographisch und durch Taganalysen wie den Multiplen-Schlaf-Latenz-Test (MSLT) exakt quantifizierbar (3, 8).

Fatigue bei MS stellt einen chronischen Erschöpfungszustand dar, der auch in Ruhe unabhängig von jeglicher Anstrengung auftritt. Dabei kann die Erschöpfung bereits am frühen Morgen auftreten, sie steigert sich bei andauernder körperlicher oder geistiger Aktivität.

In Therapiestudien zur Fatigue werden eingesetzt:

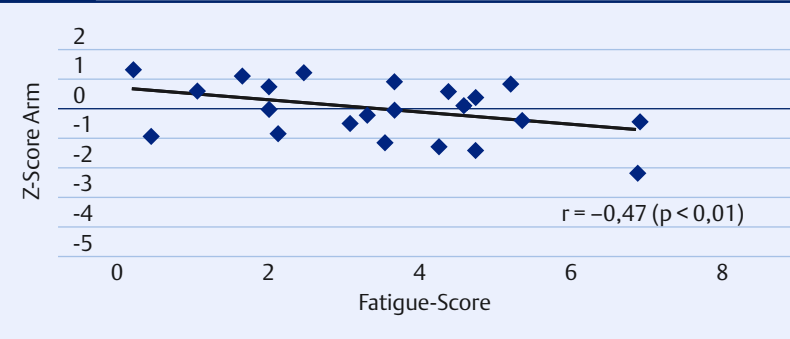
- Die Fatigue Severity Scale nach Krupp et al. (12)
- Die MS-spezifische Fatigue-Severity-Scale (13)
- Die modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS, 15).

Um den Einfluss der MS-bedingten Defizite auf Fatigue und Müdigkeit bewerten zu können, ist eine standardisierte Erhebung des körperlichen Befundes notwendig. Neben der EDSS (Expanded Disability Status Scale) hat sich in neueren Studien der MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) mit differenzierter Beurteilung von Gehfähigkeit „Timed 25 Foot Walk“, manueller Fertigkeit „9 Hole Peg Test“ und kognitiver Leistung „Paced Auditory Serial Addition Test“ in der 3-Minuten-Version (7) etabliert.

Ursachen der Fatigue

Die Ätiologie der Fatigue ist multifaktoriell und noch nicht sicher geklärt (12, 20). Ein morphologisches Korrelat ist anzunehmen. Es gibt fol-

Abb. 1 Korrelation zwischen Handfunktion (9HPT) im MSFC und Fatigue-Gesamtscore



Da der Z-Score den Vergleich zur Normalpopulation darstellt, bedeuten niedrige und negative Werte schlechtere motorische Funktionen.

gende Erklärungsansätze: Strukturschäden im Sinne von Demyelinisierung und axonaler Schädigung können zentralnervös verlangsamte Abläufe gezielter Bewegungen bedingen. Demyelinisierungsbedingte Verzögerungen der Afferenzen führen ebenso zu verlangsamten Abläufen (20). MS-Patienten mit Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung (9) weisen höhere Fatigue-Scores auf. Übereinstimmend korrelieren Ausmaß der Fatigue mit Be-

einträchtigung der Gehfähigkeit. In einer von uns durchgeführten Studie (11) konnten wir zeigen, dass Angaben zur Fatigue mit dem 25 TWT und 9HPT des MSFC korrelierten, d.h. mit den Testschritten, die die körperliche Einschränkung beurteilen (Abb. 1). Somit erscheint Erschöpfung eher mit körperlichen Defiziten korreliert zu sein. Dies unterstreicht Studien, die strukturelle, demyelinisierende ZNS-Schäden als Fatigue-Ursache favorisieren (2, 20).

Zu erwarten wäre eine Darstellung dieser Strukturschäden mittels moderner bildgebender Verfahren. Konventionelle NMR-Studien ergaben bisher widersprüchliche Ergebnisse. So ließ sich kein einheitlicher Bezug zwischen Fatigueschwere und absoluter Läsionslast oder Ausmaß der zerebralen Atrophie herstellen. Positive Ansätze bietet die funktionelle Kernspintomographie. So konnten Filippi et al. (6) Korrelationen des Fatigue-Scores mit Aktivitäten im kontralateralen intraparietalen Sulcus, Thalamus (Schnittstelle des Kreislaufes zwischen Planung und Ausführung motorischer Funktionen) und ipsilateralen rolandischen Operculum nachweisen. Fatiguepatienten hatten weniger Aktivität in kortikalen und subkortikalen Arealen, die in motorisches Planen und Exekutivfunktionen eingebunden sind. In einem weiteren funktionellen Verfahren (Single photon emission computerized tomography (SPECT) war der zerebrale Blutfluss bei Fatigue (4) reduziert.

Nach den Ergebnissen der Positronenemissionstomographie PET

Tab. 1 Epworth Sleepiness Scale

Die Fragen beziehen sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit. Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, – sich also nicht nur müde fühlen?

| Benutzen Sie folgende Skala | Wahrscheinlichkeit einzunicken | | | |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 0 würde niemals einnicken | | | | |
| 1 geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken | | | | |
| 2 mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken | | | | |
| 3 hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken | | | | |
| Im Sitzen lesend | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Beim Fernsehen | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. Theater oder Vortrag) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Summe | | | | |

Ein Wert ≥ 11 Punkten deutet auf erhöhte Müdigkeit hin

spielen Stoffwechselstörungen im frontalen Kortex und den Basalganglien die größte Rolle in der MS-Fatigue (2). Dies bestätigt einen Einfluss der kortiko-subkortikalen dorsolateralen präfrontalen Verschaltung. Korrelation findet dieser Befund auch durch Veränderungen der ereigniskorrelierten Potenziale (ERP).

Der kortikospinale Trakt ist durch motorisch evozierte Potenziale (MEP) beurteilbar. Die Studienergebnisse sind uneinheitlich, Korrelationen zur Fatigue waren zum Teil mit einer Amplitudenabnahme nach willkürlichem Training oder repetitiver Stimulation nachweisbar. Zentrale Fatigue erscheint somit eher durch Läsionen im fazitätierenden afferenten System bedingt (2). Aber auch periphere (vermutlich sekundär entstandene) Schädigungen in Nerven und Muskeln tragen zur Fatigue bei. So war die Kraftentwicklung insbesondere nach repetitiven Bewegungen bzw. repetitiver peripherer Nervenstimulation (Oberflächen-EMG-Analyse, Vigorometer) (2) bei MS-Patienten mit Fatigue deutlich vermindert.

Neben der physischen wird auch eine mentale Fatigue beschrieben. So konnten Krupp et al. (14) aufzeigen, dass bei längerdauernder neuropsychologischer Testung MS-Patienten nachlassende Leistungen des Gedächtnisses und begrifflichen Denkens aufwiesen. Die Ausfallsymptomatik bestätigt die Bedeutung des Frontallappens in der Fatiguegenese.

Eine weitere Rolle spielen neuroendokrine Effekte von Entzündungsmediatoren und inflammatorischen Zytokinen (Tumor Nekrose Faktor (TNF) α , Interleukine, Interferone) (4). Für den Einfluss aktueller Entzündungsaktivität spricht, dass der Fatiguescore bei schubförmiger MS signifikant höher ist als bei chronisch progredientem Verlauf. Auch Aktivitätsnachweis mit höherer MR-Last im T2-Modus (1) ist mit höheren Fatiguescores verbunden.

In vielen Studien korrelieren Depressivität und Fatigue, wobei dieser Zusammenhang insbesondere bei

Tab. 2 Fatigue Severity Scale

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Ich bin schnell erschöpft | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Die Erschöpfung verursacht Probleme für mich | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

Jede Aussage wird von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft zu) bewertet und der durchschnittliche Wert berechnet. Durchschnittswerte über 4 weisen auf deutliche Fatigue hin

Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf beobachtet wird. Zu berücksichtigen ist, dass Fragen der Depressivitäts- und Fatigueskalen Überschneidungen zeigen (10, 19). Ein Einfluss der Depression wird insbesondere auf die mentale Fatigue beschrieben. In der Regressionsanalyse lassen sich Depression und Fatigue als unabhängige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität darstellen.

■ Ursachen der Müdigkeit

Der Schlaf-Wach-Rhythmus ist bei vielen MS-Patienten gestört. Polysomnographisch zeigen MS-Patienten eine geringere Schlaffeffizienz und häufigere Weckreaktionen in der Nacht im Vergleich zu Kontrollprobanden (5). Allerdings treten auch bei ihnen schlafbezogene, die Schlafkontinuität störende Erkrankungen auf (PLM, Schlaf-Apnoe). Längere ungestörte Schlafzeiten bedingen eine signifikant bessere Tagesbefindlichkeit (11). Bei Mitbeteiligung des aufsteigenden retikulären System im Entzündungsprozess ist in jedem Fall erhöhte Müdigkeit zu postulieren (11).

Therapie

Da die Ätiologie von Fatigue und Müdigkeit sehr komplex ist, muss nach exakter Erfassung der Problematik eine individuelle Therapie gewählt werden.

Therapie der Müdigkeit

Der Einfluss sedierender Medikamente (Analgetika, Antihistaminika, Antispastika) muss bedacht und falls möglich modifiziert werden. Da der Nachtschlaf durch MS-Symptome (Spastik, Blasen-schwäche, Paresen) gestört wird, sollte hier die Therapiemöglichkeit überprüft werden. Bei medikamentöser Intervention bzgl. der Spastik muss der mögliche Überhang mit Einfluss auf den Tag berücksichtigt werden.

■ Therapie von Fatigue

Tagesablauf/Umgebung: Die Patienten sollen sich wohl dosiert ent-

Tab. 3 Therapie der Fatigue und Müdigkeit bei Multipler Sklerose

- Evaluation und Modifikation sedierender Medikation (z.B. Antispastika) und Umweltfaktoren (insbesondere Vermeidung von starker Wärmeexposition)
- Strukturierung des Tagesablaufes mit wohl dosierter körperlicher Belastung und ausreichenden Ruhephasen
- Psychotherapeutische Begleitung mit dem Ziel, Fatigue als Krankheitssymptom zu akzeptieren, Förderung einer internalen Krankheitskonzeption
- Medikation. Amantadin 2 x 100 mg (Fatigue), Modafinil 100–400 mg (Müdigkeit)
- Ggf. antidepressive Therapie (nicht sedierende Antidepressiva, z.B. Fluoxetin 10–40 mg, Citalopram 20–40 mg)

sprechend der individuellen Beeinträchtigung belasten. Für ausreichende Erholungspausen ist zu sorgen, Überhitzungen sollten vermieden werden.

Medikamente: Am häufigsten wird Amantadin (2 x 100 mg/die) eingesetzt. Die Wirkung wird mit der erhöhten körpereigenen Dopaminfreisetzung erklärt. In der Studie von Murray (16) führte 59% der Verum- gegenüber 0% der Placebogruppe die Therapie trotz Nebenwirkungen fort. Das Medikament bietet eine gute Langzeitverträglichkeit bei niedriger Nebenwirkungsrate (selten Verwirrtheit, innere Unruhe, Blasenentleerungsstörung).

Medikamente, die zur Hypersomnietherapie eingesetzt werden, zeigen in der Regel unbefriedigende Ergebnisse. Selbst unter hoher Dosierung von Pemolin (75 mg/Tag) ließ sich keine signifikante Reduktion bei Fatigue erzielen (13). Bei Erhöhung der Dosis werden vermehrt Nervosität, Angst und Schlafstörungen induziert. Pemolin ist zulassungsbedingt nur eingeschränkt verfügbar.

Bei Erfolgen in der Hypersomnietherapie wird auch die nicht amphetaminhaltige Substanz Modafinil zur Behandlung der Fatigue empfohlen (200 mg morgens). Die Substanz ist für die Behandlung der Tagesschläfrigkeit bei der Narkolepsie zugelassen und hat eine aktivierende Wirkung über das aufsteigende retikuläre System. Modafinil steigert die c-fos-Expression in den Neuronen des Nucleus tuberomammillaris (TMN) und in Orexin (Hypocretin)-Neuronen. Diese Regionen beeinflussen die Aufrechterhaltung der physiologischen Tageswachheit (18). Bei Verwendung in der Therapie zur MS-Fatigue fanden sich eher widersprüchliche Ergebnisse. Während Patienten mit einer Dosis von 200 mg eine Reduktion des FSS-Score zeigten, stieg dieser unter 400 mg wieder auf den Ausgangswert an. Hingegen fand sich unter 200 und 400 mg eine signifikante Senkung des ESS-Scores (17). Es wird daher Tagesschläfrigkeit, nicht Fatigue behandelt. Doppelblindstudien zum Nachweis der Wirksamkeit bei MS-Fatigue fehlen zurzeit.

Müdigkeit im Zusammenhang mit Fatigue ist denkbar, wenn Demyelinisierungsherde im Bereich des retikulären aktivierenden Systems (RAS) der Formatio reticularis auftreten (1, 20). Bei Patienten mit Demyelinisierungsherden in diesem Bereich sollte Modafinil als Therapie eingesetzt werden.

Kalium-Kanal-blockierende Aminopyridine bewirken eine Leistungsverbesserung demyelinisierender Axone sowie eine zentrale Transmitterausschüttung. Sie sind allerdings in Deutschland aufgrund ihrer potenziell toxischen Nebenwirkungen nicht zugelassen (20). Unter der Therapie können Krampfanfälle induziert werden.

Prophylaktische Wirkung hinsichtlich weiterer demyelinisierender Schäden, Beeinflussung neuroendokriner Störungen, evtl. auch Reparaturwirkung auf bereits stattgehabte Läsionen haben Betainterferone und Glatirameracetat. Erste Beobachtungen mit positiver Wirkung auf Fatigue gibt es bereits, wobei zu beachten ist, dass zu Beginn der Therapie durch die grippeähnlichen Nebenwirkungen die Fatigue verstärkt werden kann.

Fatigue und Depression. Korrelationen wurden dargestellt, kritisch bleibt jedoch anzumerken, dass Aussagen in Depressionsskalen auch spezifische MS-Symptome widerspiegeln. Insbesondere ergeben sich Korrelationen bei Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf und starker Mobilitätseinschränkung. Bei sicherem Nachweis einer Depression sollte eine antidepressive Medikation (vorzugsweise mit nichtsedierenden Antidepressiva wie Fluoxetin, Desipramin, Citalopram initiiert werden). Günstigere Ergebnisse haben insbesondere Patienten mit interner Krankheitskognition, d.h. Einstellung zu aktiver Intervention in den eigenen Krankheitsprozess. Dies bestärkt die Forderung nach psychotherapeutischer Begleitung mit Vermittlung einer Krankheitsbewältigungsstrategie (19).

■ Fazit

Zusammenfassend sind Fatigue und Müdigkeit bei MS-Patienten

multifaktoriell bedingt. Mittels strukturierter Fragebögen sollte eine exakte Symptomdifferenzierung durchgeführt werden. Hieraus ergibt sich dann die Auswahl aus den vorhandenen Therapieansätzen. Im Vordergrund sollten nichtmedikamentöse Verfahren im Sinne der Gestaltung des Tagesablaufes und der Umgebungsfaktoren, ggf. psychologische Unterstützung stehen.

Summary

Fatigue and daytime sleepiness are complained by up to 80% of MS-patients. Proposed pathological mechanisms are demyelination and inflammatory cytokines in the central nervous system as well as in peripheral nervous structures. Structured self-report scales can assess sleepiness and fatigue. Studies directed at defining the anatomical substrate of fatigue should use functional MRI and PET. The frontal systems, the hypothalamus and basal ganglia seem to be involved in the fatigue causing circuits. In the clinical management other fatigue-producing conditions should be excluded. Graded exercise and timed rest periods throughout the day as well as behavioural therapy are no pharmacological treatments. Amantadine can improve fatigue. Daytime sleepiness responds to modafinil. Interferon-β and glatirameracetat may initially worsen fatigue but improve symptoms over the follow-up period. If depressive symptoms interfere with fatigue non sedating antidepressant medication should be added.

Key Words:

Multiple sclerosis – fatigue – daytime sleepiness

Literatur

1. Colombo B, Boneschi FM, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, Comi G. MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 2000; 247: 506–509
2. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 174–179
3. Curcio G, Casagrande M, Bertini M. Sleepiness: evaluating and quantifying me-

- thods. Int J Psychophysiol 2001; 41: 251–263
4. Dickinson CJ. Chronic fatigue syndrome – aetiological aspects. Eur J Clin Invest 1997; 27: 257–267
5. Ferrini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, Comi G, Smirne S. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis. Correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. J Neurol sci 1994; 125: 194–197
6. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. NeuroImage 2002; 15: 559–567
7. Fischer JS, Rudick R, Cutter G, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. Multiple Sclerosis 1999; 5: 244–50
8. Fischer J, Mayer G, Peter JH, Riemann D, Sitter H. Leitlinie S2 der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) – Nicht-erholbarer Schlaf. Berlin, Wien, Blackwell, 2002
9. Iriarte J, Subira ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlations with clinical and biological factors. Multiple Sclerosis 2000; 6: 124–130
10. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. J Neurol Sci 2002; 205: 51–58
11. Kotterba S, Eren E, Fangerau T, Malin JP, Sindern E. Differenzierung von Müdigkeit und Fatigue bei Multipler Sklerose – Vergleich unterschiedlicher Messinstrumente. Fortschr Neurol Psychiatr im Druck
12. Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989; 46: 1121–1124
13. Krupp LB, Coyle MD, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. Neurology 1995; 45: 1956–1961
14. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. Neurology 2000; 55: 934–939
15. Multiple Sclerosis Council for clinical practice guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis, 1998
16. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. Can Neurol Sci 1985; 12: 251–254
17. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil[®]) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 179–183
18. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, Saper CB: Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil induced Wakefulness. J Neurosci 2000; 20 (22): 8620–8628
19. van der Werf SP, Evers A, Jongen PJH, Bleijenberg G. The role of helplessness as mediator between neurological disability, emotional instability, experienced fatigue and depression in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2003; 9: 89–94
20. Zimmermann C, Hohlfeld R. Fatigue bei Multipler Sklerose. Nervenarzt 1999; 6: 566–574

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Sylvia Kotterba
Neurologische Klinik und Poliklinik
BG-Kliniken Bergmannsheil –
Universitätsklinik
Buerkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (0711) 89 31-0
Telefax (0711) 89 31-322

Verantwortliche Schriftleitung:
Markus Gastpar, Essen
Jürgen Fritze, Pulheim

Erweiterte Schriftleitung:
Günther Faust, Mainz
Manfred Fichter, Prien am Chiemsee
Andreas Hufnagel, Essen
Joachim Morgner, Dresden
Götz-Erik Trott, Aschaffenburg

Wissenschaftlicher Beirat:
Thomas Becker, Leipzig; Horst Berzewski, Berlin; Lothar Blaha, Deggenedorf; Hans-Dieter Brenner, Bern; Pasquale Calabrese, Bochum; Klemens Dieckhöfer, Bonn; Tilman Elliger, Köln; Volker Faust, Ravensburg; Franz Joseph Freisleder, München; Michael Geyer, Leipzig; Iver Hand, Hamburg; Gerhard Harrer, Salzburg; Kurt Heinrich, Düsseldorf; Paul Hoff, Zürich; Siegfried Kaumeier, Merzig; Roger Kirchner, Cottbus; Gerd Laux, Wasserburg/München; Helmut Lechner, Graz; Walter E. Müller, Frankfurt am Main; Dieter Naber, Hamburg; Hartmut Radebold, Kassel; Helmut Remschmidt, Marburg; Peter Riederer, Würzburg; Eckardt Rütger, Göttingen; Jörn Peter Sieb, München; Wolfgang Weig, Osnabrück; Wolfgang Werner, Merzig; Roland Wörz, Bad Schönborn; Manfred Wolfersdorf, Bayreuth

Bestellungen: Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag

Bezugsbedingungen:
Einzelheft € 9,- + Porto.
Jahresabonnement € 69,-
inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten
gegen Nachweis und Bankeinzug
€ 45,- inkl. MwSt. und Porto.
Ausland zuzüglich Versandkosten
(cash with order) € 15,80 (Europa)
bzw. € 44,90 (Airlift).

Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendarermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresende eine Abbestellung beim Verlag vorliegt.

Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Verlag und Copyright:
© 2003 by Georg Thieme Verlag,
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart.

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in den Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlages. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für Inhalt, Vorschau und Titelseite werden Abbildungen aus den beschriebenen Arbeiten verwendet, anderenfalls ist die Herkunft ebenfalls im Inhaltsverzeichnis deklariert.

Hinweis für Autoren:
Zur Veröffentlichung in der Zeitschrift angenommen werden unveröffentlichte Originalarbeiten, Übersichtsarbeiten und Kasuistiken, die nicht auch gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Richtlinien zur Abfassung des Manuskriptes können bei der Redaktion angefordert werden. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt/Brennpunkt und Übersicht/Originalarbeit werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Redaktionsleitung:
Günther Buck
Telefon (0711) 89 31-440

Chefredaktion:
Katrin Wolf
Telefon (0711) 89 31-179
Katrin.Wolf@thieme.de

Redaktionsassistent:
Sabine Bischoff
Telefon (0711) 89 31-551
Telefax (0711) 89 31-322

Internet-Adresse:
<http://www.thieme.de>

Verantwortlich für den Anzeigenteil:
pharmedia, Anzeigen-
und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:
Greta Weller
Telefon (0711) 89 31-304
Greta.Weller@pharmedia.de

Zur Zeit gilt Anzeigenpreisliste
1.10.2002

Zeitschriftenvertrieb:
Telefon (0711) 89 31-321

Herstellung:
Karl-Heinz Zobel
Telefon (0711) 89 31-441

Satz, Grafik, Layout:
Wolfgang Eckl, Andrea Stiller,
Karl-Heinz Zobel

Druck und Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co
70329 Stuttgart

Bankverbindung:
Deutsche Bank Stuttgart
Konto-Nr. 1420 017, BLZ 600 700 70
Landesbank Baden-Württemberg
Konto-Nr. 2 055 723, BLZ 600 501 01
Post giro Stuttgart
Konto-Nr. 45 000-705, BLZ 600 100 70

Erscheinungsweise: monatlich

Regularly listed in EMBASE

Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf Ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.