

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. MED. RALF LINKER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ANALYSE VON FATIGUE, DEPRESSION, TAGESSCHLÄFRIGKEIT,  
SCHLAFQUALITÄT UND AKTIVITÄT ERMITTELTE SCHLAFPARAMETERN  
BEI MULTIPLE SKLEROSE-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHER  
KRANKHEITSDAUER IM VERGLEICH ZU GESUNDEN KONTROLLPERSONEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Bettina May

2020



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. MED. RALF LINKER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ANALYSE VON FATIGUE, DEPRESSION, TAGESSCHLÄFRIGKEIT,  
SCHLAFQUALITÄT UND AKTIMETRISCH ERMITTELTEN SCHLAFPARAMETERN  
BEI MULTIPLE SKLEROSE-PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHER  
KRANKHEITSDAUER IM VERGLEICH ZU GESUNDEN KONTROLLPERSONEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Bettina May

2020

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas-Christian Wetter

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Multiple Sklerose .....	7
1.1.1 Geschichte .....	7
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie .....	8
1.1.3 Immunpathogenese .....	12
1.1.4 Klinik und Verlaufsformen .....	12
1.1.5 Diagnose.....	15
1.1.6 Medikamentöse Therapie.....	16
1.2 Fatigue .....	17
1.3 Depression .....	18
1.4 Tagesschläfrigkeit .....	20
1.5 Schlafstörungen .....	21
1.6 Aktigraphie .....	22
1.6.1 Geschichtliche Entwicklung.....	22
1.6.2 Grundlagen .....	23
1.6.3 Vergleich zur Polysomnographie.....	24
2 Klinisch-wissenschaftliche Fragestellung.....	28
3 Material und Methoden.....	29
3.1 Untersuchungspopulation.....	29
3.1.1 MS-Patienten mit EM .....	30
3.1.2 MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer .....	30
3.1.3 Gesunde Kontrollen .....	30
3.2 Studienablauf .....	31
3.3 Fragebögen.....	36
3.3.1 Epworth Sleepiness Scale (ESS) .....	36
3.3.2 Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) .....	36
3.3.3 Beck Depression Inventory (BDI) .....	37
3.3.4 Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) .....	38
3.3.5 Fatigue Severity Scale (FSS) .....	38
3.3.6 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) .....	39
3.4 Aktigraphie .....	40
3.4.1 Methodik .....	40

3.4.2	Schlaftagebuch .....	41
3.4.3	Auswertung der Daten .....	42
3.4.4	Schlafparameter.....	46
3.5	Statistische Auswertung .....	47
4	Ergebnisse.....	49
4.1	Studienkollektiv .....	49
4.1.1	Demographische Daten .....	49
4.1.2	Klinische Daten der MS-Patienten .....	50
4.2	Auswertung der Fragebögen.....	53
4.2.1	Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	53
4.2.2	Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) .....	55
4.2.3	Beck Depression Inventory (BDI).....	58
4.2.4	Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) .....	62
4.2.5	Fatigue Severity Scale (FSS).....	64
4.2.6	Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) .....	66
4.2.7	Zusammenfassung.....	69
4.3	Auswertung der Aktigraphie .....	70
4.3.1	Zeit im Bett (Time in Bed, TIB).....	71
4.3.2	Schlafdauer (Actual Sleep Time, AST).....	73
4.3.3	Wachzeit nach dem Einschlafen (Actual Wake Time, AWT).....	75
4.3.4	Schlafeffizienz (SE).....	76
4.3.5	Schlaflatenz (SL).....	78
4.3.6	Zusammenfassung.....	80
4.4	Korrelation der Fragebögen und der Aktigraphie.....	82
5	Diskussion .....	87
5.1	Zusammenfassung und Fragestellung .....	87
5.2	Diskussion der Methodik .....	88
5.2.1	Studienkollektiv .....	88
5.2.2	Methodik der Fragebögen .....	93
5.2.3	Methodik der Aktigraphie .....	94
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	99
5.3.1	Ergebnisse der Fragebögen.....	99
5.3.2	Ergebnisse der Aktigraphie .....	103
5.3.3	Diskussion der Korrelation von Fragebögen und Aktigraphie .....	106
5.3.4	Limitationen und Ausblick.....	110

6 Zusammenfassung .....	112
7 Anhang .....	114
7.1 Abbildungen .....	114
7.2 Tabellen .....	128
8 Literaturverzeichnis .....	131
9 Danksagung .....	142

## Abkürzungsverzeichnis

APC	Antigenpräsentierende Zellen
AST	Actual Sleep Time (Schlafdauer)
AW	Actiwatch
AWT	Actual Wake Time (Wachzeit nach dem Einschlafen)
BDI	Beck Depression Inventory
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EM	Erstmanifestation
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FSS	Fatigue Severity Scale
HLA	Human Leukocyte Antigen
MBP	Myelin Basic Protein
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MHC	Major Histocompatibility Complex
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Scale
MW	Mittelwert
NPT	neuropsychologische Testung
OKB	oligoklonale Banden
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PPMS	primary progressive type of MS
PRMS	progressive relapsing type of MS
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
REM	rapid eye movement
RLS	Restless Legs Syndrom
RRMS	relapsing remitting type of MS
SD	Standardabweichung
SDS	Zung Self-Rating Depression Scale
SE	Schlafeffizienz
SL	Schlaflatenz
SPMS	secondary chronic progressive type of MS
TIB	Time in Bed (Zeit im Bett)
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des Gehirns und/oder des Rückenmarks. Sie verläuft chronisch und geht mit einer Entmarkung der Myelinscheiden, axonaler Schädigung und Gliose einher (Stadelmann-Nessler und Brück, 2015). Laut der Multiple Sclerosis International Federation ist die MS eine der häufigsten Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS) (Multiple Sclerosis International Federation, 2013).

### 1.1.1 Geschichte

Die Heilige Ludwina von Schiedam, die Ende des 14. Jahrhunderts in Holland lebte, beschrieb zum ersten Mal Symptome einer Erkrankung, die rückblickend mit großer Wahrscheinlichkeit als MS diagnostiziert werden kann. Sie litt an Gleichgewichtsverlust, Schwächegefühl und visuellen Störungen, wobei sich die Symptome teilweise wieder zurückbildeten (Murray, 2009). Ein weiteres Beispiel für eine Person, die nach heutigem Erkenntnisstand an MS erkrankte, ist Augustus d'Este, unehelicher Enkel von König George III, der als Erstsymptom im Alter von 28 Jahren mutmaßlich an einer Optikusneuritis litt und fortan bis zu seinem Tode Tagebuch über seine Beschwerden führte. Im Verlauf stellten sich rezidivierende motorische Symptome, wie eine Schwäche in der unteren Extremität, ein, was schließlich zu einer ausgeprägten Gangstörung führte (Murray, 2009).

Durch Jean-Martin Charcot wurde der Krankheit 1868 zum ersten Mal der Name Multiple Sklerose („sclérose en plaques“) gegeben, indem er bisherige pathologische und klinische Aufzeichnungen zusammenführte und diese während seiner Vorlesungen umfassend beschrieb. Durch ihn wurde die Erkenntnis, dass MS als eigenständige Krankheit anzusehen ist, etabliert (Murray, 2009; Schmidt, 2015). Nachdem Charcot den Namen im 19. Jahrhundert geprägt hat, dauerte es schließlich noch mehrere Jahrzehnte, bis der Begriff „multiple sclerosis“ im angloamerikanischen Raum etabliert wurde (Talley, 2004).

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

#### *Epidemiologie*

Weltweit leiden in etwa 2,3 – 2,5 Mio. Menschen an MS (33 pro 100.000 Einwohner), wobei die Dunkelziffer wahrscheinlich höher ist, da nicht alle Personen mit MS als solche diagnostiziert werden (Multiple Sclerosis International Federation, 2013, 2015). Neueren Untersuchungen zufolge beträgt die Prävalenz von MS in Deutschland zwischen 100.000 und 140.000 (Höer et al., 2014).

Die Prävalenz von MS ist sowohl abhängig vom Geschlecht als auch von globalen und ethnischen Faktoren (Multiple Sclerosis International Federation, 2015). Während frühere Untersuchungen noch von einem Frauenanteil von 66% ausgingen, wird er heutzutage mit bis zu 75% angegeben (Flachenecker und Zettel, 2015a). Der mögliche Grund dafür könnte ein verändertes Rauchverhaltens seitens der weiblichen Bevölkerung darstellen (Ascherio und Munger, 2016). Seit längerem ist bekannt, dass die Erkrankungsraten zudem einem Nord-Süd-Gradienten folgen: das Erkrankungsrisiko ist in Nordamerika und Europa am höchsten mit 140 bzw. 108 Fällen pro 100.000 Einwohnern, während es in afrikanischen Region südlich der Sahara und in Ostasien mit 2,1 bzw. 2,2 pro 100.000 Einwohnern besonders niedrig ist (siehe Abbildung 1) (Multiple Sclerosis International Federation, 2013). In bestimmten indigenen Bevölkerungsgruppen wie den Maori in Neuseeland, den Aborigines in Australien und den Inuits ist MS fast gänzlich unbekannt (Multiple Sclerosis International Federation, 2015).

#### PREVALENCE BY COUNTRY (2013)

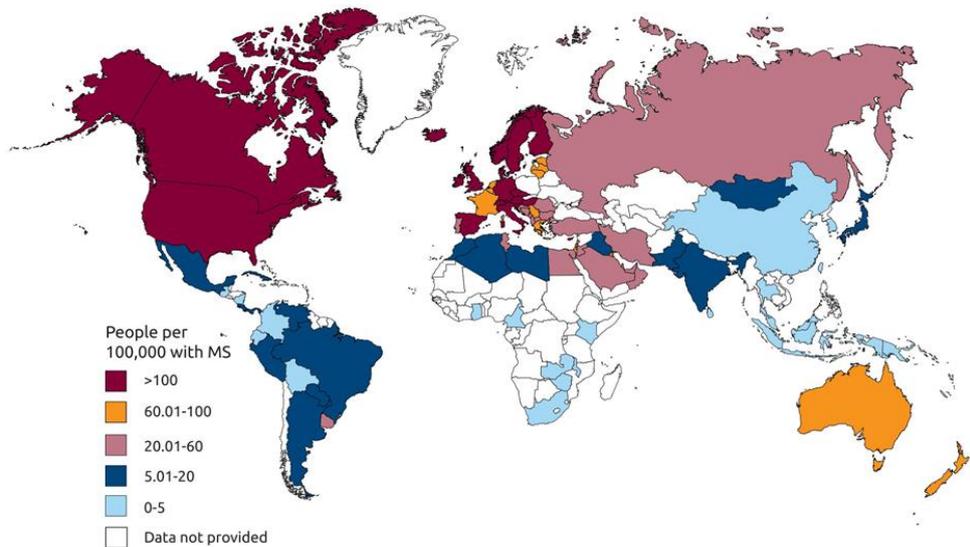


Abbildung 1 "Atlas of MS" (Multiple Sclerosis International Federation, 2013)

Das Erkrankungsalter liegt weltweit um das 30. Lebensjahr. Nichtsdestotrotz wurde einerseits bei 3-5% der Patienten bereits im Kindesalter MS diagnostiziert, andererseits wurden ebenso Inzidenzen von Erwachsenen in einem höheren Lebensalter beschrieben (Multiple Sclerosis International Federation, 2013, 2015).

#### *Ätiologie*

Es bestehen verschiedene Theorien zur Entstehung der Entzündungsprozesse bei MS, da deren Ätiologie bis heute noch nicht eindeutig geklärt ist. Diese Überlegungen werden im Folgenden kurz dargestellt.

Genetische Aspekte: Da die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei zunehmender genetischer Gemeinsamkeit bei Familienangehörigen steigt, liegt es nahe, zu einem gewissen Anteil von genetischen Einflüssen auszugehen. MS ist hierbei den komplex genetischen Erkrankungen einzuordnen (Riedhammer und Weissert, 2015). Zwillingsstudien konnten belegen, dass die Konkordanz einer Erkrankung an MS bei monozygoten Zwillingen bei 25,9% liegt, während sie bei dizygoten Zwillingen 2,3% beträgt und damit nahe an einer Konkordanzrate von 1,9% bei Geschwistern ist, die keine Zwillinge sind (Ebers et al., 1986). Weitere Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So liegt die alterskorrigierte Erkrankungswahrscheinlichkeit bei

Personen, die ersten Grades mit einem Betroffenen verwandt sind, bei 2,77%, während sie bei Verwandten dritten Grades nur noch 0,88% beträgt (Robertson et al., 1996). Verschiedene Allele des Gens HLA-DRB1\*, das den Human Leukocyte Antigen (HLA) -Komplex der Klasse II von Antigenpräsentierenden Zellen (APC) kodiert und der ein wichtiger Bestandteil der Antigenpräsentation für CD4+ T-Zellen durch APC ist, sind mit der Erkrankung an MS assoziiert (Hardt und Hoffmann, 2015). Personen mit dem HLA-DRB1\*1501-Allel, welches v.a. in Nordeuropa, Nordamerika und den USA gehäuft vorkommt, haben laut einer Metaanalyse ein dreifach erhöhtes Risiko, an MS zu erkranken (Di Xiao et al., 2015).

Vitamin D Mangel: Aufgrund der globalen Unterschiede bezüglich der Prävalenz von MS, die abhängig vom Breitengrad ist, wurde die Vitamin D Mangel Hypothese aufgestellt, da die Vitamin D Aufnahme abhängig von der Sonnenexposition, im Speziellen der UV-B Strahlung, ist (Ascherio und Munger, 2016). Im Promotorbereich des HLA-DRB1\*1501-Allels findet sich ein Vitamin-D-Response-Element, an dem Vitamin D dessen Genexpression beeinflusst (Ramagopalan et al., 2009). Die Vermutung ist, dass durch einen Vitamin D Mangel die Expression des Gens während der T-Zell-Entwicklung vermindert ist und als Folge die negative Selektion im Thymus beeinträchtigt sein könnte, wodurch autoreaktive T-Zellen entstehen könnten. Daraus könnte geschlossen werden, dass die Prädisposition für MS von einem Vitamin D Mangel abhängig sein könnte (Hardt und Hoffmann, 2015). Epidemiologische Untersuchungen unterstützen die Aussage, dass Vitamin D, v.a. während der Kindheit und Adoleszenz, einen protektiven Faktor für das Risiko an MS zu erkranken darstellt. Zudem zeigen Studien bei MS-Patienten, die einen Vitamin D Mangel aufweisen, eine Verbesserung der klinischen Symptome und der Krankheitsaktivität, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt wurde, wenn dieser Mangel behoben wird (Ascherio und Munger, 2016).

Infektionen: Bereits 1884 wurde von Pierre Marie die Hypothese aufgestellt, dass MS eine infektionsbedingte Erregererkrankung darstellt, was allerdings wegen eines fehlenden zeitlichen Zusammenhangs nicht bestätigt werden konnte (Hardt und Hoffmann, 2015). Es wurde jedoch festgestellt, dass MS-Erkrankte häufiger als Gesunde eine Produktion von IgG Antikörpern gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV), welches zur Familie der Herpesviridae zählt, aufweisen (Odds Ratio: 4,47), wobei der genaue Zusammenhang noch nicht eindeutig geklärt ist (Almohmeed et al., 2013). Es

könnte jedoch durch Gedächtniszellen, die sich aus den mit EBV-infizierten B-Zellen entwickeln und als APC dienen, zu einer Kreuzreaktivität mit dem Myelin Basic Protein (MBP) kommen, wodurch CD4+ T-Zellen zur Zytokinproduktion aktiviert werden könnten. Dadurch wäre der Weg zu einer chronischen Autoimmunerkrankung gegeben (Hardt und Hoffmann, 2015). Interessanterweise ist die Prävalenz von MS in Staaten mit einem größeren Hygienestandard und damit einhergehend einer EBV-Infektion, die – im Gegensatz zu Staaten mit niedrigeren Hygieneverhältnissen – häufig erst im späteren Kindes- bzw. frühen Erwachsenenalter auftritt, höher. Diese „späte“ Infektion führt häufiger zu einer infektiösen Mononukleose, einer verbreiteten Manifestation der EBV-Infektion, die erst während der Adoleszenz oder später auftritt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine EBV-Infektion ein starker Risikofaktor für die Entstehung von MS ist (Ascherio und Munger, 2016).

Rauchen: Tabakrauchen stellt einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von MS dar. Die hierbei freigesetzten Noxen stehen im Verdacht, das Immunsystem, also auch T-Zellen, zu aktivieren, was zu einem erhöhten Risiko führt, MS zu entwickeln (Hedström et al., 2009), v.a. in Kombination mit genetischen Risikofaktoren wie dem HLA-DRB1\*1501-Allel (Hedström et al., 2011). In einer Metaanalyse von vier prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass bei moderatem Rauchen ein 20% erhöhtes Risiko und bei starkem Rauchen ein bis zu 60% erhöhtes Risiko besteht, MS zu entwickeln (Ascherio und Munger, 2016). Allein das Passivrauchen zeigt bei Kindern, die in einem rauchenden Elternhaus aufwachsen, schädigende Wirkungen (Mikaeloff et al., 2007). Nicht nur das Auftreten von MS, sondern auch die Progression der Erkrankung bzw. Verschlimmerung von Symptomen wird vermutlich durch Zigarettenrauch beeinflusst (Ascherio und Munger, 2016). Es bedarf noch weiterer Studien, um den Grund für die höhere Prävalenz von MS bei Rauchern zu ermitteln.

Der heutige Erkenntnisstand lässt vermuten, dass durch die Vermeidung von negativen Umwelteinflüssen, genauer gesagt durch einen Rauchverzicht, einer Vitamin D Supplementierung und einer EBV Infektion in früherer Kindheit (um die Entstehung einer infektiösen Mononukleose zu verringern) 60% der MS Fälle verhindert werden könnten (Ascherio und Munger, 2016).

### 1.1.3 Immunpathogenese

Die Gewebeschäden, die bei MS in grauer und weißer Substanz entstehen, werden durch immunologische Prozesse in Gang gesetzt, deren Ursache wie oben beschrieben noch unklar ist. Diese Schädigung wird durch eine Einwanderung von Immunzellen aus dem Blut in das ZNS initiiert. T-Zellen dringen dabei im Sinne einer Zellmigration vor allem über postkapilläre Venolen in das ZNS ein und befinden sich dann im perivaskulären Raum (sog. Virchow-Robin-Raum), wo die T-Zellen restimuliert werden (Krumbholz und Meinl, 2015). Tierexperimentell wurde gezeigt, dass dies möglicherweise geschieht, indem T-Zellen sowohl peripher mit fremden Antigenen als auch mit ZNS-Antigenen, z.B. dem MBP, eine Kreuzreaktion eingehen können (Harkiolaki et al., 2009). Nach Aktivierung der T-Zellen werden von diesen Zytokine ausgeschüttet, was zu einer lokalen Entzündung und infolgedessen zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke angrenzender Kapillaren führt, was in der kraniellen Magnetresonanztomographie (cMRT) als „aktive“, Kontrastmittel-anreichernde Läsion visualisierbar ist. Dadurch können weitere Immunzellen, Antikörper und Komplementfaktoren in das ZNS eindringen. Durch die Entzündungsreaktion werden Makrophagen und Mikroglia aktiviert, welche u.a. reaktive Sauerstoffradikale produzieren, wodurch beispielsweise Myelinscheiden angegriffen werden (Krumbholz und Meinl, 2015).

Zudem können die Myelinscheiden geschädigt werden, indem sowohl CD4+ T-Zellen, als auch CD8+ T-Zellen über ihren T-Zell-Rezeptor mit Antigenen (z.B. dem MBP) auf dem Major Histocompatibility Complex (MHC) I bzw. II interagieren und dadurch eine Schädigung der Zielzelle auslösen (Friese und Fugger, 2009). Durch diese Mechanismen kommt es zu einer Entmarkung und axonalen Schädigung der Nervenfortsätze (Krumbholz und Meinl, 2015).

### 1.1.4 Klinik und Verlaufsformen

Während Charcot im 19. Jahrhundert noch Intentionstremor, Nystagmus und skandierende Sprache als MS-typische Trias angesehen hat, ist heutzutage aufgrund der im ZNS verteilten Läsionen eine Vielfalt von Symptomen und deren Ausprägung bekannt. Diese verändern sich durch den prozesshaften Verlauf der Erkrankung in

vielen Fällen im Laufe der Zeit (Köhler und Hoffmann, 2015). Die häufigsten Symptome sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Die häufigsten Symptome bei MS (Köhler und Hoffmann, 2015)

<b>Dimension</b>	<b>Symptome</b>
Motorik	Schwäche, Spastik, positive Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, Tremor
Hirnnerven	Optikusneurits, Sehverschlechterung, Nystagmus, internukleäre Ophthalmoplegie, Dysarthrie, Dysphagie
Sensorik	Parästhesien, Schmerzen, Oberflächen-, Tiefensensibilitätsstörungen, Trigeminusneuralgie, Lhermitte-Zeichen, Allodynie
Vegetativum	Blasen-, Darmentleerungs-, Sexualfunktionsstörungen
Neuropsychologie	Kognitive Defizite, Fatigue, depressive Störungen

Die geschilderten Symptome treten je nach Verlaufsform schubweise oder progredient auf. Ein Schub wird laut der deutschen Gesellschaft für Neurologie als „neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können“, definiert (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Diese Veränderungen müssen über einen Zeitraum von 24 Stunden persistieren, mit einem Zeitintervall von mind. 30 Tagen zu vorausgehenden Schüben auftreten und nicht durch Infektionen oder durch eine Änderungen der Körpertemperatur (sog. Uhthoff-Phänomen) ausgelöst sein (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Bei der MS sind vier verschiedene Verlaufsformen beschrieben (siehe Abbildung 2):

Am schubförmigen Verlauf („relapsing remitting type of MS“, RRMS) leiden zu Krankheitsbeginn bis zu 90% der Erkrankten. Hier sind akute Verschlechterungen mit vollständiger Remission oder mit verbleibenden Residuen nach einem Schub vorherrschend, wobei zwischen den Schüben keine Progression auftritt (Flachenecker und Zettel, 2015b; Lublin und Reingold, 1996).

Bei 30-40% der Patienten kommt es nach 10-15 Jahren zu einem Übergang von der RRMS zur sekundär progredienten Form („secondary chronic progressive type of MS“, SPMS). Nach initialen Schüben im Sinne eines RRMS kommt es bei dieser Verlaufsform im weiteren Verlauf zu einer progressiven Verschlechterung. Diese kann mit oder ohne aufgesetzte Schübe verlaufen (Flachenecker und Zettel, 2015b; Weinsshenker et al., 1989).

Ungefähr 10-15% der Betroffenen zeigen einen primär chronisch-progredienten Verlauf („primary progressive type of MS“, PPMS), der durch eine Zunahme des neurologischen Defizits ab Krankheitsbeginn ohne Schübe und Remissionsphasen gekennzeichnet ist (Flachenecker und Zettel, 2015b; Thompson, 1997).

Nur ein kleiner Teil der Betroffenen leidet an dem sogenannten chronisch progredienten Verlauf mit Schüben („progressive relapsing type of MS“, PRMS), der zwar ähnlich wie der PPMS ab dem Krankheitsbeginn chronisch progredient verläuft, allerdings im Gegensatz dazu zusätzlich Schübe aufweist, die komplett oder inkomplett remittieren (Lublin et al., 2014; Lublin und Reingold, 1996).

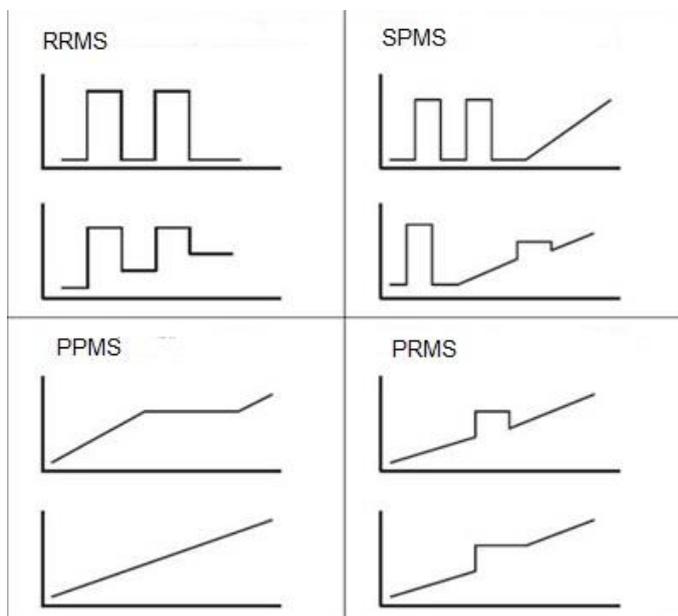


Abbildung 2: Verlaufsformen der MS (modifiziert nach Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, 2016)

2013 wurde das Klassifikationssystem um das klinisch isolierte Syndrom (clinically isolated syndrome, „CIS“) als Erstmanifestation von Erkrankungen, welche – wie auch die MS – eine entzündliche Demyelinisierung aufzeigen, erweitert. Der Hintergrund ist,

dass die Diagnose eines CIS in Kombination mit Läsionen im cMRT eine höhere Wahrscheinlichkeit mit sich bringt, die diagnostischen Kriterien für MS zu einem späteren Zeitpunkt zu erfüllen (Lublin et al., 2014).

#### 1.1.5 Diagnose

Die Diagnose MS wird durch eine Kombination aus Anamnese, Objektivierung der klinischen Ausfälle, beispielsweise mittels visuell-evozierter Potentiale, somatosensibel-evozierte Potentiale und motorisch-evozierter Potentiale und dem Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination, häufig mithilfe einer Kernspintomographie, gestellt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Zur Diagnostik der MS werden die McDonald Kriterien verwendet, welche 2001 erarbeitet, 2005 und 2010 unter Einbeziehung des aktuellen Forschungsstands revidiert wurden und eine Spezifität bzw. Sensitivität von mehr als 90% bzw. 77% aufweisen (Swanton et al., 2006). Ein wichtiges Kriterium der Diagnostik beinhaltet die objektive Dissemination von Läsionen in Ort und Zeit. Dies kann entweder allein in Bezug auf klinischen Beobachtungen in Form von Schüben oder mithilfe der Integration der Symptomatik mit Befunden im MRT geschehen (siehe Anhang Tabelle B1) (Polman et al., 2011).

Zum differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Krankheiten, v.a. erregerbedingter Genese, wird zudem häufig die Liquoruntersuchung eingesetzt. Sie beinhaltet eine Zytologie, die Bestimmung von IgG-, IgA- und IgM-Antikörpern und Albumin, dem Nachweis oligoklonaler Banden (OKB) und Antikörper-Synthese-Indizes für neurotrope Viren, wie dem Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Virus (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012; Köhler et al., 2015).

Die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke stellt eine Möglichkeit dar, den Grad der Behinderung zu quantifizieren. Sie berücksichtigt die acht Funktionssysteme Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion, zerebrale Funktion sowie andere Funktionen und gilt als Goldstandard, um den Ist-Zustand und den Verlauf der MS bei einem Patienten zu beurteilen. Je nach Status des Funktionssystems werden keine (entspricht einer normalen Funktion) oder bis zu 6 Punkte (entspricht einer maximalen Beeinträchtigung) vergeben. Der daraus komplex berechnete Endscore der EDSS

kann zwischen 0 (= neurologische Prüfung verlief normal) bis 10 (= Tod durch MS) betragen (Kurtzke, 1983).

Da einige Funktionssysteme durch die EDSS nicht abgedeckt werden, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie, die Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) bei der Diagnosestellung und im zeitlichen Verlauf zu erfassen. Sie umfasst eine Zeitmessung bei einer Gehstrecke von 7,6m („timed 25 foot walk“), einen Steckbretttest („9-hole peg test“) zur Überprüfung der Armfunktion und einen Aufmerksamkeits-/Konzentrationstest („Paced Auditory Serial Addition Test“) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

#### 1.1.6 Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung eines akuten Schubs werden Glucocorticoide intravenös angewendet. Durchgesetzt hat sich eine Therapie mit Methylprednisolon 500-1000 mg/d für 3-5 Tage. Der Effekt der Glucocorticoide liegt hier weniger in einer Verbesserung der Langzeitprognose als in einer akut rascheren Symptomrückbildung des Schubs. Als Grund für die Rückbildung werden u.a. die Suppression der Entzündungsreaktion und die Restauration der Blut-Hirn-Schranke durch die Steroide gesehen. Sollte die Cortisonstoßtherapie keinen ausreichenden Erfolg erzielen, sollte eine Plasmapherese erwogen werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Bei der immunmodulatorischen Therapie der MS sind je nach Verlaufsform verschiedene Wirkstoffe verfügbar (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über die immunmodulatorische Therapie bei MS (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012; Gelbe Liste, 2018; Montalban et al., 2018; Weissert, 2013)

<b>CIS</b>	<b>RRMS</b>	<b>SPMS</b>	<b>PPMS</b>
Glatirameracetat	Glatirameracetat	Interferon-β 1a (s.c.)	Ocrelizumab
Interferon-β 1a (i.m.)	Interferon-β 1a (i.m.)	Interferon-β 1b (s.c.)	
Interferon-β 1a (s.c.)	Interferon-β 1a (s.c.)	Mitoxantron	
Interferon-β 1b (s.c.)	Interferon-β 1b (s.c.)	Ocrelizumab	
	Teriflunomid	Cladribin	
	Dimethylfumarat		
	Fingolimod		
	Natalizumab		
	Alemtuzumab		
	Mitoxantron		
	Ocrelizumab		
	Cladribin		

## 1.2 Fatigue

Als Fatigue definiert man den subjektiv erlebten Mangel an physischer und/oder mentaler Energie, der durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson(en) wahrgenommen wird und den Betroffenen bei alltäglichen Aktivitäten einschränkt (Köhler und Hoffmann, 2015; Veauthier und Paul, 2016). Dabei kann es bei der motorischen Fatigue zu einem Abfall der körperlichen und bei der mentalen Fatigue zu einer Reduzierung der kognitiven Leistungsfähigkeit kommen (Köhler und Hoffmann, 2015; Schreurs et al., 2002). Fatigue ist bei Patienten mit MS ein weit verbreitetes Symptom, die Prävalenz bei Erkrankten liegt je nach Studienlage zwischen 66 und 90% und wird von Betroffenen als sehr belastend empfunden (Fisk, Pontefract et al., 1994; Kos et al., 2008; Lobentanz et al., 2004; Weiland et al., 2015). Dabei stellt Fatigue nicht nur einen erheblichen Belastungsfaktor für den Patienten, sondern auch für seine Mitmenschen dar. Fatigue wirkt sich einerseits auf die mentale und körperliche Gesundheit aus (Fisk, Pontefract et al., 1994), andererseits werden

Betroffene in der Ausübung von alltäglichen Tätigkeiten und Pflichten im sozialen wie auch im Arbeitsleben beeinträchtigt (Schreurs et al., 2002).

Es wird angenommen, dass primäre Fatigue einerseits als Folge der Demyelinisierung und des axonalen Verlusts entstehen könnte, obwohl der genaue Pathomechanismus nicht eindeutig geklärt ist. Andererseits wird argumentiert, dass immunologische Faktoren bei der Ausprägung von Fatigue eine Rolle spielen könnten, da viele Patienten während eines Schubs, bei dem das Immunsystem vermehrt aktiv ist und proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet werden, von einer Verstärkung der Fatiguesymptomatik berichten (Kos et al., 2008).

Allerdings können auch verschiedene Faktoren, wie z.B. Schlafstörungen, Depression, andere psychologische Einflüsse, eine reduzierte Aktivität, Schmerz und Medikamente zur sekundären Fatigue führen (Kos et al., 2008). Attarian et al. fanden beispielsweise einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Schlafstörungen bei MS-Patienten (Attarian et al., 2004). Mehrere Studien belegen zudem einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depression und Fatigue (Kroencke et al., 2000; Larson, 2013; Lobentanz et al., 2004; Schreurs et al., 2002). Auf die Kausalität kann jedoch bisher, wie beim Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Fatigue, nicht eindeutig geschlossen werden (Kos et al., 2008; Lobentanz et al., 2004).

Die Therapie der Fatigue bildet aufgrund ihrer Variabilität einen multimodalen Ansatz. Zum einen spielt eine umfassende Aufklärung über die Symptomatik eine entscheidende Rolle, wodurch den Betroffenen die Akzeptanz von Fatigue als Begleiterscheinung von MS erleichtert werden kann. Alltagsaktivitäten sollten vom Patienten genau geplant und an die individuelle Belastbarkeit angepasst werden, um eine vorschnelle Leistungsminderung am Nachmittag oder frühen Abend zu vermeiden. Des Weiteren ist ein moderates Training, die Vermeidung der Auslöser einer sekundären Fatigue und ggf. eine medikamentöse Therapie, z.B. mit Antidepressiva oder Amantadin, sinnvoll (Hoffmann und Block, 2015; Krupp et al., 1995).

### **1.3 Depression**

Zu den drei Hauptsymptome einer depressiven Episode zählen laut ICD-10 eine gedrückte Stimmung sowie ein Interessen- und Antriebsverlust, während als

Zusatzsymptome verminderte Konzentrationsfähigkeit, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Schlafstörungen und verminderter Appetit auftreten können (World Health Organization, 1993).

Die Diagnose einer Depression im Kontext mit einer neurologischen Erkrankung ist im klinischen Alltag nicht immer leicht zu stellen, da einige der Symptome, die bei einer Depression vorhanden sein können, wie z.B. Schlafstörungen oder Antriebslosigkeit, auch bei der MS im Rahmen von neurologischen Veränderungen auftreten können (Feinstein et al., 2014; Fischer et al., 2015). Die Lebenszeitprävalenz für MS-Patienten eine schwere Depression zu entwickeln, liegt mit 25-50% zwei bis fünf Mal höher als bei der Normalbevölkerung (Feinstein et al., 2014). Dennoch werden Depressionen bei Personen, die an MS erkrankt sind, noch immer zu selten diagnostiziert und damit auch unzureichend therapiert (Fischer et al., 2015).

Die Ätiologie der Depression bei MS Erkrankten ist noch nicht ausreichend geklärt. Es werden sowohl genetische und immunologische als auch pathologische Faktoren aufgrund zerebraler Läsionen diskutiert (Feinstein et al., 2014). Hinzu kommt die psychische Belastung, die dadurch zustande kommt, dass Patienten verarbeiten müssen oftmals schon in jungen Jahren an einer chronischen Krankheit zu leiden, was darauf deuten könnte, dass die Depression aus psychologischer Sicht eine Reaktion auf die Diagnose ist (Koch et al., 2015).

Mehrere Studien legen nahe, dass sich der Verlauf einer Depression bei MS-Patienten und bei Nicht-MS-Patienten unterscheidet. Während sich in der Normalbevölkerung schwerere depressive Episoden bei 76% innerhalb eines Jahres wieder erholt hatten (Spijker et al., 2002) wurde bei einer Veröffentlichung, die zehn Jahre nach einer ersten Studie eine Nachfolgeuntersuchung angeschlossen hat, festgestellt, dass sich bei den meisten MS-Patienten, die an Depression litten, innerhalb eines Jahrzehnts keine Veränderungen ergaben (Koch et al., 2008). Auch bei einer weiteren longitudinalen Studie von Koch et al. im Jahr 2015 zeigte sich, dass eine Depression zum Ausgangszeitpunkt der stärkste Prädiktor für eine Depression zu einem späteren Zeitpunkt war (Koch et al., 2015). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich Pathophysiologie, Verlauf und Prognose der Depression bei MS und Nicht-MS-Patienten wesentlich unterscheiden (Koch et al., 2015).

Es wird vermutet, dass von einigen Faktoren das Auftreten einer Depression bei MS-Patienten beeinflusst wird. Wie bereits unter Kapitel 1.2 Fatigue aufgeführt, gibt es mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue aufweisen konnten (Kroencke et al., 2000; Larson, 2013; Lobentanz et al., 2004; Schreurs et al., 2002). Angststörungen treten bei ungefähr der Hälfte der depressiven MS-Patienten auf. Die Komorbidität beider Krankheitsbilder führen bei Betroffenen häufiger zu selbstverletzendem Verhalten, körperlichen Beschwerden und Problemen in der Ausführung sozialer Rollen (Feinstein et al., 1999).

Aufgrund der Belastung und der negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität von Depression bei MS-Patienten ist dessen Behandlung von großer Bedeutung (Marrie et al., 2012), da die Rate an Suiziden bei dieser Bevölkerungsgruppe 7,5 mal höher ist als bei der Normalbevölkerung (Sadovnick et al., 1991). Neben der pharmakologischen Therapie kann eine kognitive Verhaltenstherapie für die Patienten hilfreich sein (Feinstein et al., 2014; Mohr et al., 2001).

#### **1.4 Tagesschläfrigkeit**

Eine pathologische Tagesschläfrigkeit geht mit einem erhöhten Schlafdruck seitens der Betroffenen einher, welcher gehäuft in unangebrachten Situationen auftritt (Popp et al., 2017; Veauthier und Paul, 2016). Die auftretende Schläfrigkeit ist dabei oft durch ein Schlafdefizit, Schlaf-Wach-Störungen oder Schlafstörungen bedingt (Veauthier und Paul, 2016). Definiert wird eine pathologische Tagesschläfrigkeit, wenn über einen Zeitraum von mind. drei Monaten ein Punktwert von  $\geq 10$  in der Epworth Sleepiness Scale (ESS) bei Betroffenen vorliegt (Veauthier und Paul, 2016). Diese kann zudem mithilfe von verschiedenen Tests, z.B. dem multiplen Schlaflatenztest, elektrophysiologisch objektiviert werden (Veauthier und Paul, 2016).

Die Abgrenzung zwischen Tagesschläfrigkeit und Fatigue gestaltet sich im klinischen Alltag und in der Wissenschaft bislang als schwierig, da beide Begriffe häufig synonym verwendet werden und von vielen Betroffenen als einen Zustand des „müde seins“ beschrieben wird (Popp et al., 2017; Shen et al., 2006). Des Weiteren ist die exzessive Tagesschläfrigkeit bei MS-Patienten weitaus weniger untersucht als Fatigue (Popp et al., 2017). In der Studie von Brass et al. konnte gezeigt werden, dass 30% der MS-Patienten positiv für eine exzessive Tagesschläfrigkeit gescreent wurden (Brass et al.,

2014). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Braga et al., welche dabei den größten Anteil der Personen mit exzessiver Tagesschläfrigkeit in der Gruppe der RRMS-Patienten fanden (Braga et al., 2016).

Eine nichtdiagnostizierte und unbehandelte pathologische Tagesschläfrigkeit kann erhebliche Auswirkungen auf die Betroffenen haben, da sie zu Beeinträchtigungen und Unfällen im täglichen Leben der Patienten führen kann (Popp et al., 2017; Shen et al., 2006; Stanton et al., 2006; Veauthier und Paul, 2016), weswegen die gezielte Diagnostik bei potentiell Betroffenen einen wichtigen Inhalt in der Behandlung darstellt.

## **1.5 Schlafstörungen**

Schlafstörungen sind in der Bevölkerung ein weit verbreitetes und für Betroffene ein sehr belastendes Problem. Die Prävalenz von Schlafstörungen unter MS-Patienten wird zwischen 25 – 54% angegeben und ist dabei signifikant höher als in der Normalbevölkerung (Bamer et al., 2008; Clark et al., 1992). Frauen, Personen über 45 Jahre, ein hoher EDSS, das Vorhandensein von Depression und Angststörungen und ein schlechterer mentaler und physischer Gesundheitsstatus stehen in Zusammenhang mit dem Auftreten von Schlafstörungen bei MS (Bamer et al., 2008; Leonavicius und Adomaitiene, 2014). Zudem konnte eine reduzierte Schlafqualität bei einer Studie von Lobentanz et al. im Jahr 2004 bei 62% der MS-Patienten und damit fast zweimal so häufig wie bei der gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Lobentanz et al., 2004).

Manocchia et al. kam zu dem Ergebnis, dass die Folgen für chronisch kranke Personen, die an einer Schlafstörung leiden, eine niedrigere mentale Gesundheit, eine verringerte Arbeitsleistung und eine vermehrte Inanspruchnahme von Dienstleistungen des Gesundheitssystems darstellen (Manocchia et al., 2001).

Die häufigsten Schlafstörungen bei MS-Patienten und in der Allgemeinbevölkerung sind Schlafapnoe, Insomnie und Restless Legs Syndrom (RLS). Zur häufigsten Form der Schlafapnoe zählt das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), bei der es aufgrund eines Kollapses der oberen Schlundmuskulatur zu einer Obstruktion der oberen Atemwege kommt und der normale Atemtrieb erhalten bleibt. Betroffene in der Normalbevölkerung berichten häufig von einem Energieverlust und Müdigkeit im Tagesverlauf (Chervin, 2000). Zur Insomnie zählen Schwierigkeiten beim Einschlafen,

Durchschlafen oder frühmorgendliches Erwachen. Depression, Angst und Schmerzen können dabei zur Insomnie beitragen. Charakteristisch für das RLS ist ein Bewegungsdrang der Beine oder seltener der Arme, der bei Ruhe zunimmt, verstärkt nachts auftritt und mit einer vorübergehenden Besserung der Symptome durch Bewegung einhergeht (Braley und Boudreau, 2016).

Eine großangelegte Studie von Brass et al. ergab mittels Fragebogenerhebung, dass sich bei 37,8% der MS-Patienten Hinweise für ein OSAS, bei 31,6% für Insomnie und bei 36,8% für ein RLS ergaben. Im Gegensatz dazu war bis zu diesem Zeitpunkt bei lediglich 4%, 11% und 12% die jeweilige Schlafstörung von einem Mediziner diagnostiziert worden (Brass et al., 2014). Wie auch bei der Depression werden somit Schlafstörungen bei MS-Patienten oftmals nicht diagnostiziert und/oder nur unzureichend therapiert (Braley und Boudreau, 2016; Brass et al., 2014). Eine nichtdiagnostizierte Schlafstörungen kann erhebliche Auswirkungen auf die generelle Gesundheit, Fatigue und insbesondere die Lebensqualität von Betroffenen haben (Brass et al., 2014). Eine Studie von Braley et al. im Jahr 2014 ergab, dass das OSAS häufig bei Patienten mit Fatigue vorkommt. Das OSAS und andere Gründe für einen gestörten Schlaf könnten so einen wesentlichen Einfluss auf die Schwere von Fatigue bei MS-Patienten haben (Braley et al., 2014).

## **1.6 Aktigraphie**

Da in der vorliegenden Arbeit das Schlafverhalten von MS-Patienten im Vergleich zu Gesunden mittels Aktigraphie analysiert wird, erfolgt im Folgenden die Darstellung der Grundlagen. Die Aktigraphie (auch Aktimetrie oder Aktographie genannt) ist ein Verfahren, um physische Bewegungen zu erfassen. Das in der Schlafmedizin verwendete eindimensionale Prinzip der Aktigraphie beruht darauf, dass während des Schlafes bzw. Wachzustandes weniger bzw. mehr Bewegungen von der untersuchten Person ausgeführt werden.

### **1.6.1 Geschichtliche Entwicklung**

Das Prinzip der Messung von Aktivität mit dem Ziel, Wach- und Ruheperioden bei Lebewesen zu bestimmen, wurde bereits um 1920 von Szymanski beschrieben. Er untersuchte verschiedene Tierarten und Säuglinge, indem diese in einem speziellen

Käfig bzw. Bett untergebracht wurden, dessen System bei Bewegungen in Schwingung gebracht wurde. Diese wurden an einen Kymographen weitergeleitet, der die Bewegungen graphisch aufzeichnete. Dies galt als erste Möglichkeit, um Aktivität bzw. Ruhe über einen Zeitraum von 24 Stunden aufzuzeichnen (Szymanski, 1918).

In den frühen 1970er Jahren wurden schließlich Aktigraphen entwickelt, die an die neueren Systeme erinnern. Deren Methodik verbreitete sich in den darauffolgenden Jahren und Jahrzehnten immer mehr und deren Weiterentwicklung führte zu den aktuell auf dem Markt befindlichen Aktigraphen (Ancoli-Israel et al., 2003). Innerhalb der letzten Jahre zog die Forschung mit Geräten zur Messung der Aktigraphie immer mehr Aufmerksamkeit auf sich; so sind die Publikationen, die sich mit dem Bereich der Aktigraphie beschäftigten, stark angestiegen (Sadeh, 2011).

#### 1.6.2 Grundlagen

Das Gerät, welches zur Aufzeichnung von motorischer Aktivität benutzt wird, ist ein sog. Aktigraph (oder Aktometer) und wird, je nach Gerätetyp, am Körperstamm oder am Hand- bzw. Fußgelenk getragen. Bei der Aktigraphie wird motorische Aktivität über einen längeren Zeitraum, bestenfalls über mehrere Tage bzw. wenige Wochen (American Academy of Sleep Medicine, 2003), meist mittels eines Akzelerometers, einem piezoelektrischen Beschleunigungssensor, aufgezeichnet.

Das analoge Signal wird dabei digitalisiert und anschließend im Gerät gespeichert. Die Digitalisierung kann auf drei unterschiedliche Wege erfolgen: Bei der ersten Möglichkeit, dem Überschreiten eines bestimmten Schwellenwerts („time above threshold“), wird die Dauer, innerhalb der Beschleunigungen einen definierten Schwellenwert (meist das 0,1- bis 0,2-fache der Erdbeschleunigung) überschreiten, zur Analyse hinzugezogen. Allerdings kann bei dieser Methode nicht das Ausmaß, wie weit die Beschleunigung über dem Schwellenwert liegt, bestimmt werden. Die Nullwertüberschreitung „zero crossing“ beschreibt die Methode, nach der alle Bewegungssignale gezählt werden, die größer als 0 sind. Neben dem unter der ersten Methode erläuterten Nachteil ergibt sich hier noch ein großes Maß an Artefakten, die fälschlicherweise als Bewegung registriert werden. Bei der digitalen Integration („digital

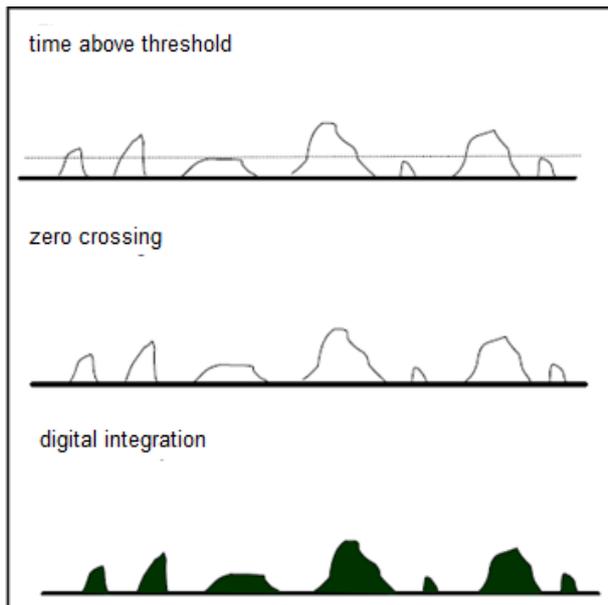


Abbildung 3: Methoden zur Berechnung von Aktivität in der Aktigraphie (Ancoli-Israel et al., 2003)

integration“) können Beschleunigungen und – im Gegensatz zu den beiden oben genannten Methoden – Bewegungsamplitude berücksichtigt werden, Dauer und Frequenz der Aktivität hingegen nicht. Manche Geräte benutzen zur Digitalisierung eine Kombination aus den genannten Verfahren, um die Nachteile einzelner Methoden auszugleichen (Ancoli-Israel et al., 2003). Abbildung 3 zeigt eine graphische Darstellung der beschriebenen Möglichkeiten zur Digitalisierung.

Mithilfe einer Software werden die Daten anschließend analysiert und aufbereitet. Durch die gespeicherten Daten und mithilfe eines Schlaftagebuchs, das zeitgleich während der Tragedauer täglich von den Patienten ausgefüllt wird, kann auf das Schlaf-Wach-Muster und den zirkadianen Rhythmus von Individuen geschlossen werden (American Academy of Sleep Medicine, 2003, 2007; Sadeh et al., 1995; Sadeh und Acebo, 2002). Sie ist im ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders) als diagnostisches Verfahren gelistet, um Schlafgewohnheiten über einen längeren Zeitraum zu ermitteln, wo die klassische Polysomnographie (PSG) unpraktikabel erscheint (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

### 1.6.3 Vergleich zur Polysomnographie

Die PSG stellt den Goldstandard dar, um Schlaf und Schlafqualität zu erfassen (Lichstein et al., 2006). Sie umfasst dabei in der Regel folgende Messmethoden (Penzel et al., 1993):

- Elektroenzephalographie (EEG)
- Elektrokardiographie (EKG)
- Elektroofthalmographie (EOG)

- Elektromyographie (EMG)
- Atemfluss
- Atmungsanstrengung
- Pulsoxymetrie
- Larynxmikrofon zur Detektion von Schnarchen

Ein Vorteil der Aktigraphie im Vergleich zur klassischen PSG besteht in der einfachen Handhabung, die eine Nutzung im ambulanten Bereich ermöglicht (Kushida et al., 2001). Das führt einerseits zur Umgehung des „first night effects“, der besagt, dass bei Patienten während der ersten Nacht im Schlaflabor der Schlaf aufgrund der veränderten Umgebung und der vielfältigen apparativen Diagnostik gestört sein kann und es zu mehr Wach-Perioden kommt (Agnew et al., 1966). Aktuellere Studien zeigen, dass sich dieser Effekt möglicherweise auch auf weitere Nächte im Schlaflabor ausweiten könnte (Le Bon et al., 2001). Bei der Aktigraphie konnte ein „first night effect“ zum jetzigen Stand nicht nachgewiesen werden (Arora et al., 2016). Des Weiteren ist mit der Aktigraphie im ambulanten Bereich ein erheblich geringerer Kostenaufwand im Gegensatz zur PSG verbunden (Sadeh et al., 1995). Zudem stellt die Aktigraphie eine nicht-invasive Methode dar, die ohne größeren Aufwand longitudinal über mehrere Tage bis Wochen bei Patienten angewandt werden kann (Kushida et al., 2001).

Allerdings ist der Einsatz der Aktigraphen qualitativ nicht dem der PSG gleichzusetzen. So wird zwar motorische Aktivität des Tragenden aufgezeichnet und dabei auf Schlaf bzw. Wachheit geschlossen. Jedoch gibt es auch Situationen, in denen Patienten während einer schlaflosen Periode bewegungslos im Bett liegen und dies als Schlaf fehlinterpretiert wird (American Academy of Sleep Medicine, 2004; Paquet et al., 2007; Sadeh et al., 1995). Des Weiteren ist es mit der Aktigraphie nicht möglich, die verschiedenen Schlafphasen wie REM- (rapid eye movement) und NON-REM-Schlaf zu detektieren (American Sleep Disorders Association, 1995). Zudem kann bei der Aktigraphie keine genaue Aussage über den Konsum von Substanzen wie Schlafmittel, Alkohol und Koffein durch Versuchsteilnehmer gemacht werden, welche maßgeblich den Schlaf beeinflussen, v.a. wenn die Aktigraphie über einen Zeitraum von mehreren Tagen bzw. Wochen durchgeführt wird. Dies ist bei der PSG aufgrund der engeren Überwachung und des kürzeren Untersuchungszeitraums zu einem gewissen Teil besser kontrollierbar.

In diversen Studien wurde festgestellt, dass die Aktigraphie eine gute Methode darstellt, um Schlaf bei Gesunden zu detektieren, die Validität und Reliabilität ist hier angemessen hoch (American Academy of Sleep Medicine, 2003, 2007; Sadeh et al., 1995). Die Sensitivität (die Fähigkeit, Schlaf durch Aktigraphie zu bestimmen, wenn die PSG den Zustand als Schlaf beschreibt) ist in den meisten Studien mit > 90% sehr hoch. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität bei verschiedenen untersuchten Probandengruppen (gesunde Probanden, Kinder, Patienten mit Insomnie) zwischen 90% bis 99% betrug. (Hyde et al., 2007; Kushida et al., 2001; Sivertsen et al., 2006; Souza et al., 2003). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Aktigraphie im Allgemeinen Schlaf in einem hohen Maß erfasst.

Die Spezifität (die Fähigkeit, Wachheit durch Aktigraphie zu bestimmen, wenn die PSG den Zustand als wach beschreibt), lag jedoch weitaus geringer. Souza et al. berichten je nach verwendetem Algorithmus der Auswertungssoftware von Spezifitäten bei gesunden Probanden zwischen 34% und 44% (Souza et al., 2003). Kushida et al., die schlafgestörte Patienten untersuchten, erfassten ähnlich niedrige Ergebnisse mit einer geringen Spezifität von 28% bis 48% je nach verwendeter Sensitivitätseinstellung der Software (Kushida et al., 2001). Damit waren sie mit den Ergebnissen von Sivertsen et.al konform, die bei Insomniepatienten eine Spezifität von 36,3% feststellen konnten (Sivertsen et al., 2006). Hyde et al., deren Untersuchungspopulation aus Kindern bestand, konnten etwas höhere Spezifitäten von 39% bis 69% aufweisen (Hyde et al., 2007). Nichtsdestotrotz stößt die Aktigraphie in der Detektion von Wachheit an ihre Grenzen.

Limitierend ist insbesondere die Interpretation der Ergebnisse der Aktigraphie bei Schlafstörungen (American Academy of Sleep Medicine, 2003). Laut der American Academy of Sleep Medicine sollte die Aktigraphie bei Insomnien eher als eine zusätzliche Einschätzung der Schlafvariabilität eines Individuums oder zur Darstellung von Behandlungseffekten genutzt werden (American Academy of Sleep Medicine, 2003, 2007). Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass die Aktigraphie bei Patienten mit gestörtem Schlaf weniger zuverlässig ist als bei Kontrollpersonen ohne Schlafstörungen (American Academy of Sleep Medicine, 2003; Lichstein et al., 2006; Paquet et al., 2007; Sadeh und Acebo, 2002). So lautet der Konsensus der American Academy of Sleep Medicine, die 1995, 2003 und 2007 Parameter für die Benutzung der Aktigraphie veröffentlicht hat, dass die Aktigraphie nicht zur Routinediagnostik von

Insomnien und anderen Schlafstörungen verwenden werden sollte. Sie sollte im klinischen Alltag eher dazu genutzt werden, um die Therapie und deren Behandlungserfolge zu erfassen und um Schlafgewohnheiten bei gesunden Probanden zu detektieren (American Academy of Sleep Medicine, 2003).

## 2 Klinisch-wissenschaftliche Fragestellung

Eine erhöhte Prävalenz von Fatigue, Depression und subjektiven oder objektiven Schlafstörungen bei MS-Patienten ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben worden. Da das Auftreten dieser Störungen beim Individuum große Konsequenzen für das Leben und den Alltag der Betroffenen haben kann, dürfen diese nicht übersehen werden. Die Diagnose und Therapie von Depressionen, Fatigue und Schlafstörungen stellt deswegen eine wichtige Komponente in der Behandlung von MS-Patienten dar.

Unklar bleibt jedoch, wann diese Beeinträchtigungen erstmals auftreten. Es stellt sich die Frage, ob Fatigue, Depression und/oder Schlafstörungen bereits zu Beginn der ersten Symptome bzw. bei der Diagnosestellung auftreten oder dies erst nach einem oder mehreren Jahren Krankheitsaktivität der Fall ist.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich deswegen mit folgenden Fragestellungen:

- Ist die Prävalenz von Tagesschläfrigkeit, subjektiv schlechter empfundenem Schlaf, Depression und Fatigue, ermittelt durch Fragebögen, bei MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer größer als bei MS-Patienten nach Diagnosestellung bzw. gesunden Kontrollpersonen?
- Zeigen die Schlafparameter der Aktigraphie unterschiedliche Ergebnisse zwischen MS-Patienten direkt nach Diagnosestellung bzw. ein Jahr nach Diagnosestellung und MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer bzw. gesunden Kontrollpersonen?
- Korreliert Fatigue mit Depression, Tagesschläfrigkeit oder subjektiv beeinträchtigtem Schlaf?
- Korrelieren die subjektive Schlafqualität mit den objektiven Schlafparametern der Aktigraphie?
- Korreliert eine längere Krankheitsdauer bzw. ein höherer Grad der Behinderung mit Tagesschläfrigkeit, subjektiv schlechter empfundenem Schlaf, Fatigue, Depression und den objektiven Schlafparametern der Aktigraphie?

### **3 Material und Methoden**

In der vorliegenden Promotionsarbeit werden Teilergebnisse vorgestellt, die im Rahmen der übergeordneten Studie „Schlaf, Vigilanz und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“ erhoben wurden. Diese wurde in der Klinik und Poliklinik für Neurologie und dem schlafmedizinischen Zentrum des Bezirksklinikums Regensburg durchgeführt. Die zuständige Ethikkommission der Universität Regensburg (Aktenzeichen 13-101-0086) genehmigte die Durchführung der Studie.

Im Folgenden werden die Untersuchungspopulation, der Studienablauf der Studie „Schlaf, Vigilanz und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“ sowie die angewandte Methodik erläutert.

#### **3.1 Untersuchungspopulation**

Die Untersuchungspopulation der Studie „Schlaf, Vigilanz und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“ besteht aus drei verschiedenen Gruppen: MS-Patienten mit Erstmanifestation (EM) (nachfolgend auch ersterkrankte MS-Patienten genannt), MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer und gesunde Kontrollpersonen. Alle Teilnehmer der Studie, Patienten wie Probanden, wurden über den Versuchsablauf und -umfang detailliert aufgeklärt. Ihnen wurde eine pseudoanonymisierte Behandlung der Daten zu ihrer eigenen Person und der Testergebnisse zugesichert. Nach schriftlichem Einverständnis und freiwilliger Teilnahme an der Studie wurden mit den Teilnehmern Termine für den ersten Untersuchungsblock und für die Sprechstunde der neuroimmunologischen Ambulanz vereinbart.

Ausschlusskriterien für MS-Patienten wie auch gesunde Kontrollpersonen zur Teilnahme an der Studie waren MS-unabhängige neurologische, psychiatrische, schwere internistische oder onkologische Erkrankungen oder wenn die Untersuchten gleichzeitig an anderen klinisch-pharmakologischen Studien teilnahmen.

Um die Anonymität zu gewährleisten wurde zu Beginn der Name jedes aufgenommenen Patienten bzw. Probanden durch einen Code ersetzt, der aus Buchstaben und Zahlen besteht.

### 3.1.1 MS-Patienten mit EM

Von Oktober 2013 bis Mai 2017 wurden 24 Patienten mit der EM eines CIS oder eines RRMS untersucht. Die Rekrutierung und Aufklärung der Patienten erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg in der neuroimmunologischen Ambulanz oder während eines stationären Aufenthalts durch Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert.

Die Testungen erfolgten bei den Patienten mit EM nur in schubfreien Intervallen bzw. einem individuell angemessenen Zeitraum nach einem Schub, um eine ausreichende Rückbildung der Symptome zu gewährleisten.

### 3.1.2 MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer

Neben Patienten mit EM wurden auch MS-Erkrankte mit einer Krankheitsdauer von mehr als einem Jahr untersucht. Es wurden 23 Patienten mit verschiedenen Verlaufsformen, darunter RRMS, SPMS und PPMS in die Studie inkludiert. Die Rekrutierung erfolgte zwischen Juli 2014 und November 2015 ebenfalls in der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Bezirksklinikum Regensburg im Rahmen der neuroimmunologischen Sprechstunde bzw. während eines stationären Aufenthalts durch Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert. Als Voraussetzung, um in die Studie aufgenommen werden zu können, war bei den längererkrankten Patienten ein Wert von  $\leq 6,5$  auf der EDSS nötig, um eine Verschlechterung der Testergebnisse aufgrund einer negativen motorischen Beeinflussung auszuschließen.

Wie auch bei den ersterkrankten MS-Patienten erfolgte die Testung der Patienten mit längerer Krankheitsdauer nur im schubfreien Intervall.

### 3.1.3 Gesunde Kontrollen

Um die Daten der unten genannten Tests und Untersuchungen mit einer Kontrollgruppe vergleichen zu können wurden 24 Probanden in einem Zeitraum von November 2014 bis Oktober 2017 in die Studie eingeschlossen.

Die Rekrutierung der Kontrollpersonen erfolgte über einen Aufruf (siehe Anhang Abbildung A1) im Intranet des Bezirksklinikums Regensburg und Aushänge bei der Stadtverwaltung Regensburg, öffentlichen Kindergärten und einer Meisterschule im Raum Regensburg. Als Aufwandsentschädigung wurde den Probanden ein Betrag in

Höhe von 250€ zugesichert. Auf diese konnten sich Interessierte telefonisch oder per E-Mail melden. Die eingeschlossenen Probanden stammten hinsichtlich des Alters (+/- vier Jahre), des Geschlechts und des Bildungsstands (mithilfe der ISCED 97, siehe Anhang Tabelle B2) mit den MS-Patienten mit EM überein, um ein mögliches Confounding gering zu halten. Zusätzlich zu den oben unter 3.1 Untersuchungspopulation genannten Ausschlusskriterien wurden Probanden von der Studie exkludiert, wenn sich bei der PSG Hinweise auf Schlafstörungen, beispielsweise einem OSAS, ergaben.

### **3.2 Studienablauf**

Zu Beginn erfolgte eine neurologische und elektrophysiologische Untersuchung der Patienten im Rahmen der neuroimmunologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Bezirksklinikums Regensburg, um Ausgangswerte der Verlaufparameter EDSS, MSFC und der evozierten Potentiale zu erhalten. Diese wurden im vierteljährlichen Turnus wiederholt. Gegebenenfalls wurden zu diesen Sprechstunden weiterführende Blut- und Liquoruntersuchungen im Rahmen der Diagnostik durchgeführt. Zudem wurden zerebrale und gegebenenfalls spinale kernspintomographische Aufnahmen halbjährlich im Rahmen der Sprechstunde durchgeführt.

Der Ablauf des Testblocks zum Ausgangszeitpunkt, nachfolgend als „T0“ gekennzeichnet, im Rahmen der Studie „Vigilanz, Schlaf und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“ war für Patienten und Probanden wie folgt (siehe auch Abbildung 4):

Im Rahmen einer sog. „Leistungstestung“, deren Beginn zwischen 13 und 14 Uhr angesetzt war und ca. 2,5 Stunden dauerte, wurde eine kognitive Fahreignung mithilfe des validierten „Wiener Testsystem Verkehr“ durchgeführt, der aus verschiedenen Untertests zusammengesetzt ist und eine Aussage über die Fahreignung des Probanden erstellt (Schuhfried GmbH). Diese Untertests sind im Anhang unter Tabelle B3 aufgeführt. Im Anschluss an dieses Testsystem erfolgte der „Psychomotor Vigilance Task“, ein ca. 10-minütiger Test zur Vigilanzprüfung. Zur Messung der Fluktuation der Pupillenweite in absoluter Dunkelheit wurde der „Pupillographic Sleepiness Test“ erhoben. Der 30-minütige Kreisbahntest nach Quatember-Maly

erfolgte im Anschluss als letzter Test der „Leistungstestung“ zur erneuten Prüfung der Vigilanz.

Eine neuropsychologische Testung (NPT), die vormittags zwischen 9.00 und 9.30 Uhr begann und eine ähnliche Dauer wie die Leistungstestung hatte, wurde für die Gruppe der MS-Patienten an einem anderen Tag angesetzt mit maximal zehn Tagen zwischen Leistungstestung und NPT. Gesunde Kontrollpersonen konnten beide Testungen am gleichen Tag durchführen. Die NPT beinhaltet verschiedene Untertests zur Eruiierung allgemeiner kognitiver Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, exekutiver Funktionen, visueller Perzeption und Konstruktion, Lernen und Gedächtnis bzw. Problemlösen und Sprache (siehe Tabelle 3) (Luerding et al., 2016). Des Weiteren kann durch je drei Untertests ein Handlungs- sowie ein verbaler IQ berechnet werden, aus dem der Gesamt-IQ geschlossen werden kann. Zum Handlungs-IQ zählen die Untertests „Zahlen-Symbol-Test“, „Mosaiktest“ und „Bilder ergänzen“. Für die Berechnung des verbalen IQs werden „allgemeines Wissen“, „allgemeines Verständnis“ sowie „Gemeinsamkeiten finden“ hinzugezogen. Alle Untertests gewährleisteten eine Vergleichbarkeit mit der Normalpopulation, da diese an einer Normstichprobe validiert wurden.

Tabelle 3: Parameter und zugehörige Untertests der NPT (Luerding et al., 2016)

<b>Neuropsychologische Funktionsgebiete</b>	<b>Test</b>
<b>Allgemeine kognitive Fähigkeiten</b>	allgemeines Wissen <sup>o</sup> allgemeines Verständnis <sup>o</sup> Gemeinsamkeiten finden <sup>o</sup> Zahlen-Symbol-Test* Bilderergänzen* Mosaiktest*
<b>Aufmerksamkeit</b>	Zahlen-Symbol-Test* Trail Making Test B Ruff 2&7
<b>Exekutive Funktionen</b>	Trail Making Test A Gemeinsamkeiten finden <sup>o</sup> Zahlen-Symbol-Test* Bilderergänzen* Mosaiktest*
<b>Visuelle Perzeption und Kostruktion</b>	Trail Making Test A Bilderergänzen* Mosaiktest* Rey Complex Figure Copy
<b>Lernen und Gedächtnis</b>	Zahlenspanne vorwärts und rückwärts Corsi Blockspanne Wechsler Logical Memory I und II California Verbal Learning Test Rey Visual Design Learning Test Rey Complex Figure Retention
<b>Problemlösen und Sprache</b>	Gemeinsamkeiten finden <sup>o</sup> Controlled-Oral-Word-Association-Test semantische Wortflüssigkeit

\* Tests zur Berechnung des Handlungs-IQs;

<sup>o</sup> Tests zur Berechnung des verbalen IQs

Zum Zeitpunkt der Testungen wurden den Versuchsteilnehmern außerdem die unter Tabelle 4 genannten Fragebögen ausgehändigt. Fünf davon dienen als Screeninginstrumente für ein möglicherweise vorliegendes RLS, OSAS und

Parasomnie sowie zur allgemeinen Information über die Person und ihr Schlaf- und Fahrverhalten. Die Ergebnisse von sechs der Verlaufsfragebögen werden in der vorliegenden Promotionsarbeit genauer untersucht und unter „2.3 Fragebögen“ beschrieben.

Tabelle 4: Verwendete Screening- und Verlaufsfragebögen der Studie

	<b>Diagnostikbereich</b>	<b>Fragebogen</b>
<b>Screening- fragebögen</b>	Schlaf	BKR Schlafambulanz Kurzfragebogen
	RLS	RLS Diagnosekriterien
	OSAS	Berliner Fragebogen zu OSAS
	Parasomnie	Münchener Parasomnie Screening
	Fahrhistorie	Allgemeine Fragen zu Person
<b>Verlaufsfragebögen</b>	Tagesschläfrigkeit	Epworth Sleepiness Scale (ESS)*
	Fatigue	Fatigue Severity Scale (FSS)* Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*
	Schlaf	Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)* Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Regensburger Insomnia Rating Scale
	Lebensqualität/ Gesundheit	Quality of Life Index Short Form Health Survey SF36 Nottingham Health Profile
	Angst	Zung Self-Rating Anxiety Scale
	Depression	Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)* Beck Depression Inventory (BDI)*

\*Ergebnisse des Fragebogens werden in der vorliegenden Arbeit untersucht

Die PSG, die unter Kapitel „1.5.2 Vergleich zur Polysomnographie“ genauer aufgeführt wurde, fand bei Patienten mit EM und bei Probanden mit einem Abstand von maximal zehn Tagen zu den Testungen statt, bei den längererkrankten MS-Patienten erfolgte diese Untersuchung nicht. Die Personen fanden sich um 21 Uhr im Schlaflabor der schlafmedizinischen Abteilung des Bezirksklinikums Regensburg ein und wurden anschließend mit den Geräten zur Messung der Schlafparameter verkabelt. Zwischen 6.30 und 7.30 Uhr am Folgetag durften die Personen das Schlaflabor wieder verlassen. Die schlafmedizinische Untersuchung umfasste die PSG an zwei aufeinanderfolgenden Nächten. Im Anschluss an die jeweilige Nacht im Schlaflabor

füllten die Versuchsteilnehmer zudem einen Fragebogen zur subjektiven Einschätzung der vergangenen Nacht und der Schlafqualität aus.

Allen Versuchsteilnehmern wurde ein Aktometer zur Ermittlung des Schlaf-Wach-Rhythmus für zehn Tage und Nächte ausgehändigt und am nicht-dominanten Arm angelegt. In diesem Zeitraum sollten Patienten und Probanden nach jeder Nacht ein Schlaftagebuch zu Schlaf- und Aufwachzeiten und der subjektiven Einschätzung der Nacht ausfüllen. Um nach Ende der Tragedauer das Aktimeter ohne größeren Aufwand für die Patienten zurückzubringen, wurde ihnen bei Ausgabe der Actiwatch ein adressierter und frankierter Umschlag ausgehändigt, in den die Actiwatch nach zehn Tagen gelegt und zurückgeschickt werden sollte.

Bei Fragen während der Untersuchungszeiträume konnten die Patienten und Probanden telefonisch Rücksprache mit den Versuchsleitern halten.

Zur follow-up Untersuchung, nachfolgend als Zeitpunkt „T4“ vermerkt, durchliefen Patienten mit EM den identischen Testblock erneut nach einem Jahr, um mögliche Veränderungen innerhalb dieses Zeitraums in den untersuchten Bereichen zu identifizieren. Um Lerneffekte im Rahmen der neuropsychologischen Testung und der Leistungstestung abschätzen zu können wurden auch die gesunden Kontrollpersonen mit einem Abstand von mindestens zwei Monaten nochmals, mit Ausnahme des Schlaflabors, getestet. Patienten mit längerer Krankheitsdauer wurden nur einmal getestet, der zweite Testblock wurde hier also nicht durchgeführt.

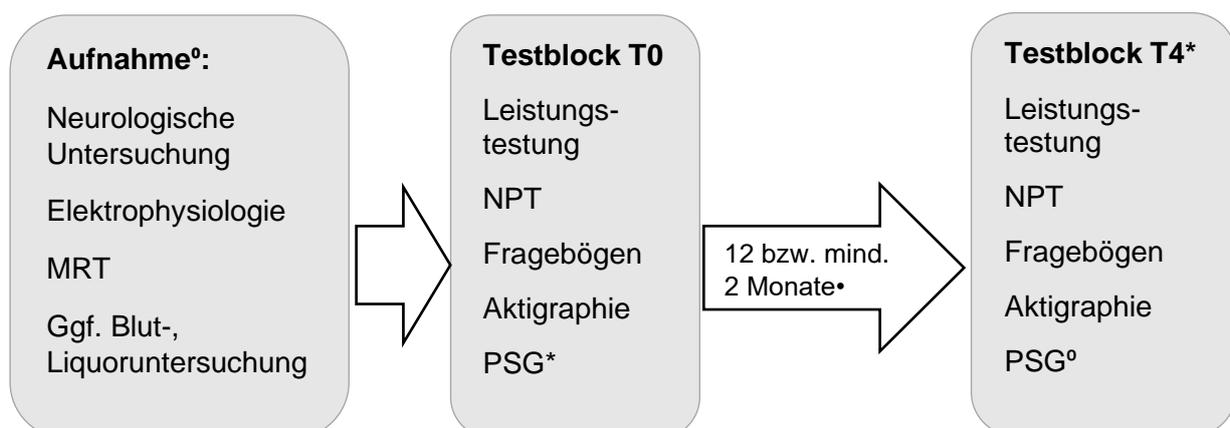


Abbildung 4: Ablauf der Studie "Vigilanz, Schlaf und Kognition bei MS-Erkrankten"

<sup>o</sup> mit Ausnahme der gesunden Probanden;

\* mit Ausnahme der längererkrankten MS-Patienten;

• 12 Monate: Patienten mit EM; mind. 2 Monate: gesunde Probanden

### 3.3 Fragebögen

Zur Erfassung von Schlaf, Emotion, Fatigue und Tagesschläfrigkeit wurden die Ergebnisse der unten genannten Fragebögen zur weiteren Analyse genutzt. Alle verwendeten Fragebögen sind im Anhang der Arbeit angefügt.

#### 3.3.1 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die ESS stellt ein Mittel zur Messung des individuellen Ausmaßes von Tagesschläfrigkeit dar (Johns, 1991). Exzessive Tagesschläfrigkeit kann bei Schlafstörungen (z.B. Hypersomnien, zirkadianen Rhythmusstörungen, OSAS) und diversen neurologischen und psychiatrischen Krankheiten auftreten (Collegium Internationale Psychiatricae Scalearum, 2015).

Bei der ESS werden acht alltägliche Situationen abgefragt, die mehr oder weniger einschläfernd sind, z.B. „als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt“ oder „wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen“ (siehe Anhang Abbildung A2). Probanden sollen auf einer Skala von 0 („würde niemals einnicken“) bis 3 („hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“) beurteilen, ob sie in diesen Situationen unter normalen Umständen in letzter Zeit einnicken oder einschlafen würden. Wenn sich ein Teilnehmer in letzter Zeit nicht in einer der Situationen befunden hat, soll er versuchen sich vorzustellen, wie sich die Situation auf ihn ausgewirkt hätte (Johns, 1991).

Johns stellte dabei fest, dass sich die ESS-Werte von gesunden Probanden signifikant von Patienten mit OSAS, Narkolepsie oder idiopathischer Hypersomnie unterscheiden. Summenwerte von >10 sind als auffällig zu beurteilen und es wird eine weitere polysomnographische Überprüfung empfohlen (Sauter et al., 2007). Bei einer Untersuchung der deutschen Version der ESS durch Sauter et al. wurde gezeigt, dass es keine alters- oder geschlechtsspezifischen Unterschiede bei gesunden Kontrollpersonen gibt (Sauter et al., 2007).

#### 3.3.2 Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der PSQI wurde 1989 entwickelt und dient als valides Instrument der Erfassung von subjektiver Schlafqualität der letzten vier Wochen. Er umfasst 19 Fragen, die vom Untersuchten beantwortet werden sollen und jeweils einer von sieben Kategorien

subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit untergeordnet sind.

Die Antwortmöglichkeiten variieren zwischen freien Fragen zu Schlaf- und Aufstehzeiten, Schlafeffizienz und Schlaflatenz und Fragen mit Mehrfachauswahl, die zwischen 0 – 3 Punkten bewertet werden (siehe Anhang Abbildung A3). Die Werte der sieben Kategorien werden in eine Auswertungsmatrix übertragen, die einen Gesamtscore errechnet, der zwischen 0 (keine Schwierigkeiten) und 21 (große Schwierigkeiten in allen Bereichen) variieren kann. Je höher also der Score umso schlechter ist die Schlafqualität (Buysse et al., 1989). Ein Gesamtscore von >5 spricht für „schlechten“, ein Wert ≤5 für „guten“ Schlaf. Damit wird eine Sensitivität von 89,6% und eine Spezifität von 86,5% erreicht, um „gute“ von „schlechten“ Schläfern zu unterscheiden (Buysse et al., 1989).

Des Weiteren umfasst der Fragebogen fünf Fragen die, soweit vorhanden, vom jeweiligen Partner auszufüllen sind, die nicht in die Auswertung mit eingehen sondern klinischen Zwecken dienen (Buysse et al., 1989).

### 3.3.3 Beck Depression Inventory (BDI)

Der BDI stellt bereits seit mehreren Jahrzehnten eine valide Methode zur Erfassung der Ausprägung einer Depression dar (Beck et al., 1961). Er dient v.a. der Verlaufsbeobachtung und Therapieevaluation (Collegium Internationale Psychiatriae Sclarum, 2015). Beim BDI werden 21 Items untersucht, die häufig bei depressiven Patienten auftreten (Beck et al., 1988). Diese Items beinhalten die Themen Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust an Freude, Schuld-, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Suizidgedanken, Weinen, Unruhe, Interessensverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderung von Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Appetitveränderung, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und Libidoverlust (siehe Anhang Abbildung A4). Das Item zu Traurigkeit beinhaltet beispielsweise die Aussagen „Ich bin nicht traurig“, „Ich bin traurig“, „Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los“ und „Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage“. Den Aussagen ist ein Punktwert von 0 – 3 zugeordnet, bei dem die in der letzten Woche am zutreffendste Aussage angekreuzt werden soll (Beck et al., 1988).

Die Auswertung erfolgt durch Addition der 21 Punktwerte. Bei einem Summenscore von 0 – 9 ist von keiner oder lediglich einer milden depressiven Symptomatik auszugehen. Bei 10 – 18 Punkten liegt eine leichte bis mittelschwere, bei 19 – 29 Punkte eine mittelschwere bis schwere depressive Symptomatik vor. Letztere ist hinweisend bei einer Punktzahl von über 29 (Beck et al., 1961; Beck et al., 1988).

#### 3.3.4 Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)

Die SDS, die bereits 1965 von Zung veröffentlicht wurde, ist ein valider und sensitiver Fragebogen, um die Schwere von Depressionen bei Patienten zu erfassen (Agrell und Dehlin, 1989; Biggs et al., 1978; Zung, 1965).

Der Fragebogen beinhaltet 20 Aussagen, die auf einer Likert Skala vom Patienten anhand der Häufigkeit der letzten Wochen mit „selten oder nie“ (1 Punkt), „manchmal“ (2 Punkte), „oft“ (3 Punkte) oder „meistens oder immer“ (4 Punkte) beantwortet werden (siehe Anhang Abbildung A5). Zehn Aussagen sind positiv formuliert, hier werden depressive Symptome beschrieben (z.B. „Ich fühle mich bedrückt, schwermütig und traurig“), die anderen zehn Aussagen sind negativ formuliert, hier fehlen depressive Symptome (z.B. „Ich sehe voller Hoffnung in die Zukunft“). Letztere werden in der Auswertung entsprechend umgepolt (Biggs et al., 1978; Zung, 1965).

Die Punktwerte der 20 Items werden zur Ermittlung des Ergebnisses addiert. Anschließend wird der SDS-Index berechnet, indem die Summe der Einzelergebnisse durch 80 (die Maximalpunktzahl) dividiert und mit 100 multipliziert wird. So ergibt sich ein Endergebnis im Bereich von 25 – 100 Punkten.

Liegt der SDS-Index  $\leq 50$  Punkte stellt dies ein normales Ergebnis dar. Ein Index zwischen 51-59 ist hinweisend für eine milde, 60-69 für eine moderate bis schwere Depression. Erreicht der Index Werte  $\geq 70$  deutet dies auf eine schwere Depression hin (Lobentanz et al., 2004).

#### 3.3.5 Fatigue Severity Scale (FSS)

Die FSS ist eine valide und reliable Methode um Fatigue- von Non-Fatigue-Patienten zu unterscheiden. Bei der Entwicklung der FSS wurde der Fragebogen an Patienten mit MS und Lupus erythematodes sowie an gesunden Kontrollen getestet (Krupp et al., 1989).

Er beinhaltet neun Aussagen, welche die Schwere, Häufigkeit und Auswirkung von Fatigue auf das Alltagsleben beinhalten (siehe Anhang Abbildung A6) (Kos et al., 2008). Drei der Aussagen beziehen sich auf körperliche Tätigkeiten (z.B. „Körperliche Bewegung erschöpft mich“), drei beziehen sich auf psychosoziale Aspekte (z.B. „Meine Erschöpfung beeinträchtigt meine Arbeit, meine Familie oder mein soziales Leben“) und drei sind eher allgemein gehalten (z.B. „Meine Erschöpfung bereitet mir öfter Probleme“) (Tellez et al., 2005).

Diese Aussagen sollen – bezogen auf die vergangene Woche – zwischen 1 („Stimme gar nicht zu“) und 7 („Stimme vollkommen zu“) bewertet werden können. Zur Auswertung wird der Mittelwert der neun Items gebildet.

Reske et al. untersuchten die Anwendung der FSS im deutschsprachigen Raum. Wenn der durchschnittlich erreichte Wert 4 oder mehr beträgt, wird davon ausgegangen, dass bei der Person Fatigue vorliegt (Reske et al., 2006).

### 3.3.6 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Der Vorgänger der MFIS, die Fatigue Impact Scale, wurde 1994 von Fisk et al. entwickelt, um die Beeinträchtigungen von Fatigue auf das Leben bzw. auf die Lebensqualität von Betroffenen mit chronischen Krankheiten, v.a. MS, zu erfassen. Er kam zu dem Ergebnis, dass Fatigue einen signifikanten Einfluss auf die mentale Gesundheit und den allgemeinen Gesundheitsstatus von MS-Patienten ausübt (Fisk et al., 1994). Reliabilität und Validität des MFIS wurden durch verschiedenen Studien bestätigt (Flachenecker et al., 2002; Kos et al., 2003).

Der Fragebogen umfasst 21 Aussagen, deren Häufigkeit aufgrund der individuellen Erschöpfung des Patienten während der letzten Woche bewertet werden soll (siehe Anhang Abbildung A7). Die Aussagen sind den drei Dimensionen physische (neun Items, z.B. „Ich musste meine körperliche Aktivität einschränken“), kognitive (zehn Items, z.B. „Ich war vergesslich“) und psychosoziale Funktionen (zwei Items, z.B. „Es fehlte mir an Motivation, an sozialen Unternehmungen teilzunehmen“) untergeordnet (Tellez et al., 2005). Die Skala beinhaltet die Antwortmöglichkeiten „nie“ (0 Punkte), „selten“ (1 Punkt), „etwa die Hälfte der Zeit“ (2 Punkte), „häufig“ (3 Punkte) und „die ganze Zeit über“ (4 Punkte).

Als Maximum kann ein Wert von 84 erreicht werden, der eine große Auswirkung bzw. Beeinträchtigung von Fatigue auf das Alltagsleben von Patienten darstellt. Die physische Unterskala nimmt Werte zwischen 0 – 36 ein, die kognitive Unterskala umfasst 0 – 40 Punkte. Die psychosoziale Unterskala, die aus zwei Items besteht, reicht demzufolge von 0 – 8 Punkte. Cut-off Werte, die anzeigen sollen, ab wann eine Person an Fatigue leidet, sind in der Literatur, anders als beispielsweise bei der FSS, bisher nicht beschrieben worden.

### 3.4 Aktigraphie

#### 3.4.1 Methodik

Je nach klinischer Fragestellung sind verschiedene Aktometer auf dem Markt verfügbar, die sich zum Teil hinsichtlich des Trageorts oder der Auswertung mittels der Analysesoftware unterscheiden.

Bei dem Aktigraphen, der in der hier beschriebenen Studie verwendet wurde, handelt es sich um die „Actiwatch 4 (AW-4)“ der britischen Firma CamNtech (ehemals Cambridge Neurotechnology) (siehe Abbildung 5). Das 1996 entwickelte Gerät wiegt 16 g und ist mit einem Nylonband versehen. Die AW-4 hat mit 37 x 29 x 10 mm ungefähr die Größe einer Armbanduhr und ist wie diese am nicht-dominanten Handgelenk zu tragen. Das Gerät und das Trageband lassen sich desinfizieren, was die Voraussetzung für die hygienische Verwendung an verschiedenen Patienten darstellt.



Abbildung 5: Actiwatch 4 der Firma CamNtech (Universität Regensburg, 2013)

Die AW beinhaltet ein Akzelerometer, das aus einem piezoelektronischen Beschleunigungssensor besteht, welcher die aus allen Richtungen einwirkende Bewegung in Spannung umwandelt. Hieraus wird ein Datensatz generiert, welcher im Arbeitsspeicher des Geräts abgelegt wird. Motorische Aktivität wird dabei in „counts“ angegeben, welches der Amplitude des elektrischen Signals entspricht. Die Anzahl der „counts“ ist proportional zu der Intensität der einwirkenden Bewegung. Maximal 32 Mal pro Sekunde prüft das Gerät die Amplitude, wobei die höchste Amplitude

gespeichert wird. Von dem Aktometer werden alle Bewegungen aufgezeichnet, welche die Untergrenze, das 0,05-fache der Erdbeschleunigung, überschreiten.

Die Aktiwatch registriert Bewegung in bestimmten Messintervallen, sogenannten Epochen. Die Dauer einer Epoche ist ein definierter Zeitraum der Datensammlung, im Falle der Aktigraphie also der erfassten Aktivität. Diese wird innerhalb einer Epoche registriert, verarbeitet und anschließend gespeichert. Die Epochenlänge der von uns verwendeten Einstellung beträgt eine Minute, was der Empfehlung des Herstellers entspricht, um eine ausreichende zeitliche Auflösung zu garantieren.

Die Tragedauer bei Patienten und Probanden der Studie „Schlaf, Vigilanz und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“ betrug zehn Tage und Nächte, da der Konsensus dabei liegt, die Aktigraphie mindestens über einen Zeitraum von 5 – 7 Tagen durchzuführen (American Academy of Sleep Medicine, 2003; Sadeh, 2011; Sadeh und Acebo, 2002; van Someren, 2007). Die AW sollte lediglich bei Nassarbeiten (duschen, baden, abspülen, etc.) abgelegt werden, da das Modell nicht komplett wasserdicht ist. Der Zeitraum des Nicht-Tragens wurde von den untersuchten Personen in einem mitgeführten Protokoll vermerkt. Die Informationen zur Handhabung der Aktiwatch wurden den Teilnehmern der Studie detailliert erläutert und zudem zusammen mit dem Schlaftagebuch schriftlich ausgehändigt.

### 3.4.2 Schlaftagebuch

Während den zehn Tagen, in denen Probanden die Aktiwatch Tag und Nacht trugen, wurden sie angehalten, ein Schlaftagebuch zu führen. Dabei sollten sie in ein Übersichtsblatt, das mit den Datumsangaben der zehn Tage und groben Stundenangaben versehen war, die Schlaf- bzw. Ruhezeiten eintragen. Als schwarzer Balken war die tatsächliche Schlafzeit, als weißer Balken die Ruhezeit, in der noch nicht geschlafen wurde, erkenntlich zu machen. Wurde beispielsweise ein Mittagsschlaf durchgeführt, sollte dies als welliger Balken dargestellt werden (Schlaftagebuch inkl. Legende siehe Anhang Abbildung A8). Am Ende jeder Nacht sollte diese subjektiv nach dem Schulnotenprinzip zwischen 1 – 6 beurteilt werden. Das Protokollieren der Schlaf- und Ruhezeiten ist für die nachfolgende Auswertung der Daten mithilfe der Software nötig.

### 3.4.3 Auswertung der Daten

Zur Auswertung der Daten wurde die AW nach den zehn Tagen Tragedauer auf den „Actiwatch USB-reader“ gelegt. Mithilfe dieses Lesegerätes können die Rohdaten der AW auf den PC überspielt und der validierten Auswertungssoftware („Actiwatch Activity & Sleep Analysis 7“, Version 7.27, Copyright CamNtech Ltd.) zugeführt werden. Mithilfe der Software können Dateien ebenso älterer als auch neuerer Actiwatchmodelle der Firma CamNtech ausgewertet werden. Zunächst kann ein Aktogramm (siehe Abbildung 6) als Überblick über den gesamten Aufnahmezeitraum dargestellt werden. In der Kopfzeile sind Patientendaten, wie die Identität, das Alter und das Geschlecht sowie der Aufnahmezeitraum, einsehbar. Im eigentlichen Aktogramm spiegelt jede Zeile zwei Tage des Aufnahmezeitraums wider, die durch eine oben befindliche Leiste nochmals in je 24 Stunden aufgeteilt sind. Die Bewegungen werden durch die schwarzen vertikalen Linien, ähnlich einem Säulendiagramm, repräsentiert; je höher der Strich, desto stärker ist die gemessene Intensität. So konnte visuell überprüft werden, ob die AW täglich und ohne größere Unterbrechungen getragen wurde.

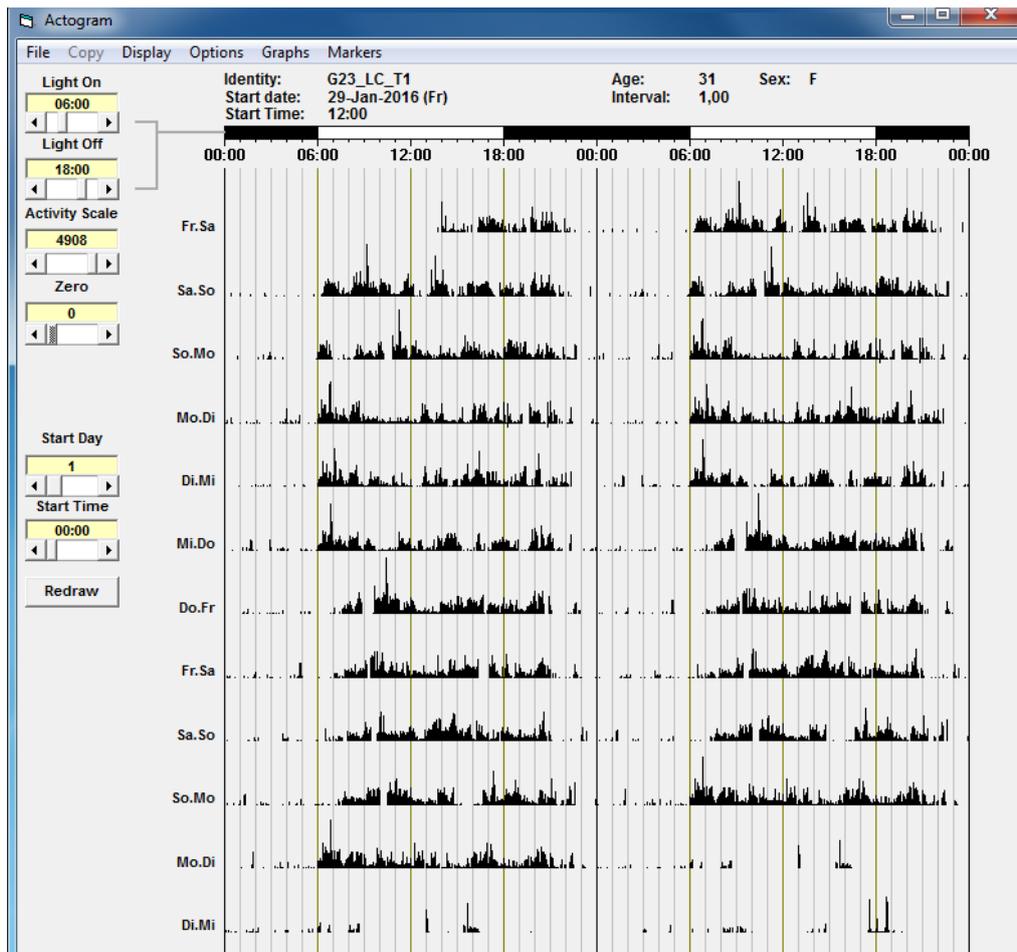


Abbildung 6: Aktogramm der Software „Actiwatch Activity & Sleep Analysis 7“

Zur weiteren Analyse mussten die Daten aus dem Schlaftagebuch des Patienten im Register „Sleep diary“ auf das Programm übertragen werden. Die individuellen Bett- und Aufstehzeiten wurden für jeden Tag des Untersuchungszeitraums manuell eingegeben (siehe Abbildung 7).

		Analysis Window					
Day	Date	Start	End	Bed time	Get up time		
5	Di 12-Mai-15	20:00 Di	10:00 Mi	21:00 Di	09:00 Mi		
6	Mi 13-Mai-15	20:00 Mi	10:00 Do	22:00 Mi	08:45 Do		
7	Do 14-Mai-15	20:00 Do	10:00 Fr	22:00 Do	08:30 Fr		
8	Fr 15-Mai-15	20:00 Fr	10:00 Sa	21:00 Fr	08:45 Sa		
9	Sa 16-Mai-15	20:00 Sa	10:00 So	23:00 Sa	08:00 So		
10	So 17-Mai-15	20:00 So	10:00 Mo	22:00 So	08:30 Mo		
11	Mo 18-Mai-15	20:00 Mo	10:00 Di	22:00 Mo	08:00 Di		

Abbildung 7: Schlaftagebuch der Software „Actiwatch Activity & Sleep Analysis 7“

Als nächstes wurde die detaillierte Schlafanalyse gestartet. Als Sensitivität wurde, wie im Handbuch der Firma CamNtech empfohlen, die Einstellung „mittel“ ausgewählt. Dabei wird die Schwelle auf mindestens 40 Bewegungseinheiten bei einer Epochenlänge von einer Minute festgesetzt, die überschritten werden muss, wenn eine Episode als „wach“ klassifiziert werden soll. Die Methode der Klassifikation von Schlaf und Wachheit erfolgt mittels eines Algorithmus der Firma CamNtech. Laut dem Handbuch zur AW-4 errechnet er sich aus dem Signal sowohl der jeweiligen betrachteten Epoche wie auch der Epochen, welche diese umgeben. Hierdurch wird versucht, die als Schlaf fehlinterpretierten Ruheepisoden auf ein Minimum zu reduzieren.

Im Analysefenster (siehe Abbildung 8) sind oben die Identität, das Alter und das Geschlecht des untersuchten Probanden einsehbar. Die Graphik darunter zeigt das Aktogramm des jeweiligen Tages bzw. der jeweiligen Nacht. Die darunter befindliche Graphik spiegelt den gewünschten Beobachtungszeitraum (hellblau hinterlegter Bereich der oberen Graphik) detaillierter wider, im hier dargestellten Fall also die Stunden vor, während und nach der Schlafenszeit (sog. „Analysis window“). Die dünne blaue Linie darunter ist die Bettgeh- („bed time“) bzw. Aufstehzeit („get up time“), die

wie oben beschrieben manuell anhand des Schlaftagebuchs eingegeben wurden. Nur in Ausnahmefällen, wenn anhand des Aktogramms zu sehen war, dass das Schlaftagebuch sehr stark von den aufgezeichneten Aktigraphie-Daten abwich, wurden die Bettgeh- und Aufstehzeit manuell korrigiert. In diesem Fall wurden die Bettgeh- und Aufstehzeiten ermittelt, indem das Aktogramm visuell analysiert wurde. Als Bettgehzeit wurde die Zeit bestimmt, ab wann im Aktogramm erstmals über einen längeren Zeitraum geringere Bewegungen aufgezeigt wurden, denen im Anschluss eine Periode ohne Bewegung folgte. Die Aufstehzeit wurde im Gegensatz dazu manuell gesetzt, wenn nach einer Periode ohne Bewegung ein Zeitraum mit länger andauernder Bewegung folgte. Wenn keine große Diskrepanz zwischen dem Aktogramm und dem Schlaftagebuch vorherrschte, wurden die Zeiten nicht verändert. Die Einschlafzeit („sleep start“) und Aufwachzeit („sleep end“), die vom Programm automatisch errechnet wird, ist mit einer dünnen rosa Linie gekennzeichnet. In der unteren Hälfte des Analysefensters sind die verschiedenen Schlafparameter (siehe auch 3.4.4 Schlafparameter) aufgelistet. Diese Daten werden, wie die Schlafenszeit, automatisch anhand der aufgezeichneten Daten von der Software berechnet.

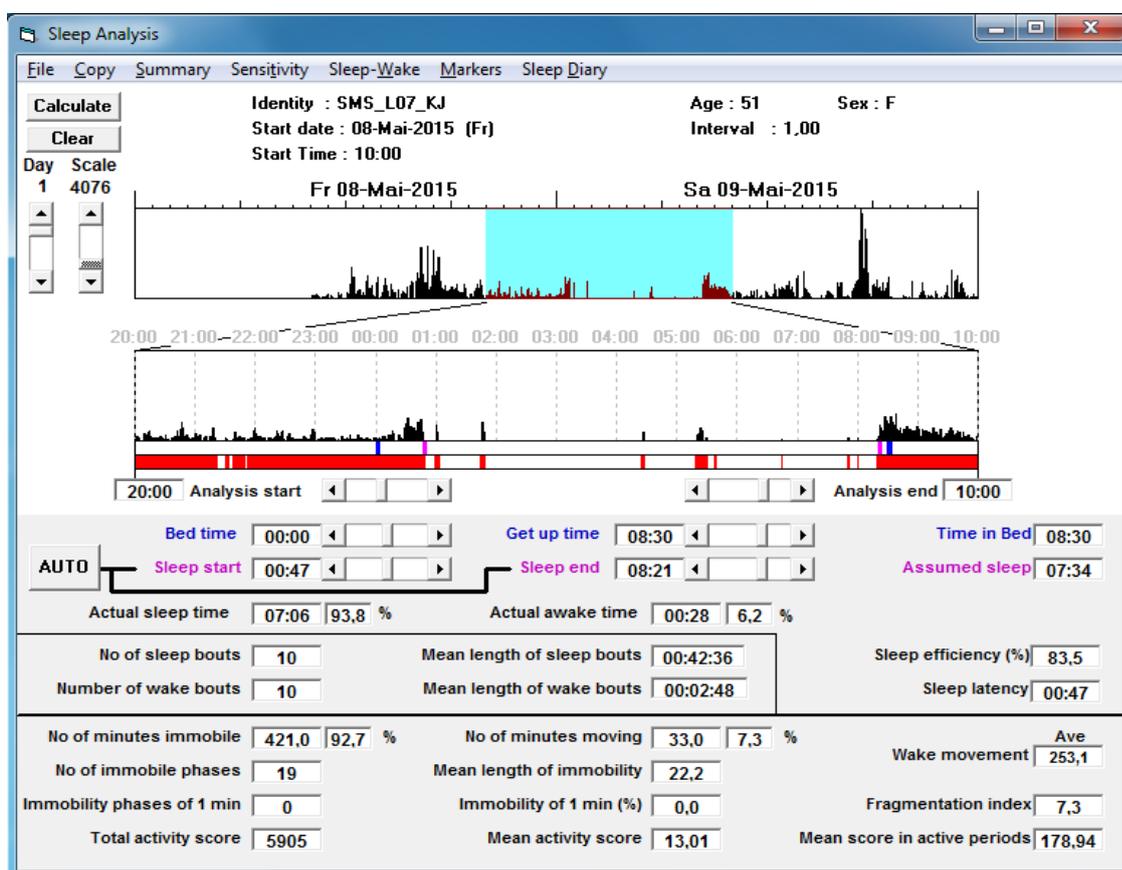


Abbildung 8: Analysefenster der Actiwatch Activity & Sleep Analysis Software 7 mit Darstellung der Aktivität (oben) und der berechneten Schlafparameter (unten)

Im Anschluss an die Analyse der Schlafparameter wurden die errechneten Werte jedes Probanden für die komplette Tragedauer in das Programm Excel 2016 der Firma Microsoft überführt. Anschließend wurden für jeden Teilnehmer die Mittelwerte der Parameter über den gesamten Zeitraum der Tragedauer errechnet.

#### 3.4.4 Schlafparameter

Folgende Schlafparameter werden durch die Analysesoftware ausgegeben:

- Bed Time: Bettgezeit
- Get up Time: Aufstehzeit
- Time in bed: Zeit zwischen „bed time“ und „get up time“
- Sleep start: Beginn der Schlafenszeit anhand des Schlafalgorithmus
- Sleep end: Ende der Schlafenszeit anhand des Schlafalgorithmus
- Assumed sleep: Differenz zwischen „sleep end“ und „sleep start“
- Actual sleep time: komplette Schlafdauer
- Actual sleep (%): „actual sleep time“ / „assumed sleep“ (in %)
- Actual wake time: Wachzeit nach dem Einschlafen
- Actual wake (%): „actual wake time“ / „assumed sleep time“
- Sleep efficiency (%): „actual sleep time“ / „time in bed“ (in %)
- Sleep latency: Zeit zwischen „bed time“ und „sleep start“
- Number of sleep bouts: Anzahl von Schlafepisoden
- Number of wake bouts: Anzahl von wachen Episoden
- Mean length of sleep bouts: durchschnittliche Länge der „sleep bouts“
- Mean length of wake bouts: durchschnittliche Länge der „wake bouts“
- No of minutes immobile: komplette Zeit, die als immobil kategorisiert wurde
- No of minutes moving: komplette Zeit, die als mobil kategorisiert wurde
- Percentage of minutes immobile: „no of minutes immobile“ / „Assumed Sleep“
- Percentage of minutes moving: „no of minutes moving“ / „Assumed Sleep“
- No of immobile phases: Anzahl der immobilen Phasen
- Immobility phases of 1 min: Anzahl der immobilen Phasen, deren Dauer nicht länger als 1 Minute beträgt

- Percentage Immobility: Anzahl der immobilen Phasen von 1 Minute Dauer im Verhältnis zu Anzahl der immobilen Phasen
- Fragmentation Index: Die Summe aus „percentage of minutes moving“ und „percentage immobility“. Kann als Indikator für die Rastlosigkeit genutzt werden

Beim Recherchieren der aktuellen Studienlage zum Thema Aktigraphie wurde ersichtlich, dass die meisten Autoren, die das gleiche Prinzip der Aktigraphiemessung am Handgelenk durchführten, fünf Parameter zur genaueren Analyse verwendeten (Attarian et al., 2011; Kushida et al., 2001; Lichstein et al., 2006; Mendozzi et al., 2010; Paquet et al., 2007; Wichniak, Skowerska et al., 2011; Wichniak, Wierzbicka et al., 2011). Die von uns in Übereinstimmung mit der Studienlage gewählten Parameter sind Zeit im Bett (Time in bed, TIB), Schlafdauer (Actual sleep time, AST), Wachzeit nach dem Einschlafen (Actual wake time, AWT), Schlafeffizienz (SE) und Schlaflatenz (SL).

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die Daten der Patienten und Probanden wurden pseudoanonymisiert und anschließend ausgewertet. Bei den Fragebögen wurde die Auswertung manuell anhand der Vorgaben in der vorhandenen Literatur (wie unter 2.3 Fragebögen beschrieben) vorgenommen. Die Daten aus der Aktigraphie wurden mit dem Programm des Herstellers, der „Actiwatch Activity & Sleep Analysis 7“ Software (Version 7.27) der Firma CamNtech verarbeitet und in Microsoft Excel 2016 der Firma Microsoft übertragen.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS Statistics (Version 24) der Firma IBM verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf  $p < 0,05$  festgelegt. Um der Alphafehlerkumulierung beim paarweisen Vergleich vorzubeugen, wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt (Bonferroni, 1936).

Da alle Ergebnisse der Mittelwerte der Fragebögen und der AW mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests keine Normalverteilung zeigten (Kolmogorov, 1933; Smirnov, 1939), wurden zur weiteren Analyse nicht-parametrische Tests verwendet. Zunächst erfolgte die Varianzanalyse mittels des Kruskal-Wallis-Tests (Kruskal und Wallis, 1952). Für den weiteren Vergleich der unabhängigen Stichproben untereinander wurde der Mann-Whitney-U Test, für die abhängigen Stichproben der

Patienten mit EM, die nach Diagnosestellung und nach einem Jahr wiederholt getestet wurden, der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet (Mann und Whitney, 1947; Wilcoxon, 1945).

Anschließend wurde der Spearman Korrelationskoeffizient zur Analyse der Zusammenhänge zwischen den Fragebögen zu Fatigue und denen zu Tagesschläfrigkeit, subjektiv beeinträchtigter Schlafqualität und Depression herangezogen. Des Weiteren erfolgte eine Analyse bezüglich der Korrelation der Ergebnisse des PSQI mit denen der Aktigraphie. Zudem wurde die Korrelation der Erkrankungsdauer bzw. dem Grad der Behinderung und den Ergebnissen der Fragebögen bzw. der Aktigraphie untersucht (Spearman, 1904).

## 4 Ergebnisse

Nachfolgend werden die demographischen und klinischen Daten des Studienkollektivs beschrieben. Anschließend erfolgt die Ergebnisdarstellung der Fragebögen und der Aktigraphie bei den drei untersuchten Gruppen MS-Patienten mit EM, MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer und gesunde Kontrollpersonen.

### 4.1 Studienkollektiv

#### 4.1.1 Demographische Daten

Das untersuchte Kollektiv besteht zum einen aus 24 MS-Patienten mit EM, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und zusätzlich nach einem Jahr getestet wurden. Die Gruppe der gesunden Kontrollen wurde mit dieser Patientengruppe hinsichtlich des Geschlechts, des Alters ( $\pm 4$  Jahre) und des Bildungsstandes gematcht und besteht ebenfalls aus 24 Probanden. Des Weiteren wurden in die Gruppe der MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer 23 Personen inkludiert.

Die Gruppe der ersterkrankten MS-Patienten bestand aus 15 Frauen (62,5%) und 9 Männern (37,5%), deren Alter zum ersten Untersuchungszeitraum (entspricht nachfolgend „T0“) zwischen 19 und 54 lag (Mittelwert (MW) = 33,5 Jahre, Standardabweichung (SD) = 10,1 Jahre). Zur follow-up Untersuchung ein Jahr nach der ersten Testung (nachfolgend als „T4“ gekennzeichnet) lag das Alter der Testpersonen dementsprechend zwischen 20 und 55 Jahren und im Mittel bei 34,7 Jahren (SD=10,1 Jahre) (Überblick zu den demographischen Daten siehe Tabelle 5).

Die Geschlechterverteilung der gesunden Kontrollpersonen war analog zu dieser Personengruppe. Ebenso lag das Alter der Probanden mit 18 bis 56 Jahren und einem Durchschnittsalter von 34,3 Jahren (SD=11,1 Jahre) aufgrund des Matchings nahe an der Gruppe der ersterkrankten MS-Patienten.

Das Kollektiv der Patienten mit längerer Krankheitsdauer umfasste 16 weibliche (69,6%) und 7 männliche (30,4%) Personen. Das Alter dieser Gruppe lag zwischen 36 und 72 Jahren (MW=51,5 Jahre, SD=9,6 Jahre)

Tabelle 5: Überblick zu den demographischen Daten des Studienkollektivs

	<b>Ersterkrankte MS-Patienten Zeitpunkt: T0*</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten Zeitpunkt: T4°</b>	<b>Länger- erkrankte MS- Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>Gesamtzahl [n]</b>	24	24	23	24
<b>Geschlecht</b>				
männlich [n (%)]	9 (37,5)	9 (37,5)	7 (30,4)	9 (37,5)
weiblich [n (%)]	15 (62,5)	15 (62,5)	16 (69,6)	15 (62,5)
<b>Alter [Jahre]</b>				
MW ± SD	33,5 ± 10,1	34,7 ± 10,1	51,5 ± 9,6	34,3 ± 11,1
Min – Max	19 – 54	20 – 55	36 – 72	18 – 56

\* Untersuchungszeitpunkt nach Diagnosestellung

° Untersuchungszeitpunkt ein Jahr nach der ersten Testung

#### 4.1.2 Klinische Daten der MS-Patienten

##### *Erstmanifestation (EM) und Erstdiagnose (ED)*

Die Diagnose der ersterkrankten MS-Patienten erfolgte in einer Zeitspanne zwischen 2013 und 2016, während die EM zwischen 2010 und 2016 auftrat. Damit ergibt sich eine Latenz zwischen EM und ED von 0 – 3 Jahren und lag im Mittel bei 0,3 Jahren (SD=0,9 Jahre) (Überblick zu den klinischen Daten der MS-Patienten siehe Tabelle 6). Die Krankheitsdauer, definiert als die Zeit zwischen der EM bzw. ED und den Untersuchungen innerhalb der Studie betrug für diese Patientengruppe durchschnittlich 0,5 Jahre (SD=1,2 Jahre) bzw. 0,1 Jahre (SD=0,4 Jahre) zum Ausgangszeitpunkt und 1,5 Jahre (SD=1,2 Jahre) bzw. 1,1 Jahre (SD=0,4 Jahre) bei der Messwiederholung nach einem Jahr.

Bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer erfolgte die ED zwischen 1977 und 2015, während die EM zwischen 1975 und 2015 auftrat. Die Differenz zwischen EM und ED lag zwischen 0 und 21 Jahren und betrug im Mittel 4,3 Jahre (SD=6,1 Jahre). Zwischen der Aufnahme in die Studie und der EM bzw. ED lagen bei den Patienten mit längerer Krankheitsdauer im Mittel 19,0 Jahre (SD=12,5 Jahre) bzw. 14,2 Jahre (SD=11,2 Jahre).

### *Verlaufsform*

In der untersuchten Gruppe der Ersterkrankten wiesen fünf der Patienten (20,8%) zum Zeitpunkt des ersten Testblocks ein CIS auf, bei den restlichen 19 Patienten (79,2%) wurde ein RRMS diagnostiziert. Zur follow-up Untersuchung ein Jahr später hat sich das Verhältnis zugunsten der RRMS-Verlaufsform verschoben. So hat sich bei 22 Patienten (91,7%) der RRMS beibehalten bzw. wurde vom CIS zu RRMS geändert, nur bei zwei der vormalig CIS diagnostizierten Patienten (8,3%) blieb dies weiterhin bestehen.

Bei MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer wurde bei 15 Personen RRMS (65,2%), bei sieben SPMS (30,4%) und bei einer Person PPMS (4,3%) diagnostiziert.

### *EDSS*

Der EDSS der MS-Patienten mit EM wies zwischen dem ersten und dem zweiten Testblock nach einem Jahr keinen erheblichen Unterschied auf. Er betrug zum Ausgangszeitpunkt zwischen 0 – 2,5 bzw. nach einem Jahr 0 – 2 und lag im Mittel bei 0,8 (SD=0,9) bzw. bei 0,7 (SD=0,9). Bei den Patienten mit längerer Krankheitsdauer lag der mittlere EDSS bei 3,5 (SD=1,5) mit einer Spanne zwischen 1 – 6,5.

### *Liquor*

In der Gruppe der ersterkrankten MS-Patienten waren mit 91,7% bei einem Großteil der untersuchten Personen die OKB in der Liquordiagnostik positiv. Nur bei zwei Versuchsteilnehmern (8,3%) lag ein negatives Ergebnis vor. Bei den MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer waren bei 93,3% die oligoklonalen Banden positiv und bei einer Person (6,7%) negativ. Bei den restlichen acht Personen waren, aufgrund der zum Teil weit zurückliegenden Untersuchung, die Ergebnisse nicht mehr einsehbar.

Tabelle 6: Überblick zu den klinischen Daten der MS-Patienten

	<b>Ersterkrankte MS- Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS- Patienten_T4</b>	<b>Längererkrankte MS-Patienten</b>
<b>Differenz EM – ED [Jahre]</b>			
MW ± SD	0,3 ± 0,9	0,3 ± 0,9	4,3 ± 6,1
Min – Max	0 – 3	0 – 3	0 – 21
<b>Differenz EM – Testung [Jahre]</b>			
Min ± SD	0,5 ± 1,2	1,5 ± 1,2	19,0 ± 12,5
Min – Max	0 – 4	1 – 5	1 – 40
<b>Differenz ED – Testung [Jahre]</b>			
Min ± SD	0,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	14,2 ± 11,2
Min – Max	0 – 2	1 – 3	1 – 38
<b>Verlaufsform [n (%)]</b>			
CIS	5 (20,8%)	2 (8,3%)	0
RRMS	19 (79,2%)	22 (91,7%)	15 (65,2%)
SPMS	0	0	7 (30,4%)
PPMS	0	0	1 (4,3%)
<b>EDSS</b>			
MW ± SD	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,9	3,5 ± 1,5
Min – Max	0 – 2,5	0 – 2,0	1,0 – 6,5
<b>Liquor: OKB [n (%)]</b>			
positiv	22 (91,7%)	22 (91,7%)	14 (93,3%)
negativ	2 (8,3%)	2 (8,3%)	1 (6,7%)
fehlend	0	0	8

### *Pharmakotherapie*

Fast die Hälfte der ersterkrankten MS-Patienten (45,8%) nahm zum Zeitpunkt der Testung als immunmodulatorische Therapie ein Interferon beta-1a Präparat ein (Überblick zur Pharmakotherapie siehe Tabelle 7). Fünf Patienten verwendeten Dimethylfumarat, während zwei Patienten mit Natalizumab therapiert wurden. Jeweils eine Person verwendete Teriflunomid, Alemtuzumab, Interferon beta-1b oder Glatirameracetat als Schubprophylaxe. Zwei der Patienten entschieden sich dafür, keine immunmodulatorische Therapie einzunehmen.

Ein Jahr später nahmen fünf Patienten weniger Interferon beta-1a als immunmodulatorische Therapie ein. Auch die Einnahme von Dimethylfumarat wurde von drei Patienten weniger durchgeführt, während die Anzahl an Personen, die Natalizumab, Alemtuzumab und Interferon beta-1b verwendeten, unverändert blieb. Mit Fingolimod oder Teriflunomid wurden jeweils eine Person mehr als im Vorjahr

therapiert. Glatirameracetat hingegen wurde von insgesamt sechs Patienten und damit fünf Personen mehr als noch ein Jahr davor eingesetzt. Ein Jahr nach Diagnosestellung entschieden sich insgesamt drei Patienten, keine immunmodulatorische Therapie durchzuführen.

Bei den Patienten mit längerer Krankheitsdauer nahmen vier Patienten Interferon beta-1a ein. Die restliche Medikation teilte sich relativ gleichmäßig auf Interferon beta-1b, Dimethylfumarat, Teriflunomid, Natalizumab, Glatirameracetat und Fingolimod auf. Bei 21,7% der Patienten erfolgte keine MS-spezifische Therapie.

Tabelle 7: Pharmakotherapie der MS-Patienten

Therapie [n (%)]	Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten
Interferon beta-1a	11 (45,8%)	6 (25,0%)	4 (17,4%)
Dimethylfumarat	5 (20,8%)	2 (8,3%)	2 (8,7%)
Teriflunomid	1 (4,2%)	2 (8,3%)	2 (8,7%)
Natalizumab	2 (8,3%)	2 (8,3%)	2 (8,7%)
Alemtuzumab	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)
Interferon beta-1b	1 (4,2%)	1 (4,2%)	3 (13,0%)
Glatirameracetat	1 (4,2%)	6 (25,0%)	2 (8,7%)
Fingolimod	0 (0,0%)	1 (4,2%)	3 (13,0%)
Keine	2 (8,3%)	3 (12,5%)	5 (21,7%)

## 4.2 Auswertung der Fragebögen

### 4.2.1 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die ESS dient der Messung des individuellen Ausmaßes von Tagesschläfrigkeit. Betrachtet man die durchschnittlichen Scores des ESS, so beträgt dieser bei den MS-Patienten mit EM im Mittel 6,3 (SD=3,9) zum Ausgangszeitpunkt bzw. 5,7 (SD=3,1) bei Messwiederholung nach einem Jahr, während die längererkrankten MS-Patienten (MW=7,7, SD=3,4) und Gesunden Kontrollen (MW=7,5, SD=3,3) etwas höhere Werte erzielten (siehe Abbildung 9 und 10). Tabelle 8 stellt die MW und SD der untersuchten Gruppen sowie die Minimal- und Maximalwerte dar.

Den Cut-off Score von mehr als 10 Punkten, bei dem ein auffälliges Testergebnis vorliegt und bei dem die PSG zur weiterführenden Diagnostik empfohlen wird, haben

bei den Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt drei Patienten (12,5%) und bei den Längererkrankten und den Gesunden jeweils vier Personen (17,4% bzw. 16,7%) erreicht. Bei der Messwiederholung der Ersterkrankten nach 12 Monaten erzielte nur noch ein Patient einen Summenwert über 10 (4,2%).

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der ESS dargestellt in den untersuchten Gruppen

ESS	Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen
<b>Gültige [n (%)]</b>	24 (100%)	24 (100%)	23 (100%)	24 (100%)
<b>MW ± SD</b>	6,3 ± 3,9	5,7 ± 3,1	7,7 ± 3,4	7,5 ± 3,3
<b>Min–Max</b>	0 – 16	1 – 13	2 – 16	2 – 14
<b>Cut-off &gt;10 Punkte [n (%)]</b>	3 (12,5)	1 (4,2)	4 (17,4)	4 (16,7)

Im Kruskal-Wallis Test zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Mittelwerte zwischen den Gruppen Ersterkrankte, Längererkrankte und Gesunde Kontrollen ( $\chi^2 = 2,115$ ,  $p = ,347$ ).

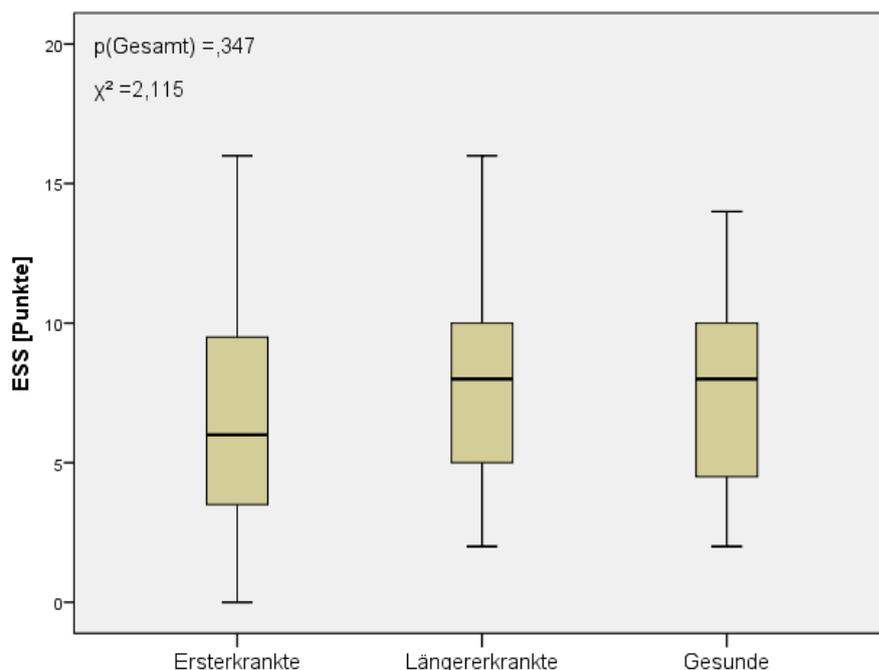


Abbildung 9: Verteilung der MW der ESS dargestellt in den untersuchten Gruppen

Auch die Ausgangsergebnisse von ersterkrankten MS-Patienten und die Messwiederholung nach einem Jahr zeigte keine signifikanten Unterschiede im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ( $z = -1,123$ ,  $p = ,262$ ) (siehe Abbildung 10).

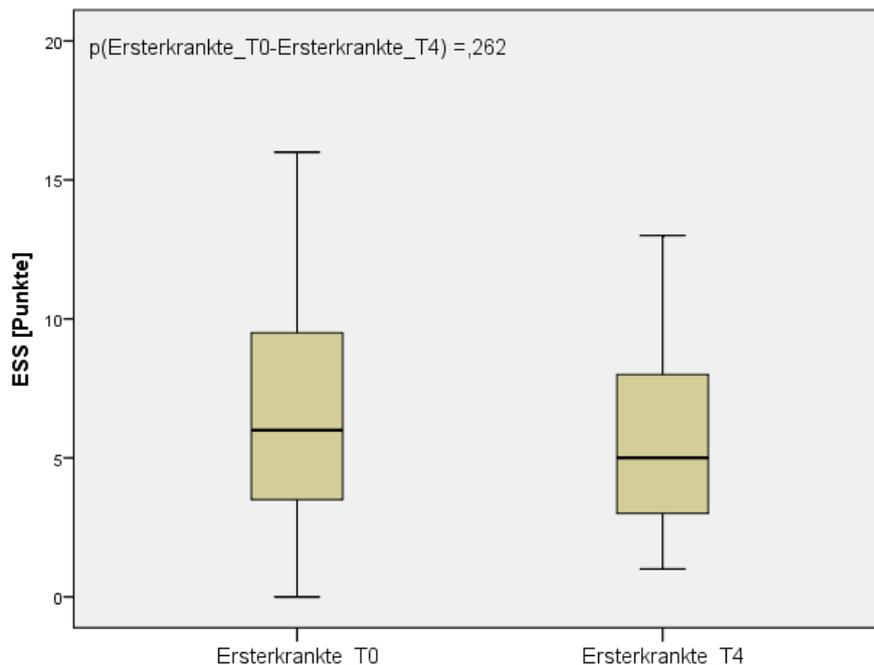


Abbildung 10: Verteilung der MW der ESS der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.2.2 Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)

Im PSQI, welcher der Erfassung der subjektiven Schlafqualität der letzten vier Wochen dient, zeigten sich bei den ersterkrankten MS-Patienten (MW=4,8, SD=2,6 zum Ausgangszeitpunkt bzw. MW=4,7, SD=3,0 nach einem Jahr) und bei den Längererkrankten (MW=7,0, SD=3,4) höhere Werte als bei der Kontrollgruppe (MW=3,7, SD=2,3) (siehe Tabelle 9 bzw. Abbildung 11 und 12).

Punktwerte von 0-5 bezeichnen „gute“ Schläfer, während eine Gesamtscore über 5 „schlechte“ Schläfer definiert. Von den ersterkrankten MS-Patienten wiesen zum Ausgangszeitpunkt 36,4% (n=8) bzw. nach einem Jahr 29,2% (n=7) einen Wert über 5 auf, bei den Längererkrankten waren es 66,7% der Patienten (n=14) und damit weitaus mehr. Bei den Gesunden Kontrollpersonen hingegen waren mit vier Personen nur 17,4% „schlechte“ Schläfer vorhanden.

Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse des PSQI und der Unterskalen dargestellt in den untersuchten Gruppen

PSQI		Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen
<b>Gültige [n (%)]</b>		22 (91,7%)	24 (100%)	21 (91,3%)	23 (95,8%)
<b>MW ± SD</b>		4,8 ± 2,6	4,7 ± 3,0	7,0 ± 3,4	3,7 ± 2,3
<b>Cut-off &gt;5 Punkte [n (%)]</b>		8 (36,4%)	7 (29,2%)	14 (66,7%)	4 (17,4%)
<b>Unterskalen [MW±SD]</b>	Subjektive Schlafqualität	1,2 ± 0,5	0,9 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,9 ± 0,6
	Schlaflatenz	0,9 ± 1,0	1,0 ± 1,0	1,1 ± 0,9	0,8 ± 0,8
	Schlafdauer	0,5 ± 0,7	0,5 ± 0,7	0,8 ± 1,1	0,3 ± 0,5
	Schlafeffizienz	0,5 ± 0,8	0,7 ± 0,9	0,8 ± 1,1	0,2 ± 0,4
	Schlafstörungen	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,5
	Schlafmittelkonsum	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,5 ± 1,0	0,0 ± 0,0
	Tages-schläfrigkeit	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,8	1,2 ± 0,8	0,6 ± 0,8

Die Tendenz, dass es Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Gesamtscores gibt, konnte im Kruskal-Wallis Test bestätigt werden ( $\chi^2 = 9,769$ ,  $p < ,01$ ). Signifikante Unterschiede ergaben sich zudem für die Unterskalen Schlafstörungen ( $\chi^2 = 6,323$ ,  $p < ,05$ ), Schlafmittelkonsum ( $\chi^2 = 10,389$ ,  $p < ,01$ ) und Tagesschläfrigkeit ( $\chi^2 = 8,185$ ,  $p < ,05$ ).

Anschließend durchgeführte Post-hoc Tests (Mann-Whitney-U Test) zeigten, dass sich die Gruppe der längererkrankten MS-Patienten und gesunde Kontrollpersonen bezüglich des Gesamtscores ( $z = 3,100$ ,  $p < ,01$ ) und der Unterskalen Schlafstörungen ( $z = 2,439$ ,  $p < ,05$ ) und Tagesschläfrigkeit ( $z = 2,757$ ,  $p < ,05$ ) signifikant zu Ungunsten der Längererkrankten unterschieden. Bezüglich der Unterskala Schlafmittelkonsum divergierten die Scores der Längererkrankten sowohl von denen der gesunden Kontrollen ( $z = 2,802$ ,  $p < ,05$ ) wie auch von denen der ersterkrankten MS-Patienten ( $z = -2,770$ ,  $p < ,05$ ).

Die Ergebnisse der Unterskalen subjektive Schlafqualität ( $\chi^2 = 4,236$ ,  $p = ,120$ ), Schlaflatenz ( $\chi^2 = 1,774$ ,  $p = ,412$ ), Schlafdauer ( $\chi^2 = 2,519$ ,  $p = ,284$ ) und Schlafeffizienz ( $\chi^2 = 5,061$ ,  $p = ,080$ ) hingegen waren nicht signifikant.

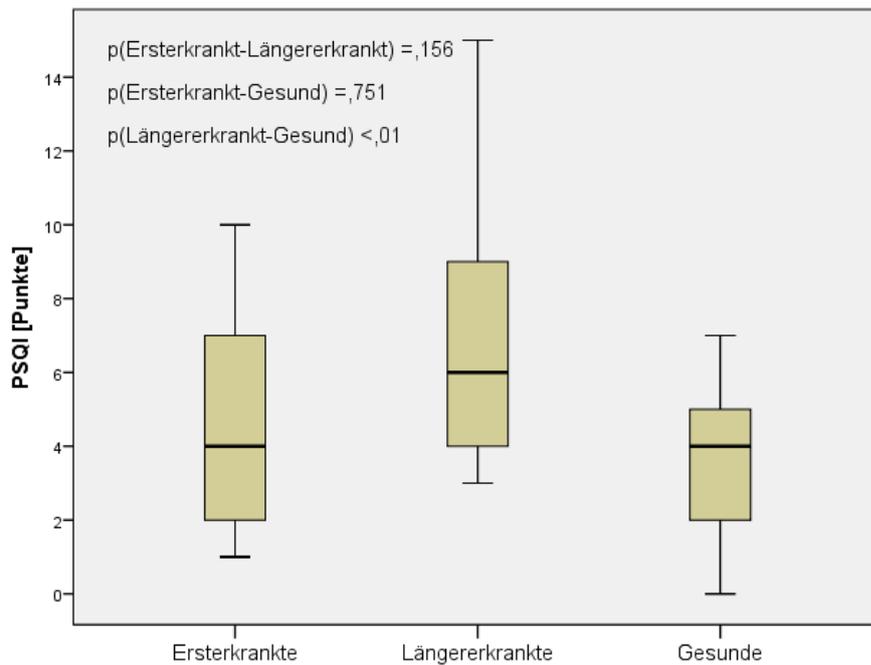


Abbildung 11: Verteilung der MW der PSQI dargestellt in den untersuchten Gruppen

Vergleicht man den Verlauf der ersterkrankten MS-Patienten über ein Jahr (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) so ergab sich nur für die Unterskala der subjektiven Schlafqualität ein signifikant niedrigerer Punktwert bei der Verlaufsmessung ( $z = -2,333$ ,  $p <,05$ ). Der Gesamtscore hingegen ( $z = ,000$ ,  $p = 1,000$ ) (siehe Abbildung 12), sowie die Parameter Schlaflatenz ( $z = -,741$ ,  $p = ,458$ ), Schlafdauer ( $z = -,378$ ,  $p = ,705$ ), Schlaffeffizienz ( $z = -,577$ ,  $p = ,564$ ), Schlafstörungen ( $z = ,000$ ,  $p = 1,000$ ), Schlafmittelkonsum ( $z = ,000$ ,  $p = 1,000$ ) und Tagesschläfrigkeit ( $z = -,243$ ,  $p = ,808$ ) zeigten keine Veränderungen.

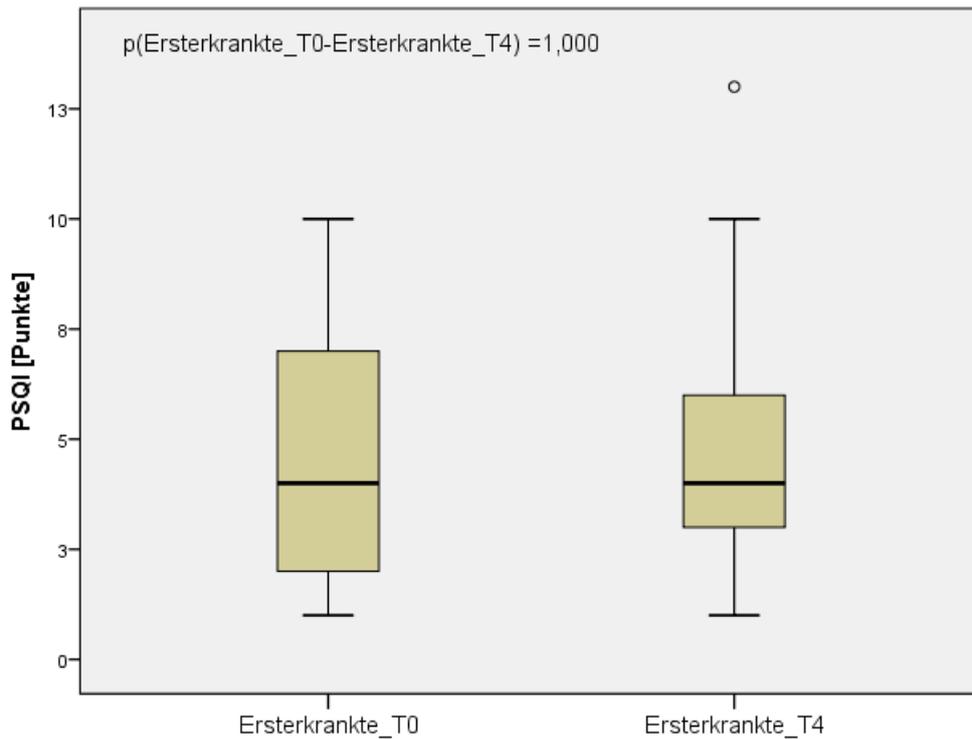


Abbildung 12: Verteilung der MW der PSQI der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.2.3 Beck Depression Inventory (BDI)

Bei dem BDI, welcher die Ausprägung von Depression ermittelt, erzielten die längererkrankten MS-Patienten im Mittel 12,4 Punkte (SD=10,6). Deren Gesamtscore war somit wesentlich höher als der Punktwert der ersterkrankten MS-Patienten (MW=6,3, SD=7,2 zum Ausgangszeitpunkt, MW=4,6, SD=5,6 bei Messwiederholung nach einem Jahr) und der Kontrollgruppe (MW=4,3, SD=4,2) (siehe Tabelle 10 bzw. Abbildung 13 und 14).

Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse des BDI dargestellt in den untersuchten Gruppen

<b>BDI</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T4</b>	<b>Längererkrankte MS-Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>Gültige [n (%)]</b>	24 (100%)	23 (95,8%)	22 (95,7%)	24 (100%)
<b>MW ± SD</b>	6,3 ± 7,2	4,6 ± 5,6	12,4 ± 10,6	4,3 ± 4,2
<b>Min–Max</b>	0 – 30	0 – 22	1 – 37	0 – 12

Der Kruskal-Wallis Test zeigte schließlich ein signifikant unterschiedliches Ergebnis zwischen den drei untersuchten Gruppen ( $\chi^2 = 10,786$ ,  $p < ,01$ ).

Der anschließend durchgeführte Mann-Whitney-U-Test bestätigte, dass der Gesamtscore des BDI im Vergleich der Längererkrankten zu den gesunden Kontrollen signifikant höher war ( $z = 3,174$ ,  $p < ,01$ ). Beim Vergleich der erzielten MW der längererkrankten MS-Patienten und der ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt zeigte sich zudem ein höherer Gesamtscore in der erstgenannten Gruppe, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $z = -2,376$ ,  $p = ,052$ ). Zwischen den Gruppen ersterkrankte MS-Patienten und Probanden zeigte sich kein signifikanter Unterschied im MW ( $z = ,815$ ,  $p = 1,000$ ).

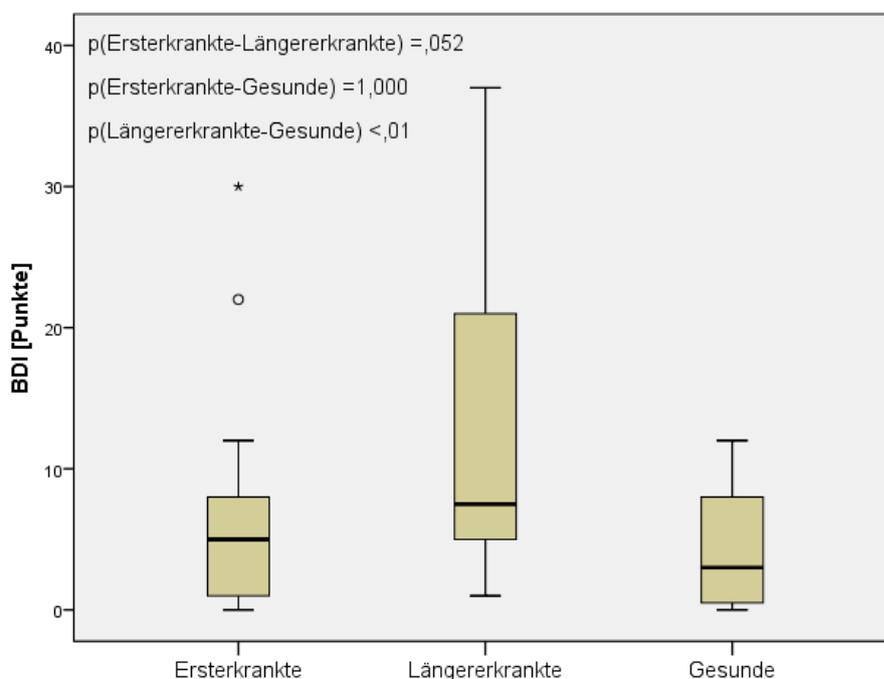


Abbildung 13: Verteilung der MW des BDI dargestellt in den untersuchten Gruppen

In der Gruppe der ersterkrankten MS-Patienten ließ sich zwischen dem Ausgangszeitpunkt und der wiederholten Überprüfung nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied im Gesamtscore mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test feststellen ( $z = -1,257$ ,  $p = ,209$ ) (siehe Abbildung 14).

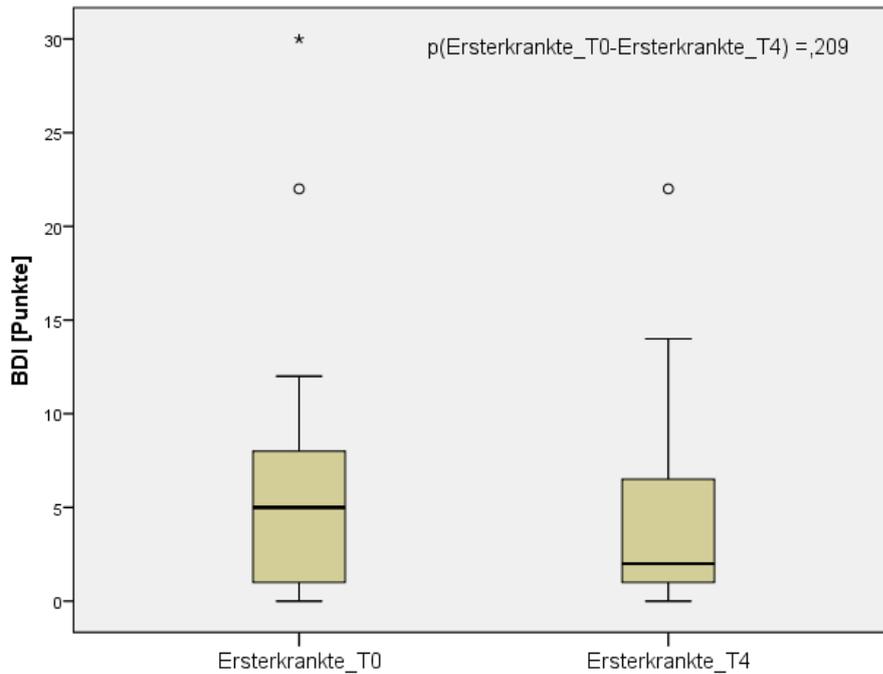


Abbildung 14: Verteilung der MW des BDI der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

Bei der Analyse der 21 Items des BDI (siehe Tabelle 11) ergab sich ein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Unterskalen Pessimismus ( $\chi^2 = 8,560$ ,  $p < ,05$ ), Verlust an Freude ( $\chi^2 = 12,802$ ,  $p < ,01$ ), Weinen ( $\chi^2 = 7,947$ ,  $p < ,05$ ), Interessensverlust ( $\chi^2 = 8,761$ ,  $p < ,05$ ), Entschlussunfähigkeit ( $\chi^2 = 12,310$ ,  $p < ,01$ ), Energieverlust ( $\chi^2 = 13,469$ ,  $p < ,01$ ), Veränderung von Schlafgewohnheiten ( $\chi^2 = 7,633$ ,  $p < ,05$ ), Reizbarkeit ( $\chi^2 = 12,946$ ,  $p < ,01$ ), Müdigkeit ( $\chi^2 = 14,248$ ,  $p < ,01$ ) und Libidoverlust ( $\chi^2 = 10,761$ ,  $p < ,01$ ).

Tabelle 11: MW  $\pm$  SD und p-Werte der signifikanten Unterskalen des BDI dargestellt in den untersuchten Gruppen

<b>BDI Unterskalen [MW <math>\pm</math> SD]</b>	<b>Ersterkrankte MS- Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS- Patienten_T4</b>	<b>Länger- erkrankte MS- Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrol- len</b>	<b>Kruskal- Wallis [p]</b>
Pessimismus	0,1 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 1,0	0,0 $\pm$ 0,0	<,05
Verlust an Freude	0,3 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,4	<,01
Weinen	0,3 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 1,1	0,0 $\pm$ 0,2	<,05
Interessens- verlust	0,0 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,6	<,05
Entschluss- unfähigkeit	0,5 $\pm$ 0,8	0,4 $\pm$ 0,7	1,0 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,5	<,01
Energie- verlust	0,5 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,4	<,01
Veränderung v. Schlafge- wohnheiten	0,5 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 0,7	<,05
Reizbarkeit	0,5 $\pm$ 0,7	0,4 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 0,5	<,01
Müdigkeit	0,4 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,6	0,1 $\pm$ 0,3	<,01
Libidoverlust	0,3 $\pm$ 0,4	0,3 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 1,0	0,3 $\pm$ 0,8	<,01

In der Post-hoc Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Längererkrankten und der Kontrollgruppe bei den Unterskalen Pessimismus ( $z = 2,854$ ,  $p < ,05$ ), Verlust von Freude ( $z = 3,511$ ,  $p < ,01$ ), Weinen ( $z = 2,618$ ,  $p < ,05$ ), Interessensverlust ( $z = -2,950$ ,  $p < ,05$ ), Entschlussunfähigkeit ( $z = 3,406$ ,  $p < ,01$ ), Energieverlust ( $z = 3,629$ ,  $p < ,01$ ), Veränderung von Schlafgewohnheiten ( $z = 2,612$ ,  $p < ,05$ ), Reizbarkeit ( $z = 3,440$ ,  $p < ,01$ ), Müdigkeit ( $z = 3,765$ ,  $p < ,001$ ) und Libidoverlust ( $z = 3,012$ ,  $p < ,01$ ) zu Ungunsten der längererkrankten MS-Patienten.

Zusätzlich konnte zwischen ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt und Längererkrankten bezuglich der Items Entschlussunfähigkeit ( $z = -2,495$ ,  $p < ,05$ ), Reizbarkeit ( $z = -2,662$ ,  $p < ,05$ ) und Libidoverlust ( $z = -2,681$ ,  $p < ,05$ ) ein signifikant höheres Ergebnis der Längererkrankten ermittelt werden.

Die Analyse der Punktwerte zwischen Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und der Messwiederholung nach einem Jahr ergab signifikant niedrigere Punktwerte in den Unterskalen Traurigkeit ( $z = -2,000$ ,  $p < ,05$ ) und Veränderung von Schlafgewohnheiten ( $z = -2,111$ ,  $p < ,05$ ) nach einem Jahr.

#### 4.2.4 Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)

Ebenso wie der BDI ist der SDS ein Fragebogen, um die Schwere von Depression aufzudecken. Während erkrankte MS-Patienten sowohl zum Ausgangszeitpunkt (MW=40,0, SD=12,6) wie auch nach einem Jahr (MW=35,6, SD=9,6) ähnliche Werte wie die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen (MW=36,5, SD=9,2) erreichten, ist der Gesamtscore der Längererkrankten (MW=47,7, SD=13,6) bei diesem Fragebogen höher als bei den beiden erstgenannten Gruppen (siehe Tabelle 12 bzw. Abbildung 15 und 16).

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse der SDS dargestellt in den untersuchten Gruppen

<b>SDS</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T4</b>	<b>Längererkrankte MS-Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>Gültige [n (%)]</b>	24 (100%)	24 (100%)	21 (91,3%)	24 (100%)
<b>MW ± SD</b>	40,0 ± 12,6	35,6 ± 9,6	47,7 ± 13,6	36,5 ± 9,2
<b>Min–Max</b>	26,3 – 68,8	25 – 58,8	27,5 – 77,5	26,3 – 53,8

Im Kruskal-Wallis Test zeigt sich ein signifikant unterschiedliches Ergebnis in der Schwere der Depression zwischen den Gruppen ( $\chi^2 = 9,400$ ,  $p < ,01$ ).

Der anschließend durchgeführte Test zum paarweisen Vergleich ergab ähnliche Ergebnisse wie der BDI. Während der Unterschied zwischen längererkrankten MS-Patienten und Gesunden signifikant unterschiedlich zu Ungunsten der Längererkrankten war ( $z = 2,981$ ,  $p < ,01$ ), konnte dieses Ergebnis im Vergleich der längererkrankten MS-Patienten und Ersterkrankten nicht wiederholt werden ( $z = -2,198$ ,  $p = ,084$ ). Auch der Unterschied zwischen Ersterkrankten und Gesunden fiel nicht signifikant aus ( $z = ,810$ ,  $p = 1,000$ ).

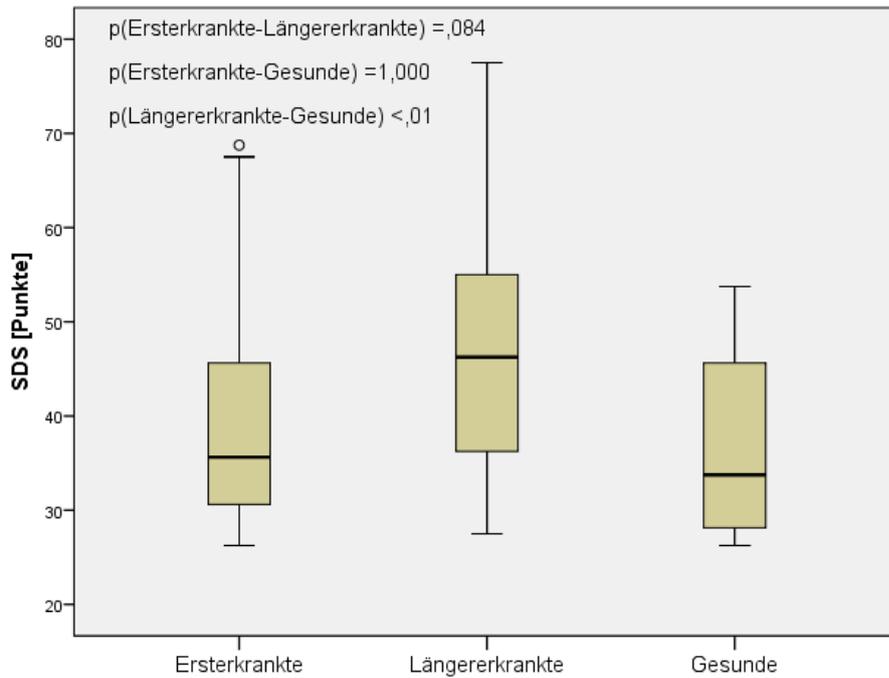


Abbildung 15: Verteilung der MW der SDS dargestellt in den untersuchten Gruppen

Bei der follow-up Untersuchung der ersterkrankten MS-Patienten waren die MW des SDS nach einem Jahr signifikant niedriger als zum Ausgangszeitpunkt nach der Diagnosestellung ( $z = -4,288$ ,  $p <,001$ ) (siehe Abbildung 16).

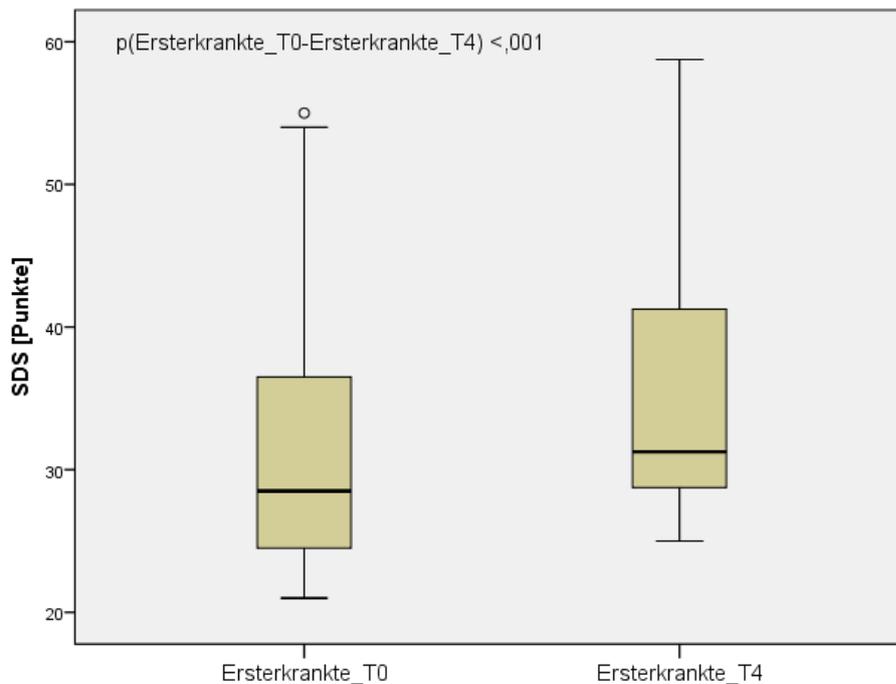


Abbildung 16: Verteilung der MW der SDS der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.2.5 Fatigue Severity Scale (FSS)

Bei der FSS, die der Detektion von Fatiguesymptomatik der Patienten dient, wiesen die Längererkrankten (MW=4,3, SD=1,7) im Mittel höhere Werte als die ersterkrankten MS-Patienten (MW=2,7, SD=1,5 zum Ausgangszeitpunkt bzw. MW=2,4, SD=1,3 nach einem Jahr) und gesunden Kontrollpersonen (MW=2,6, SD=1,5) auf (siehe Tabelle 13 bzw. Abbildung 17 und 18).

Als Cut-off, um Fatigue von non-Fatigue zu unterscheiden, wird im deutschsprachigen Raum ein Wert von 4 oder mehr angegeben. Diesen erreichten mit 5 Patienten (20,8%) in der Gruppe der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt bzw. 6 Probanden (25,0%) in der Kontrollgruppe ähnlich viele Personen. Bei der follow-up Untersuchung der Ersterkrankten reduzierte sich der Anteil von Patienten, die den Cut-off überschritten, auf 3 Personen (12,5%). Bei den längererkrankten Patienten wiesen mit 12 Patienten (54,5%) wesentlich mehr Untersuchte einen erhöhten Punktwert auf.

Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse der FSS dargestellt in den untersuchten Gruppen

<b>FSS</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T4</b>	<b>Längererkrankte MS-Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>Gültige [n (%)]</b>	24 (100%)	24 (100%)	22 (95,7%)	24 (100%)
<b>MW ± SD</b>	2,7 ± 1,5	2,4 ± 1,3	4,3 ± 1,7	2,6 ± 1,5
<b>Min–Max</b>	1 – 5,9	1 – 5,7	1 – 6,8	1 – 5,1
<b>Cut-off &gt;4 Punkte [n (%)]</b>	5 (20,8)	3 (12,5)	12 (54,5)	6 (25,0)

Die Tendenz bezüglich eines Unterschieds in der Fatiguesymptomatik zwischen den Gruppen konnte im Kruskal-Wallis Test verdeutlicht werden ( $\chi^2 = 14,537$ ,  $p < ,01$ ).

Bei der anschließend durchgeführten Post-hoc Analyse (Mann-Whitney-U Test) zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Fatiguesymptomatik sowohl zwischen Längererkrankten und gesunden Kontrollen ( $z = 3,396$ ,  $p < ,01$ ) wie auch zwischen längererkrankten und ersterkrankten MS-Patienten ( $z = -3,250$ ,  $p < ,01$ ). Der Vergleich von Gesunden und MS-Patienten mit EM lieferte kein signifikantes Ergebnis ( $z = ,149$ ,  $p = 1,000$ ).

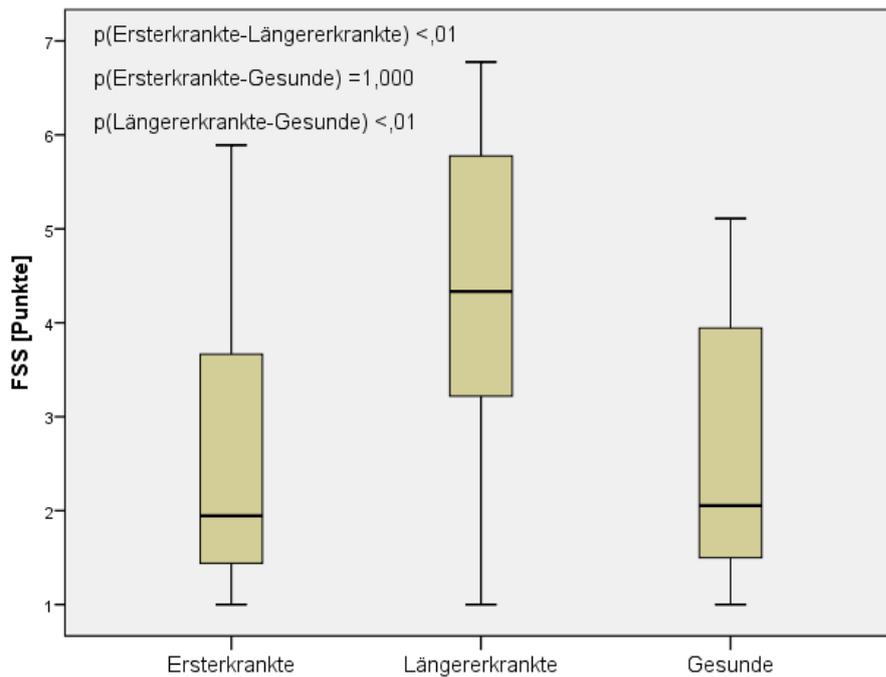


Abbildung 17: Verteilung der MW der FSS dargestellt in den untersuchten Gruppen

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Vergleich der Ergebnisse der ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt und nach einem Jahr ergab keinen signifikanten Unterschied ( $z = -1,000$ ,  $p = ,317$ ) (siehe Abbildung 18).

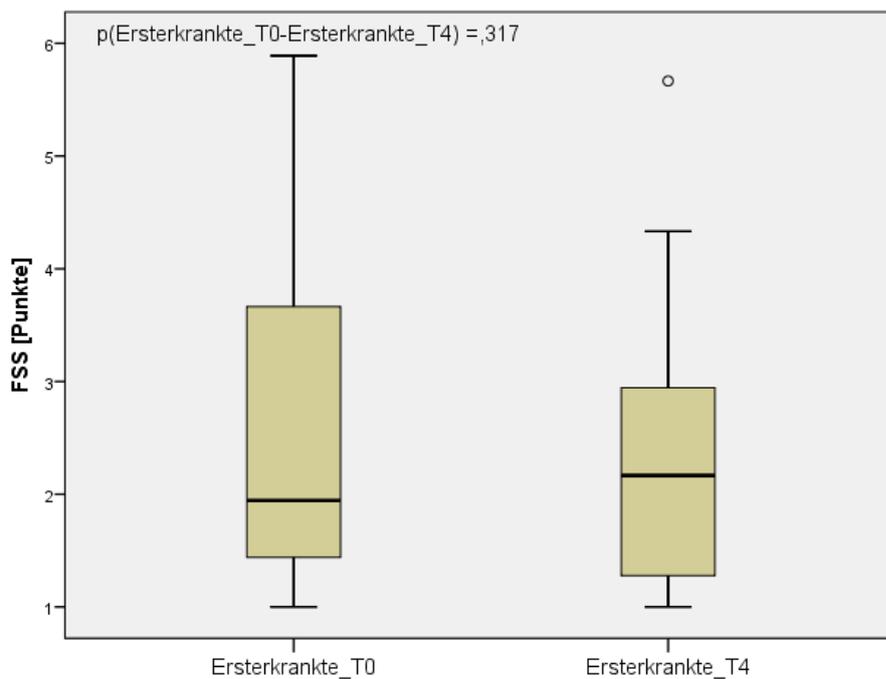


Abbildung 18: Verteilung der MW der FSS der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.2.6 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Die Beeinträchtigungen von Fatigue auf das Leben bzw. auf die Lebensqualität von Betroffenen wird mittels der MFIS bestimmt. Bereits im ersten Vergleich der im Mittel erreichten Werte der MFIS zeigte sich eine große Diskrepanz der Ergebnisse zwischen längererkrankten (MW=32,4, SD=18,5) und ersterkrankten MS-Patienten (MW=13,5, SD=13,5 zum Ausgangszeitpunkt bzw. MW=11,1, SD=11,5 bei der Folgeuntersuchung) bzw. gesunden Kontrollen (MW=9,1, SD=10,1) (siehe Abbildung 19 und 20). Tabelle 14 gibt einen Überblick über die MW der untersuchten Gruppen bezüglich des Gesamtscores sowie der physischen, kognitiven und psychosozialen Unterskala.

Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse der MFIS dargestellt in den untersuchten Gruppen

<b>MFIS [MW ± SD]</b>		<b>Ersterkrankte MS- Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS- Patienten_T4</b>	<b>Länger- erkrankte MS- Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>Gesamt [n (%)]</b>		21 (87,5%)	24 (100%)	21 (91,3%)	24 (100%)
<b>Gesamt</b>		13,5 ± 13,5	11,1 ± 11,5	32,4 ± 18,5	9,1 ± 10,1
<b>Unterskalen [MW ± SD]</b>	Physisch	5,0 ± 6,7	3,8 ± 5,2	15,3 ± 8,6	3,3 ± 3,7
	Kognitiv	7,1 ± 6,6	6,4 ± 6,2	13,9 ± 10,2	5,0 ± 5,7
	Psycho- sozial	1,5 ± 1,6	0,9 ± 1,1	3,0 ± 2,5	0,9 ± 1,2

Sowohl für den Gesamtscore ( $\chi^2 = 19,582$ ,  $p < ,001$ ) als auch für die physische ( $\chi^2 = 24,387$   $p < ,001$ ), kognitive ( $\chi^2 = 12,004$ ,  $p < ,01$ ) und psychosoziale Unterskala ( $\chi^2 = 12,367$ ,  $p < ,01$ ) ergab der Kruskal-Wallis Test signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Gruppen.

Bei der genaueren Analyse (Mann-Whitney-U Test) ergaben sich beim Vergleich des Gesamtscores höhere MW der längererkrankten MS-Patienten einerseits im Vergleich zu Gesunden ( $z = 4,229$ ,  $p < ,001$ ), andererseits im Vergleich zu den ersterkrankten MS-Patienten ( $z = -3,299$ ,  $p < ,01$ ). Die MW der Unterskalen bezüglich der physischen Fatigue war für Patienten mit längerer Krankheitsdauer signifikant höher als bei den Gesunden ( $z = 4,485$ ,  $p < ,001$ ) und Ersterkrankten ( $z = -4,048$ ,  $p < ,001$ ). Zudem war der Score der Unterskala der kognitiven Fatigue signifikant höher bei

Längererkrankten im Vergleich zu Gesunden ( $z = 3,405$ ,  $p < ,01$ ). Dies war jedoch nicht zwischen Patienten mit längerer und kürzerer Krankheitsdauer ( $z = -2,309$ ,  $p = ,063$ ) feststellbar. Auch die psychosoziale Komponente der Fatigue zeigte sich bei Längererkrankten im Gegensatz zur Kontrollgruppe stärker ausgeprägt ( $z = 3,497$ ,  $p < ,01$ ), nicht jedoch zwischen den beiden Patientengruppen ( $z = -2,084$ ,  $p = ,111$ ) (siehe Abbildung 20).

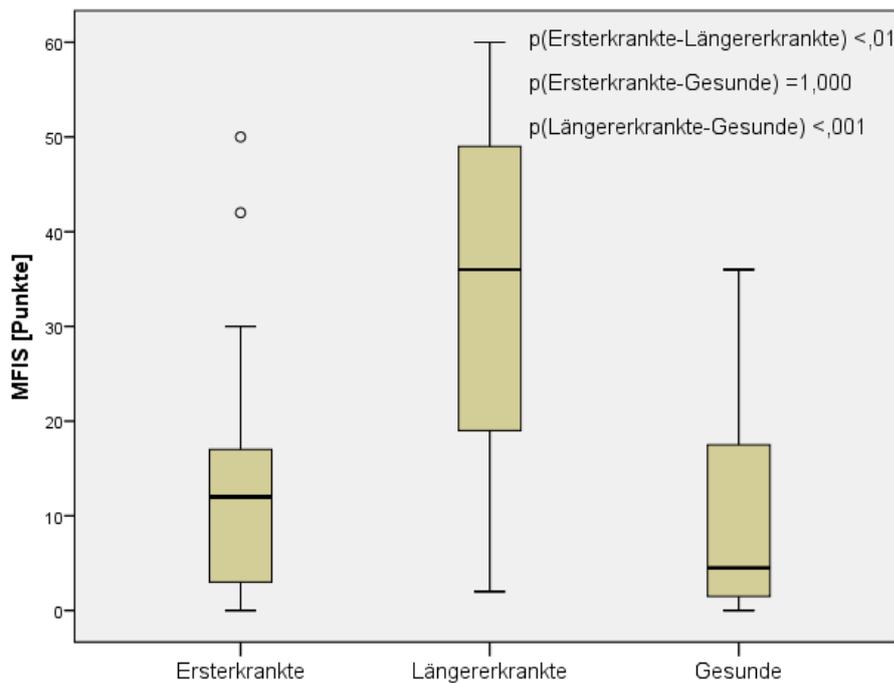


Abbildung 19: Verteilung der MW der MFIS dargestellt in den untersuchten Gruppen

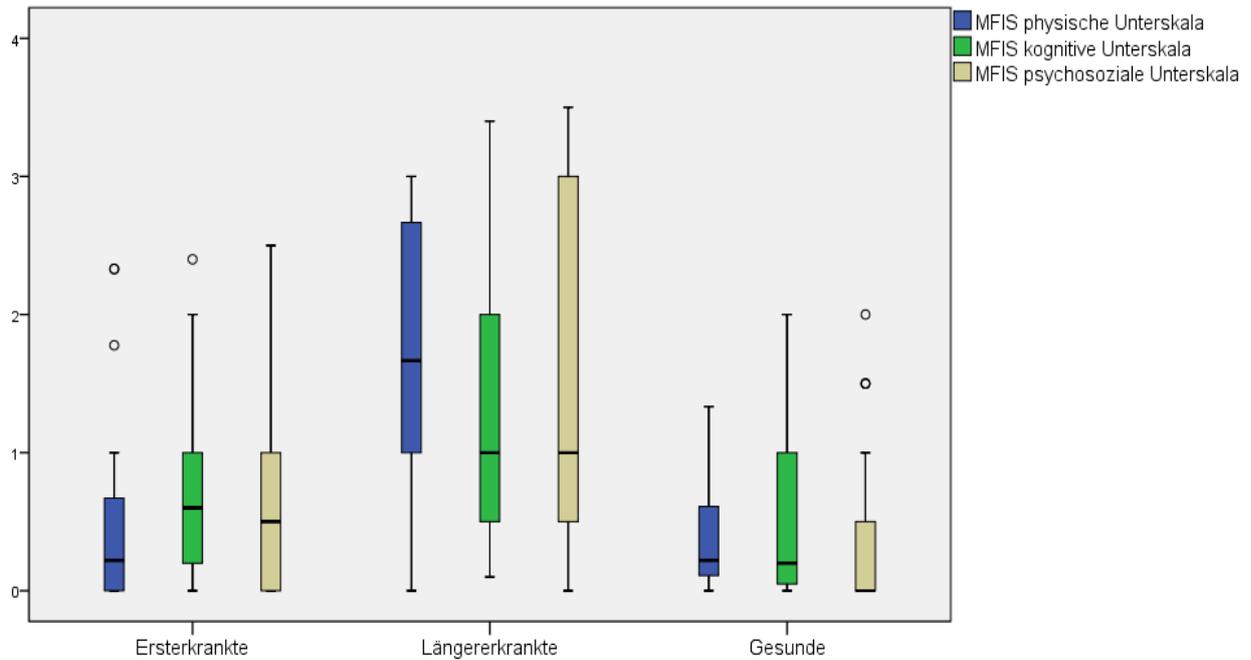


Abbildung 20: Verteilung der MW der Unterskalen der MFIS dargestellt in den untersuchten Gruppen

Ersterkrankte MS-Patienten wiesen in der follow-up Untersuchung weder im Gesamtscore ( $z = -1,112$ ,  $p = ,266$ ), noch in der physischen ( $z = -1,381$ ,  $p = ,167$ ), kognitiven ( $z = -,228$ ,  $p = ,820$ ) und psychosozialen Unterskala ( $z = -1,489$ ,  $p = ,137$ ) signifikante Unterschiede bezüglich der MW auf (siehe Abbildung 21).

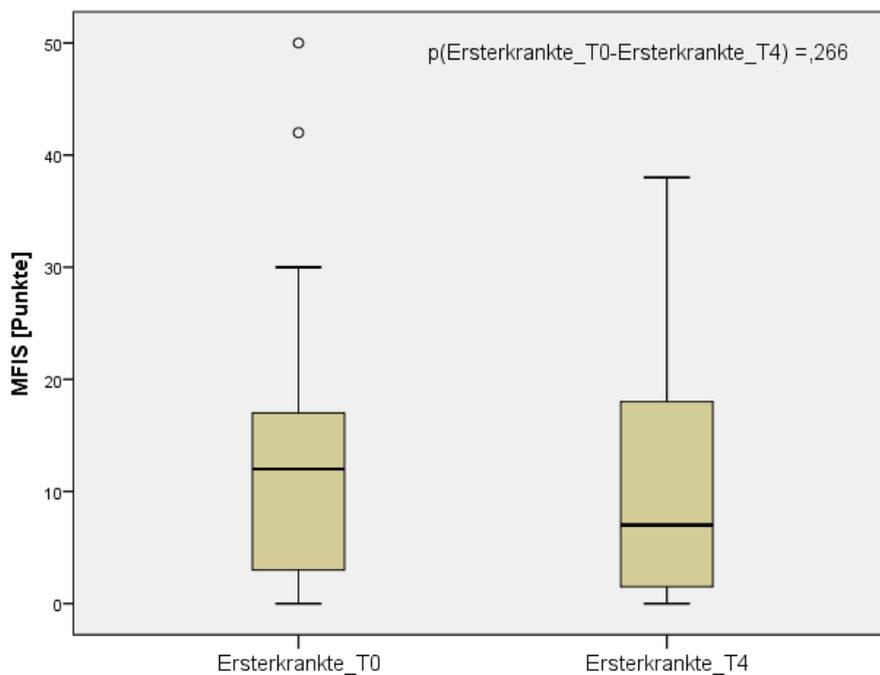


Abbildung 21: Verteilung der MW der MFIS der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.2.7 Zusammenfassung

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die MW und SD der Gesamtscores der verwendeten Fragebögen, aufgelistet nach den drei Vergleichsgruppen inklusive der follow-up Untersuchung der ersterkrankten MS-Patienten. Zudem ist der p-Wert des Kruskal-Wallis Tests als Überblick zum Vergleich der Ergebnisse zwischen den drei untersuchten Gruppen Ersterkrankte zum Ausgangszeitpunkt, längererkrankte MS-Patienten und gesunde Kontrollen aufgeführt.

Tabelle 15: MW  $\pm$  SD und p-Werte der subjektiven Fragebögen dargestellt in den untersuchten Gruppen

Fragebogen	MW $\pm$ SD				Kruskal-Wallis
	Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen	p
<b>ESS</b>	6,3 $\pm$ 3,9	5,7 $\pm$ 3,1	7,7 $\pm$ 3,4	7,5 $\pm$ 3,3	,347
<b>PSQI</b>	4,8 $\pm$ 2,6	4,7 $\pm$ 3,0	7,0 $\pm$ 3,4	3,7 $\pm$ 2,3	<b>&lt;,01</b>
<b>BDI</b>	6,3 $\pm$ 7,2	4,6 $\pm$ 5,6	12,4 $\pm$ 10,6	4,3 $\pm$ 4,2	<b>&lt;,01</b>
<b>SDS</b>	40,0 $\pm$ 12,6	35,6 $\pm$ 9,6	47,7 $\pm$ 13,6	36,5 $\pm$ 9,2	<b>&lt;,01</b>
<b>FSS</b>	2,7 $\pm$ 1,5	2,4 $\pm$ 1,3	4,3 $\pm$ 1,7	2,6 $\pm$ 1,5	<b>&lt;,01</b>
<b>MFIS</b>	13,5 $\pm$ 13,5	11,1 $\pm$ 11,5	32,4 $\pm$ 18,5	9,1 $\pm$ 10,1	<b>&lt;,001</b>

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Post-hoc Analyse mittels Mann-Whitney-U Test der drei Vergleichsgruppen. Des Weiteren ist die Analyse der Verlaufsbeobachtung von ersterkrankten MS-Patienten zwischen dem Ausgangszeitpunkt und nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests dargestellt.

Tabelle 16: Post-hoc Analyse und Analyse der Verlaufsbeobachtung der subjektiven Fragebögen

Fragebögen	Vergleich Ersterkrankte_T0 vs. Gesund	Vergleich Längererkrankte vs. Gesund	Vergleich Längererkrankte vs. Ersterkrankte_T0	Vergleich Ersterkrankte_T0 vs. Ersterkrankte_T4
	Mann-Whitney-U Test			Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
<b>ESS</b>	nicht getestet*	nicht getestet*	nicht getestet*	,262
<b>PSQI</b>	,751	<,01	,156	1,000
<b>BDI</b>	1,000	<,01	,052	,209
<b>SDS</b>	1,000	<,01	,084	<,001
<b>FSS</b>	1,000	<,01	<,01	,317
<b>MFIS</b>	1,000	<,001	<,01	,266

\*nicht getestet, da nach dem Kruskal-Wallis Test keine Signifikanz zu erwarten

### 4.3 Auswertung der Aktigraphie

Von den ausgeteilten Aktiwatches konnte der Großteil für die Auswertung hinzugezogen werden. Es fehlten bei den Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei den längererkrankten MS-Patienten jeweils eine, bei der Messwiederholung der Ersterkrankten nach einem Jahr drei Aktigraphiedateien. Alle Aktiwatches der gesunden Kontrollpersonen konnten verwendet werden (siehe Tabelle 17). Der Grund für die nicht durchführbare Auswertung ist durch fehlende Schlaftagebücher (n=2) bzw. eine fehlerhafte Aufzeichnung durch die Geräte (n=3) zu begründen.

Durchschnittlich wurde die Aktiwatch gruppenübergreifend an den geforderten 10 Nächten getragen, was der gewünschten Zeitdauer entsprach. Bei den ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt gab es einen Patienten, der die Aktigraphie nur an 6 Tagen durchführte, da vergessen wurde, die Aktiwatch nach der Abnahme bei Nassarbeiten wieder anzulegen. Bei allen anderen Teilnehmern konnten zwischen 8 und 12 Nächte aufgezeichnet werden.

Tabelle 17: Überblick über die Anzahl gültiger Aktiwatches und getragener Nächte dargestellt in den untersuchten Gruppen

	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T4</b>	<b>Längererkrankte MS-Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>Gültige Aktiwatches [n (%)]</b>	23 (95,8%)	21 (87,5%)	22 (95,7%)	24 (100%)
<b>Getragene Nächte</b>				
MW ± SD	9,7 ± 1,0	10,0 ± 0,4	10,1 ± 1,1	10,0 ± 0,7
Min – Max [Nächte]	6 – 11	9 – 11	8 – 12	9 – 11

#### 4.3.1 Zeit im Bett (Time in Bed, TIB)

Die TIB, die durch die Kombination von Schlaftagebuch und Aktigraphie ermittelt wurde, lag bei den Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt im Mittel bei 8:21h (SD=0:36h) und bei Messwiederholung nach einem Jahr bei 8:22h (SD=0:30h). Sie lag somit höher, als die TIB der Längererkrankten (MW=8:04h, SD=1:17h) und der Kontrollgruppe (MW=7:52h, SD=0:34h) (siehe Tabelle 18 bzw. Abbildung 22 und 23).

Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse der TIB dargestellt in den untersuchten Gruppen

<b>TIB [hh:mm]</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T4</b>	<b>Längererkrankte MS-Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>MW ± SD</b>	8:21 ± 0:36	8:22 ± 0:30	8:04 ± 1:17	7:52 ± 0:34
<b>Min–Max</b>	7:13 – 10:12	7:33 – 9:27	6:00 – 10:56	6:50 – 8:54

Im gruppenweisen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten bzw. Probanden ( $\chi^2 = 6,952$ ,  $p < ,05$ ). Die Post-hoc Analyse ergab eine signifikant längere Zeit im Bett der MS-Patienten mit EM gegenüber den Gesunden ( $z = 2,427$ ,  $p < ,05$ ), was sich jedoch nicht gegenüber den längererkrankten MS-Patienten zeigte ( $z = 2,105$ ,  $p = ,106$ ). Des Weiteren wiesen Letztgenannte und Gesunde keine signifikant unterschiedliche TIB auf ( $z = ,273$ ,  $p = 1,000$ ).

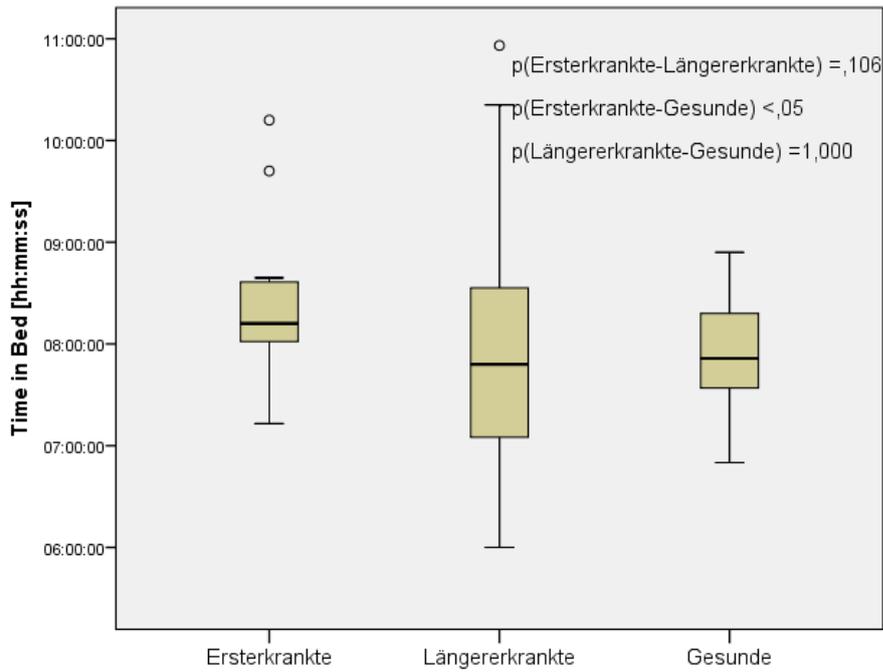


Abbildung 22: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der TIB [hh:mm:ss] dargestellt in den untersuchten Gruppen

Die Untersuchung der Ersterkrankten nach einem Jahr ergab im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests keinen Unterschied bezüglich der TIB ( $z = -1,12$ ,  $p = ,911$ ) (siehe Abbildung 23).

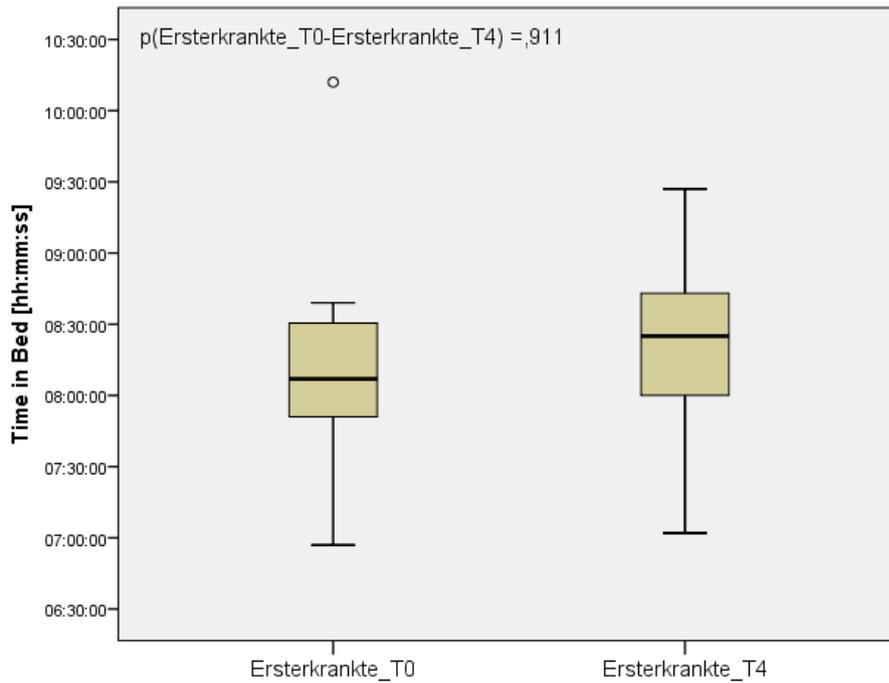


Abbildung 23: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der TIB [hh:mm:ss] der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.3.2 Schlafdauer (Actual Sleep Time, AST)

Die aktimetrisch ermittelte Schlafdauer der ersterkrankten MS-Patienten betrug im Mittel 6:17h (SD=0:52h) zum Ausgangszeitpunkt bzw. 6:21h (SD=0:36h) bei der follow-up Untersuchung. Längererkrankte MS-Patienten (MW=6:23h, SD=1:11h) und Probanden (MW=6:23h, SD=0:45h) wiesen eine ähnlich lange Schlafdauer auf (siehe Tabelle 19 bzw. Abbildung 24 und 25).

Tabelle 19: Vergleich der Ergebnisse der AST dargestellt in den untersuchten Gruppen

AST [hh:mm]	Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen
<b>MW ± SD</b>	6:17 ± 0:52	6:21 ± 0:36	6:23 ± 1:11	6:23 ± 0:45
<b>Min–Max</b>	4:00 – 7:27	4:49 – 7:24	4:39 – 9:41	4:50 – 7:51

Der Kruskal-Wallis Test zeigte keine Signifikanz bezüglich der AST zwischen den drei untersuchten Gruppen ( $\chi^2=3,59$ ,  $p =,836$ ).

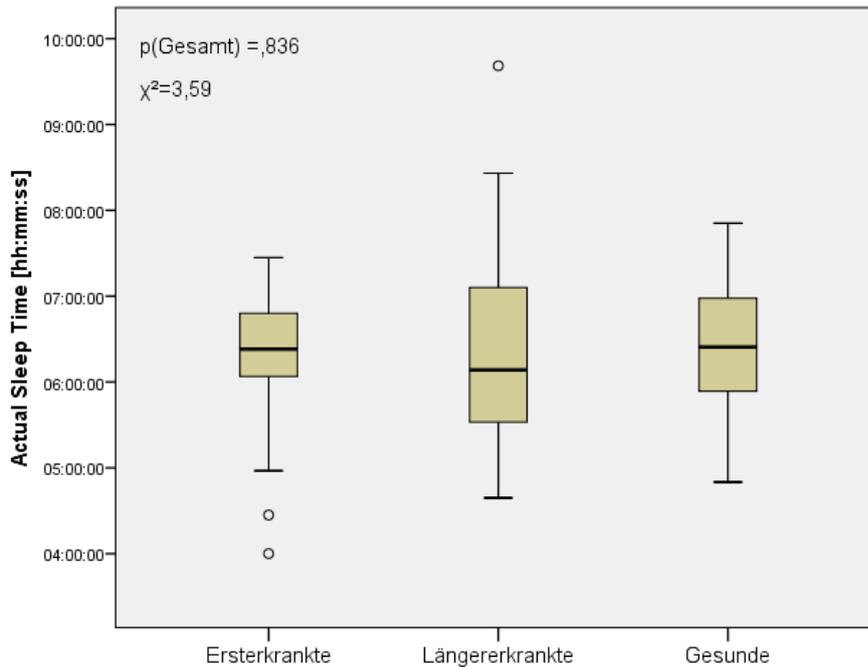


Abbildung 24: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der AST [hh:mm:ss] dargestellt in den untersuchten Gruppen

Auch die follow-up Untersuchung der MS-Patienten mit EM nach einem Jahr ergab keinen signifikanten Unterschied zur ersten Messung bezüglich der AST ( $z = -0,037$ ,  $p = 0,985$ ) (siehe Abbildung 25).

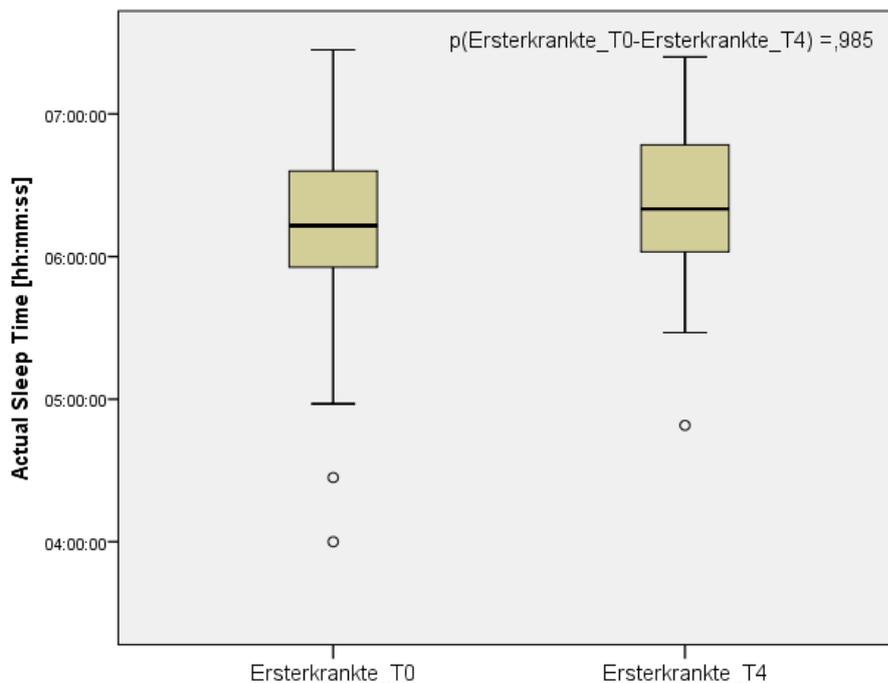


Abbildung 25: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der AST [hh:mm:ss] der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Meswiederholung nach einem Jahr

### 4.3.3 Wachzeit nach dem Einschlafen (Actual Wake Time, AWT)

Die Zeit, die während der Bettzeit anhand der Aktigraphiemessung wach verbracht wurde, lag bei den Ersterkrankten im Mittel bei 1:25h (SD =0:45h), während sie sowohl bei den Längererkrankten (SD =0:21h), als auch bei den Gesunden 1:07h (SD =0:27h) betrug (siehe Tabelle 20 bzw. Abbildung 26 und 27).

Tabelle 20: Vergleich der Ergebnisse der AWT dargestellt in den untersuchten Gruppen

<b>AWT [hh:mm]</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T0</b>	<b>Ersterkrankte MS-Patienten_T4</b>	<b>Längererkrankte MS-Patienten</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>
<b>MW ± SD</b>	1:25 ± 0:45	1:23 ± 0:28	1:07 ± 0:21	1:07 ± 0:27
<b>Min–Max</b>	0:35 – 3:33	0:42 – 2:25	0:35 – 2:02	0:24 – 2:02

Im durchgeführten Kruskal-Wallis Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich ( $\chi^2=1,970$ ,  $p =,373$ ).

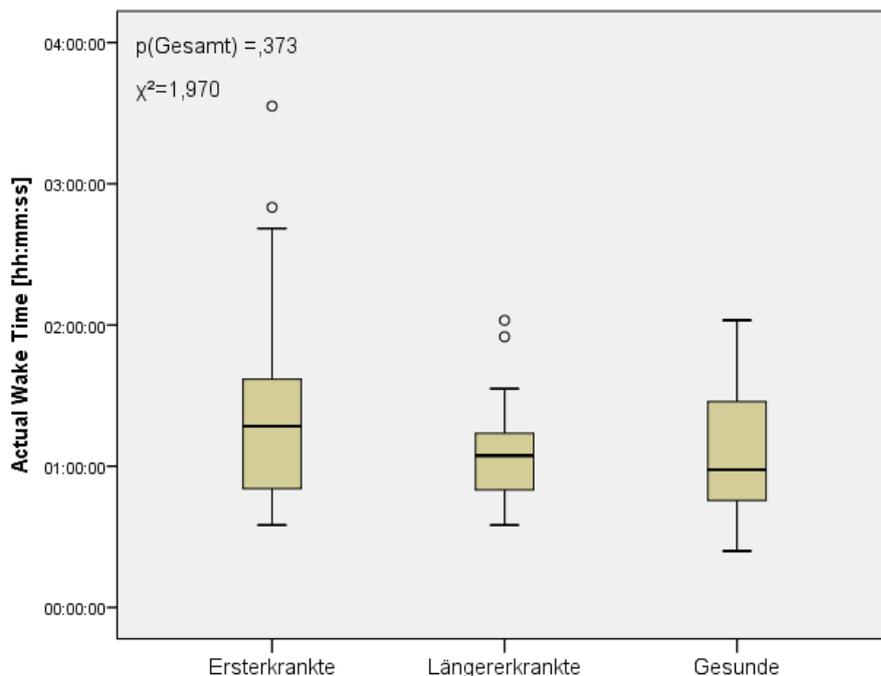


Abbildung 26: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der AWT [hh:mm:ss] dargestellt in den untersuchten Gruppen

Die AWT der ersterkrankten MS-Patienten war nach einem Jahr Krankheitsaktivität im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt nicht signifikant unterschiedlich ( $z = -,019$ ,  $p = ,985$ ).

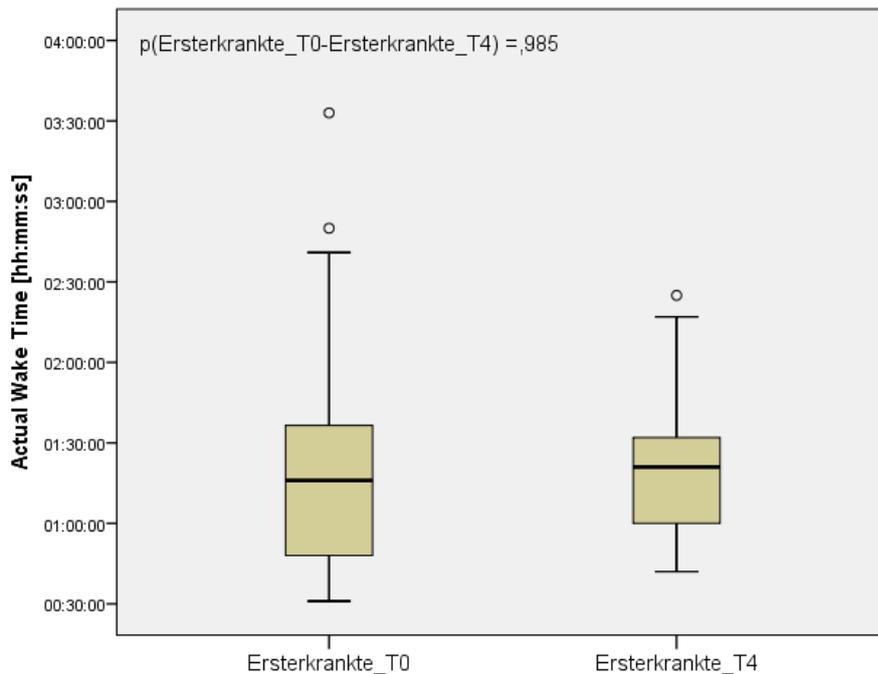


Abbildung 27: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der AWT [hh:mm:ss] der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.3.4 Schlafeffizienz (SE)

Die SE, deren Berechnungsgrundlage die Division der mittels Aktigraphie gemessenen Schlafdauer durch die Zeit, die im Bett verbracht wurde, ist, lag bei den MS-Patienten mit EM (MW=75,67%, SD=10,92%) im Mittel etwas niedriger als bei den längererkrankten MS-Patienten (MW=79,62%, SD=6,70%) sowie den Gesunden (MW=80,76%, SD=6,79%) (siehe Tabelle 21 bzw. Abbildung 28 und 29).

Tabelle 21: Vergleich der Ergebnisse der SE dargestellt in den untersuchten Gruppen

SE [%]	Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen
<b>MW ± SD</b>	75,67 ± 10,92	76,78 ± 7,76	79,62 ± 6,70	80,76 ± 6,79
<b>Min–Max</b>	46,66 – 87,24	59,28 87,62	64,33 – 89,56	66,28 – 90,98

Der Gruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis Test konnte keine signifikanten Unterschiede aufzeigen ( $\chi^2= 2,812$ ,  $p =,245$ ).

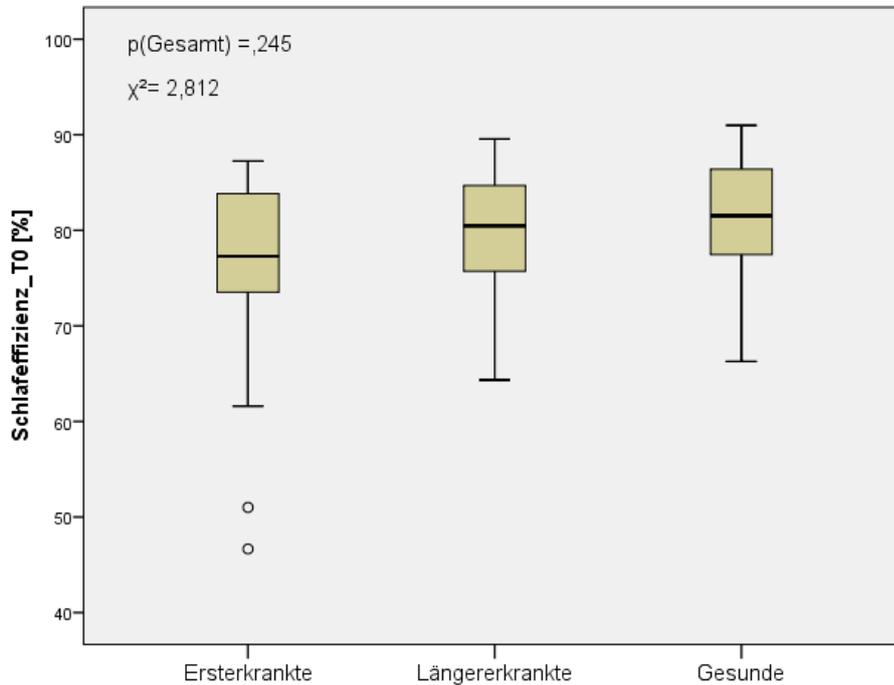


Abbildung 28: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der SE [%] dargestellt in den untersuchten Gruppen

Auch der Vergleich der ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt und nach einem Jahr ergab mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kein signifikant unterschiedliches Ergebnis ( $z =-,112$ ,  $p =,911$ ).

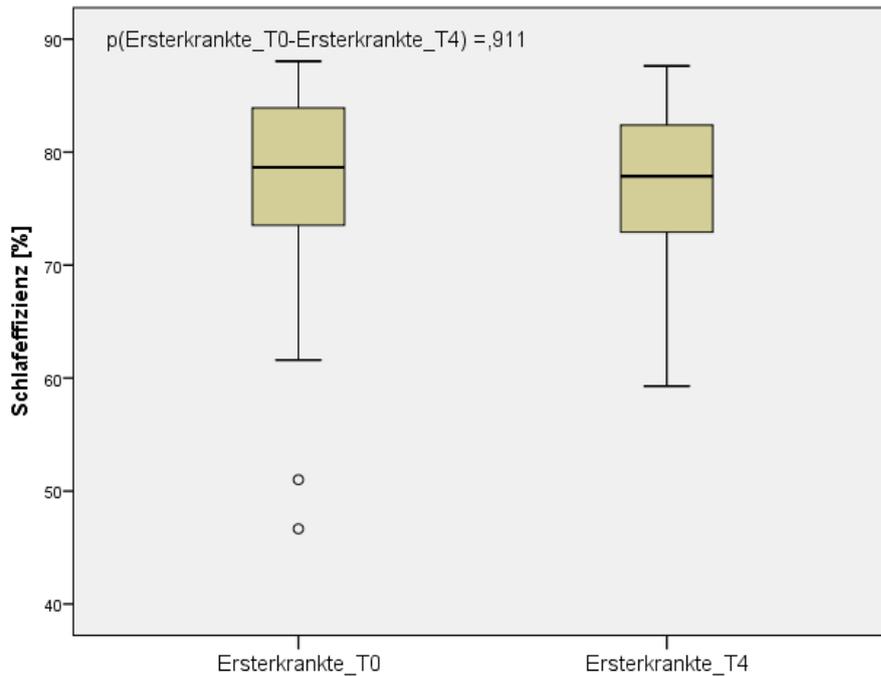


Abbildung 29: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der SE [%] der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.3.5 Schlaflatenz (SL)

Betrachtet man die mittlere Schlaflatenz aufgeteilt nach den untersuchten Gruppen, so zeigte sich eine längere Einschlafdauer der ersterkrankten MS-Patienten (MW=0:29h, SD=0:17h) im Vergleich zu den Gesunden Kontrollen (MW=0:17h, SD=0:10h) sowie zu den längererkrankten MS-Patienten (MW=0:21h, SD=0:21h) (siehe Tabelle 22 bzw. Abbildung 30 und 31).

Tabelle 22: Vergleich der Ergebnisse der SL dargestellt in den untersuchten Gruppen

Schlaflatenz (hh:mm)	Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen
<b>MW ± SD</b>	0:29 ± 0:17	0:29 ± 0:28	0:21 ± 0:21	0:17 ± 0:10
<b>Min–Max</b>	0:06 – 1:09	0:04 – 2:09	0:02 – 1:30	0:04 – 0:42

Im Kruskal-Wallis Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $\chi^2 = 7,366$ ,  $p < ,05$ ).

Die Post-hoc Analyse mittels Mann-Whitney-U Test ergab eine signifikant längere Schlaflatenz der ersterkrankten MS-Patienten gegenüber den Gesunden ( $z = 2,466$ ,  $p < ,05$ ), nicht jedoch gegenüber den längererkrankten MS-Patienten ( $z = 2,214$ ,  $p = ,080$ ). Der Unterschied zwischen Gesunden und Längererkrankten war nicht signifikant ( $z = ,201$ ,  $p = 1,000$ ).

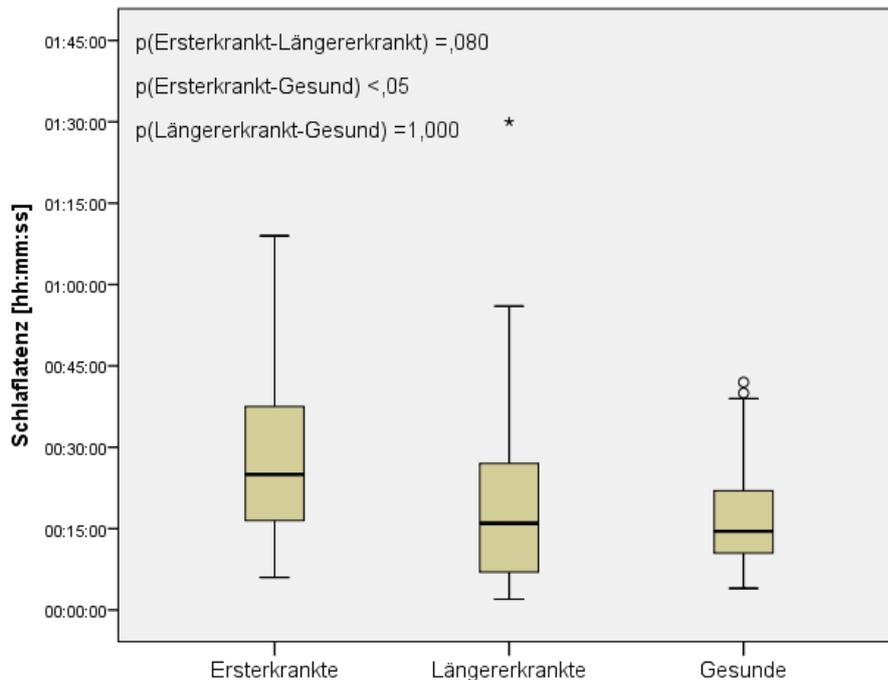


Abbildung 30: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der SL [hh:mm:ss] dargestellt in den untersuchten Gruppen

Die SL zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nach einjährigem Krankheitsverlauf variierte nicht (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test,  $z = -,187$ ,  $p = ,852$ ) (siehe Abbildung 31).

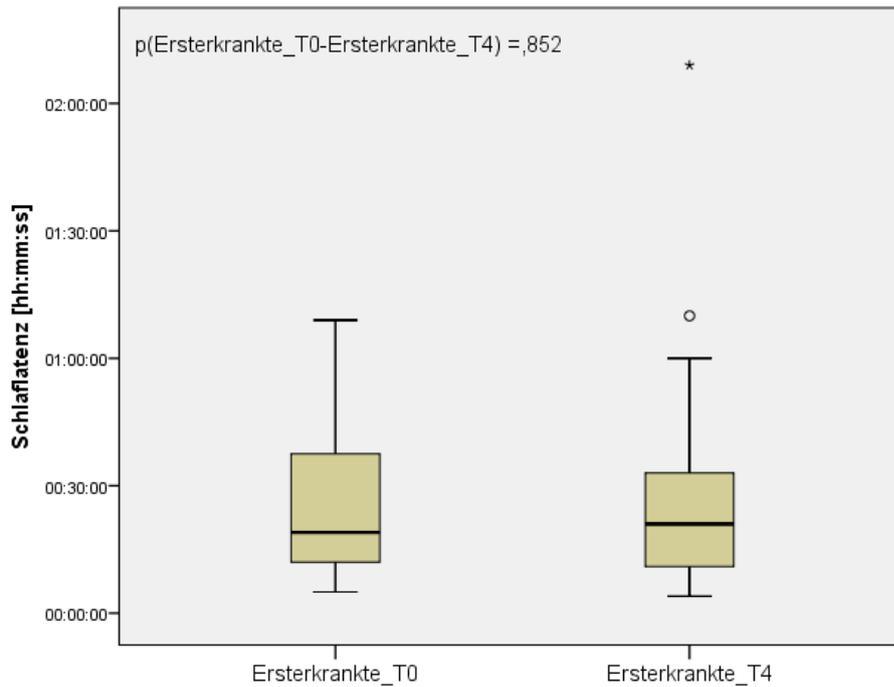


Abbildung 31: Verteilung der aktimetrisch ermittelten MW der SL [hh:mm:ss] der Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt und bei Messwiederholung nach einem Jahr

#### 4.3.6 Zusammenfassung

Tabelle 23 fasst die oben dargestellten Ergebnisse der Aktigraphiemessung und des Schlafstagebuchs zusammen. Es sind jeweils die MW und SD, aufgeteilt nach den Patienten- bzw. Probandengruppen, dargestellt. Des Weiteren ist das Ergebnis der Gruppenvergleiche zwischen den Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt, den Längererkrankten sowie den gesunden Kontrollpersonen mittels des Kruskal-Wallis Tests aufgeführt.

Tabelle 23: MW  $\pm$  SD und p-Werte der AW Parameter dargestellt in den untersuchten Gruppen

AW Parameter	MW $\pm$ SD				Kruskal-Wallis
	Ersterkrankte MS-Patienten_T0	Ersterkrankte MS-Patienten_T4	Längererkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen	p
<b>TIB [hh:mm]</b>	8:21 $\pm$ 0:36	8:22 $\pm$ 0:30	8:04 $\pm$ 1:17	7:52 $\pm$ 0:34	<b>&lt;,05</b>
<b>AST [hh:mm]</b>	6:17 $\pm$ 0:52	6:21 $\pm$ 0:36	6:23 $\pm$ 1:21	6:23 $\pm$ 0:45	,836
<b>AWT [hh:mm]</b>	1:25 $\pm$ 0:45	1:23 $\pm$ 0:28	1:07 $\pm$ 0:21	1:07 $\pm$ 0:27	,373
<b>SE [%]</b>	75,67 $\pm$ 10,92	76,78 $\pm$ 7,76	79,62 $\pm$ 6,70	80,76 $\pm$ 6,79	,245
<b>SL [hh:mm]</b>	0:29 $\pm$ 0:17	0:29 $\pm$ 0:28	0:21 $\pm$ 0:21	0:17 $\pm$ 0:10	<b>&lt;,05</b>

Die Post-hoc Analyse der Vergleichsgruppen mittels Mann-Whitney-U Test ist in Tabelle 24 dargestellt. Die letzte Spalte zeigt die Analyse der Verlaufsbeurteilung der ersterkrankten MS-Patienten direkt nach Diagnosestellung und nach einem Zeitraum von einem Jahr Krankheitsaktivität mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

Tabelle 24: Post-hoc Analyse und Analyse der Verlaufsbeobachtung der AW Parameter

AW Parameter	Vergleich Ersterkrankte_T0 vs. Gesunde	Vergleich Längererkrankte vs. Gesunde	Vergleich Längererkrankte vs. Ersterkrankte_T0	Vergleich Ersterkrankte_T0 vs. Ersterkrankte_T4
	Mann-Whitney-U Test			Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
<b>TIB</b>	<b>&lt;,05</b>	1,000	,106	,911
<b>AST</b>	nicht getestet*	nicht getestet*	nicht getestet*	,970
<b>AWT</b>	nicht getestet*	nicht getestet*	nicht getestet*	,985
<b>SE</b>	nicht getestet*	nicht getestet*	nicht getestet*	,911
<b>SL</b>	<b>&lt;,05</b>	1,000	,080	,852

\*nicht getestet, da nach dem Kruskal-Wallis Test keine Signifikanz zu erwarten

#### 4.4 Korrelation der Fragebögen und der Aktigraphie

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression, subjektiver Schlafqualität bzw. Tagesschläfrigkeit aufzudecken wurden Korrelationsanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 25). Des Weiteren wurde mithilfe dieser untersucht, ob es eine Korrelation zwischen einer längeren Krankheitsdauer und Tagesschläfrigkeit, subjektiver Schlafqualität, Depression bzw. Fatigue gibt (siehe Tabelle 26).

Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen höheren Punktwerten in den Fatiguefragebögen und dem Auftreten von Tagesschläfrigkeit, ermittelt durch die ESS (FSS:  $r = ,349$ ,  $p <,05$ ; MFIS:  $r = ,321$ ,  $p <,05$ ) (siehe Abbildung 32). Des Weiteren gingen höhere FSS und MFIS Werte mit einer subjektiv schlechteren Schlafqualität, gemessen mittels PSQI, einher (FSS:  $r = ,466$ ,  $p <,01$ ; MFIS:  $r = ,583$ ,  $p <,01$ ) (siehe Abbildung 33). Die Analyse ergab zudem, dass ein höherer Summenscore der FSS und der MFIS mit erhöhten Werten in den beiden Depressionsfragebögen, dem BDI (FSS:  $r = ,600$ ,  $p <,01$ ; MFIS:  $r = ,691$ ,  $p <,01$ ) und der SDS (FSS:  $r = ,634$ ,  $p <,01$ ; MFIS:  $r = ,716$ ,  $p <,01$ ) zusammenhing (siehe Abbildung 34).

Tabelle 25: Spearman Rangkorrelation (Rangkorrelationskoeffizient r) zwischen den subjektiven Fragebögen für Fatigue (FSS und MFIS) und Tagesschläfrigkeit (ESS), subjektive Schlafqualität (PSQI) bzw. Depression (BDI, SDS)

	ESS	PSQI	BDI	SDS	FSS
FSS	,349**	,466**	,600**	,634**	
MFIS	,321**	,583**	,691**	,716**	,797**

\*p <,05; \*\*p <,01

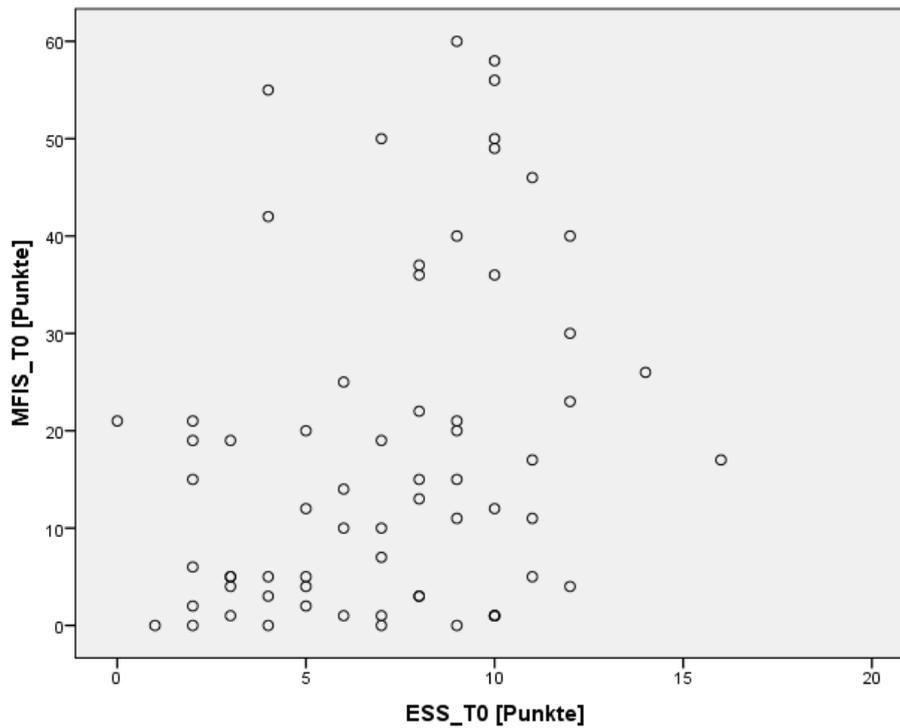


Abbildung 32: Korrelation zwischen Fatigue (MFIS) und Tagesschläfrigkeit (ESS)

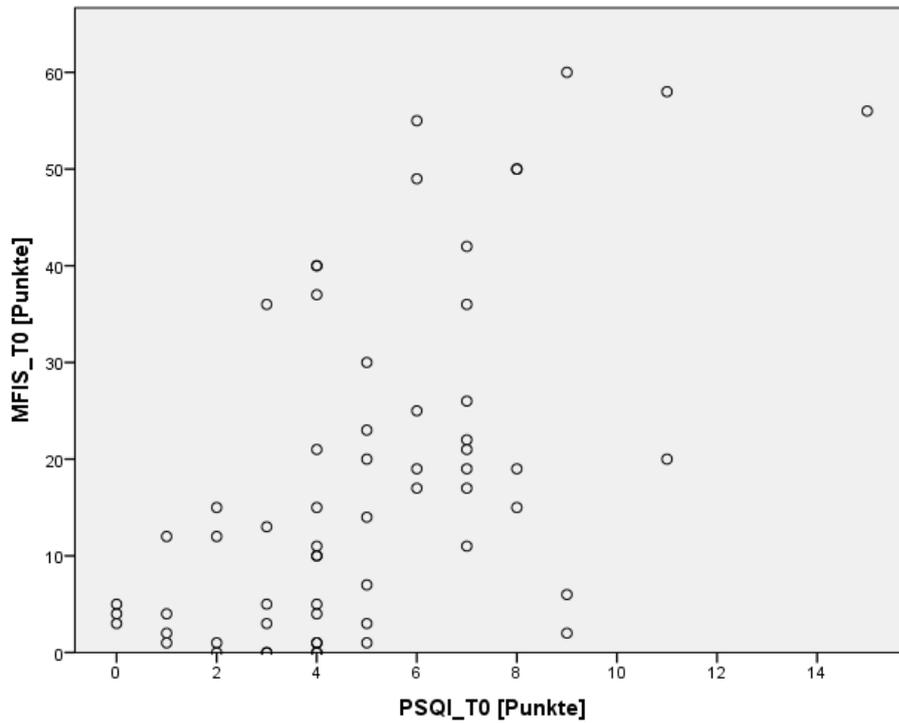


Abbildung 33: Korrelation zwischen Fatigue (MFIS) und subjektiver Schlafqualität (PSQI)

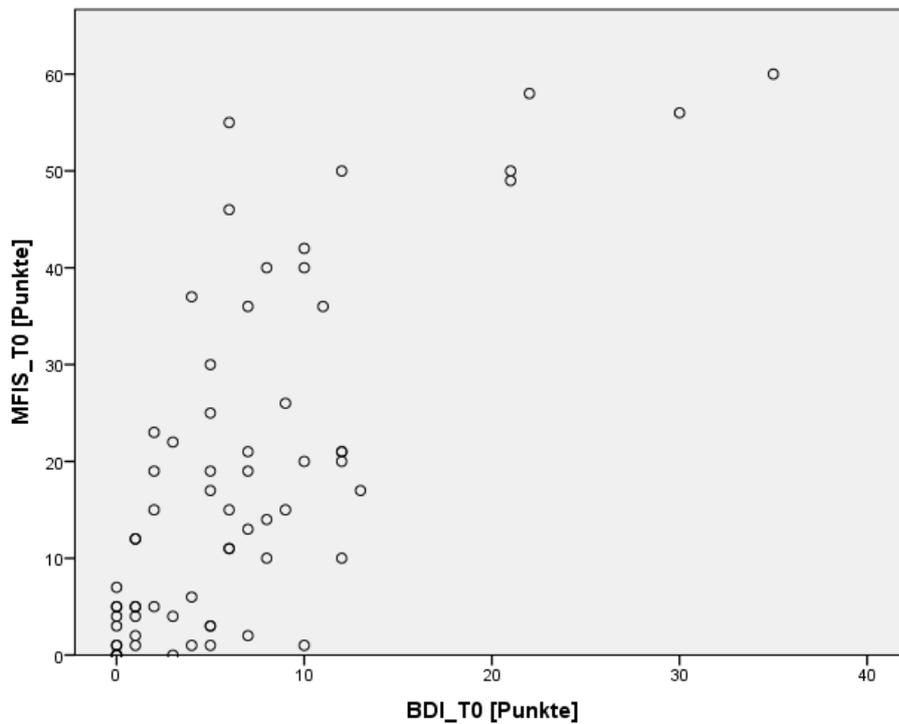


Abbildung 34: Korrelation zwischen Fatigue (MFIS) und Depression (BDI)

Eine längere Dauer der Erkrankung, definiert als Zeitraum zwischen EM und Aufnahme in die Studie, korrelierte signifikant mit höheren Werten in den Fragebögen

bezüglich Depression (BDI:  $r = ,442$ ,  $p < ,01$ ; SDS:  $r = ,450$ ,  $p < ,01$ ) und Fatigue (FSS:  $r = ,508$ ,  $p < ,01$ ; MFIS:  $r = ,627$ ,  $p < ,01$ ), jedoch nicht mit Tagesschläfrigkeit (ESS:  $r = ,194$ ,  $p = ,197$ ) und subjektiver Schlafqualität ( $r = ,294$ ,  $p = ,059$ ) (siehe Tabelle 26). Gleiches galt für die Dauer der Erkrankung, wenn diese als Zeitraum zwischen ED und Aufnahme in die Studie definiert wird (Rangkorrelationskoeffizient zwischen den einzelnen Fragebögen und der Erkrankungsdauer siehe Tabelle 26). Auch der Grad der Behinderung, ermittelt durch den Wert der EDSS, korrelierte mit dem Ausmaß von Depression (BDI:  $r = ,405$ ,  $p < ,01$ ; SDS:  $r = ,377$ ,  $p < ,05$ ) und Fatigue (FSS:  $r = ,382$ ,  $p < ,01$ ; MFIS:  $r = ,507$ ,  $p \leq ,01$ ). Zudem korrelierte mit dem EDSS auch die subjektive Schlafqualität ( $r = ,452$ ,  $p < ,01$ ), nicht jedoch die Tagesschläfrigkeit ( $r = ,068$ ,  $p = ,648$ ).

Tabelle 26: Spearman Rangkorrelation (Rangkorrelationskoeffizient  $r$ ) zwischen Depression und Fatigue und der Krankheitsdauer (definiert als Zeitraum zwischen EM bzw. ED und der Aufnahme in die Studie) bzw. dem EDSS

		<b>ESS</b>	<b>PSQI</b>	<b>BDI</b>	<b>SDS</b>	<b>FSS</b>	<b>MFIS</b>
<b>Erkrankungs- dauer</b>	Zeit zw. EM und Testung	,194	,294	<b>,442**</b>	<b>,450**</b>	<b>,508**</b>	<b>,627**</b>
	Zeit zw. ED und Testung	,213	,272	<b>,398**</b>	<b>,374*</b>	<b>,487**</b>	<b>,629**</b>
<b>EDSS</b>		,068	<b>,452**</b>	<b>,405**</b>	<b>,377*</b>	<b>,382**</b>	<b>,507**</b>

\* $p < ,05$ ; \*\* $p < ,01$

Um zu untersuchen, inwieweit die objektiven Schlafparameter der Aktigraphie mit der subjektiven Schlafqualität, gemessen mittels PSQI, in Zusammenhang stehen, wurden diesbezüglich Korrelationsanalysen durchgeführt. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern der Aktigraphie und dem PSQI (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Spearman Rangkorrelation (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Schlafparametern der Aktigraphie und der subjektiven Schlafqualität

	<b>TIB</b>	<b>AST</b>	<b>AWT</b>	<b>SE</b>	<b>SL</b>
<b>PSQI</b>	-,006	-,022	-,102	-,050	,084

\*p <,05; \*\*p <,01

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer bzw. dem Grad der Behinderung und den Schlafparametern der Aktigraphie zu detektieren, wurden diesbezüglich Korrelationsanalysen durchgeführt. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer bzw. dem EDSS und den Ergebnissen der Aktigraphie nachgewiesen werden (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Spearman Rangkorrelation (Korrelationskoeffizient r) zwischen den Schlafparametern der Aktigraphie und der Krankheitsdauer bzw. dem EDSS

		<b>TIB</b>	<b>AST</b>	<b>AWT</b>	<b>SE</b>	<b>SL</b>
<b>Erkrankungs- dauer</b>	Zeitraum zw. EM und Testung	-,153	,002	-,139	,127	-,200
	Zeitraum zw. ED und Testung	-,201	-,018	-,189	,176	-,239
<b>EDSS</b>		-,196	-,160	-,122	,044	-,080

\*p <,05; \*\*p <,01

## **5 Diskussion**

Nachfolgend werden die Ergebnisse kurz zusammengefasst und die Fragestellung erläutert. Des Weiteren werden die angewandte Methodik sowie die Ergebnisse mit denen vorangegangener Studien kritisch beleuchtet.

### **5.1 Zusammenfassung und Fragestellung**

Mit der Studie der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum Regensburg zu Emotion und Schlaf bei MS-Patienten mit Erstmanifestation und MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer im Vergleich zu Kontrollpersonen sollten Unterschiede im Schlafverhalten und emotionalen Befinden beschrieben werden. Die Untersuchung war als prospektive Studie angelegt und von der Ethikkommission an der Universität Regensburg bewilligt.

Trotz zahlreicher Studien zu Fatigue, Depression und Schlafstörungen bei MS ist bislang nur unzureichend dargelegt, ob diese bereits zu Krankheitsbeginn bestehen oder ob sie sich erst mit zunehmender Dauer der Erkrankung entwickeln und – falls dies zutrifft – zu welchem Zeitpunkt die Inzidenzen dazu am höchsten sind. Durch die vorliegende Studie mit den drei Subgruppen Ersterkrankte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer und gesunde Kontrollpersonen, sowie der follow-up Untersuchung der Ersterkrankten nach einem Jahr sollte eruiert werden, ob MS-Patienten bezüglich Tagesschläfrigkeit, Depression, Fatigue und Schlafverhalten im Gegensatz zu Gesunden Unterschiede aufweisen. Des Weiteren wurde versucht, eine zeitliche Einordnung der Symptome zu erreichen, indem die MS-Patienten in oben genannte Gruppen eingeteilt wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwischen den Längererkrankten und der Kontrollgruppe bezüglich der Schlafqualität (PSQI), depressiver Symptomatik (BDI und SDS) und Fatiguesymptomatik (FSS und MFIS) – ermittelt durch subjektive Fragebögen – signifikante Unterschiede vorlagen und somit längererkrankte MS-Patienten in diesen Bereichen Defizite aufwiesen. Fatigue scheint sich dabei erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung zu manifestieren, da hier die Punktwerte der Fatiguefragebögen der ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt noch

signifikant niedriger waren als die der Längererkrankten. Lediglich bezüglich der depressiven Symptomatik, gemessen mittels SDS, wiesen die MS-Patienten der follow-up Untersuchung nach einem Jahr ein signifikant unterschiedliches Ergebnis auf. In diesem Fall war die depressive Symptomatik nach einem Jahr Krankheitsaktivität als weniger ausgeprägt zu beurteilen. Dies konnte jedoch nicht mit dem zweiten Depressionsfragebogen, dem BDI, bestärkt werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der Aktimetrie, so zeigten sich nur in den Schlafparametern TIB und SL signifikante Unterschiede. Sowohl die TIB als auch die SL sind bei den ersterkrankten MS-Patienten länger als bei den gesunden Kontrollpersonen. Zwischen ersterkrankten und längererkrankten MS-Patienten konnte in allen Parametern kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Das Ausmaß von Fatigue (erfasst durch die FSS und MFIS) korrelierte sowohl mit der depressiven Symptomatik (gemessen mittels BDI und SDS) als auch mit einer subjektiv schlechter empfundenen Schlafqualität (PSQI) und Tagesschläfrigkeit (ESS). Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und Fatigue, Depression bzw. der subjektiven Schlafqualität nachgewiesen werden. Keiner der Schlafparameter der Aktigraphie wies einen Zusammenhang mit der subjektiven Schlafqualität oder der Krankheitsdauer auf.

## **5.2 Diskussion der Methodik**

### 5.2.1 Studienkollektiv

#### *Rekrutierung*

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs während des stationären Aufenthalts bzw. im Rahmen der Ambulanz hat sich bereits in mehrere Studien bewährt (Koch et al., 2015; Mendozzi et al., 2010; Wichniak, Skowerska et al., 2011). Allerdings könnte die Voraussetzung, einen EDSS von  $\leq 6,5$  aufzuweisen (um motorische Einschränkungen bei den Tests am PC auszuschließen, die im Rahmen der weiterführenden Studie durchgeführt wurden), zu einer Verschiebung der Kohortenmerkmale der längererkrankten MS-Patienten zu einer tendenziell eher weniger betroffenen Personengruppe geführt haben. Somit sind die Ergebnisse der längererkrankten MS-Patienten nur eingeschränkt auf die Grundgesamtheit dieser Patientengruppe übertragbar.

Die Rekrutierung von gesunden Kontrollen im Rahmen einer Studie ist als sehr wertvoll zu bewerten, da diese Personen nahezu identische Untersuchungsbedingungen wie die Patientengruppe erfahren haben und dadurch eine Verzerrung der Ergebnisse reduziert werden kann. Durch die zusätzliche Bildung von Vergleichspaaren, dem sog. Matching, lassen sich weitere Unterschiede, die beispielsweise aufgrund des Geschlechts oder des Alters auftreten könnten, minimieren, was v.a. für die weiterführenden Untersuchungen der Studie, wie der NPT und einer Verkehrstestung am PC, von Relevanz war. Die Probanden wurden über öffentliche Aushänge, u.a. im Bezirksklinikum Regensburg rekrutiert. Die freiwillige Teilnahme könnte eine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen haben, da sich möglicherweise vor allem Kontrollpersonen meldeten, die an der Analyse ihres Schlafverhaltens, möglicherweise aufgrund von subjektiv schlecht empfundenem Schlaf, interessiert waren. Bei den Probanden wurde aufgrund der weiterführenden Studie eine PSG durchgeführt. Bei Auffälligkeiten, z.B. einem diagnostizierten OSAS, wurden diese von der Studie exkludiert. Ein OSAS wurde im Laufe der Studie bei vier Probanden diagnostiziert. Wie schwer es ist, schlafgesunde Probanden mittleren Alters für Schlafstudien zu rekrutieren, wurde bereits durch Fietze und Diefenbach beschrieben, die zahlreiche Personen aufgrund von Schlafstörungen ausschließen mussten (Fietze und Diefenbach, 2003). Dies verdeutlicht die Problematik, eine gesunde Kohorte bezüglich des Schlafverhaltens zu rekrutieren. Da allerdings bei den MS-Patienten keine Exklusion erfolgte, wenn ein OSAS in der PSG diagnostiziert wurde, könnte es diesbezüglich zu einer Verzerrung der Aktigraphieergebnisse geführt haben.

### *Stichprobenumfang*

Die Studie wurde an einer Stichprobe von 24 MS-Patienten mit EM, 23 MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer und 24 gesunden Kontrollpersonen, bei denen bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsstand Vergleichspaare mit den Ersterkrankten gebildet wurden, durchgeführt. Aufgrund der umfangreichen Studie (siehe 3.2 Studienablauf), deren Teilergebnisse hier dargestellt werden, konnte nur eine begrenzte Anzahl von Studienteilnehmern integriert werden. Aufgrund der niedrigen Fallzahl haben Rückschlüssen auf die Gesamtpopulation der MS-Patienten, die aufgrund der hier gefundenen Ergebnisse gezogen werden, nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Die geringe Stichprobengröße erschwert die Ausarbeitung geringfügiger Unterschiede, beispielsweise im Schlafverhalten oder hinsichtlich der emotionalen Stabilität,

zwischen den einzelnen Gruppen. Allerdings benutzten ähnliche Studien vergleichbare oder kleinere Stichprobengrößen (Attarian et al., 2004; Mendozzi et al., 2010).

#### *Geschlecht, Alter*

Der Frauenanteil unter den Patienten mit 62,5% weiblichen Personen bei den Ersterkrankten bzw. 69,6% bei den Längererkrankten entsprach in etwa der Geschlechterverteilung in den epidemiologischen Daten zu MS, die von einem Frauenanteil von 66-75% ausgehen (Flachenecker und Zettel, 2015a). Das Alter der Patienten mit Erstmanifestation lag zum Zeitpunkt der ersten Testung mit durchschnittlich 33,5 Jahren leicht über dem Durchschnittsalter. Laut der WHO liegt der Interquartilsabstand für das Erkrankungsalter weltweit zwischen 25,3 – 31,8 Jahren (MW=29,2 Jahre) (World Health Organization, 2008).

#### *Krankheitsdauer*

Betrachtet man die Zeitspanne, die zwischen EM und ED der MS besteht, fällt auf, dass diese bei der Gruppe der längererkrankten MS-Patienten im Mittel 4,3 Jahre betrug, mit einem Maximum von 21 Jahren. Damit dauerte die endgültige Diagnosestellung im Schnitt 4 Jahre länger als bei den Patienten, die erst neu diagnostiziert wurden. Dies könnte möglicherweise an der verbreiteten Verwendung der McDonald Kriterien liegen, durch die eine Diagnosestellung im klinischen Alltag erleichtert wurde.

Zwischen EM bzw. ED und Testung verging bei den Ersterkrankten definitionsgemäß mit 0,5 bzw. 0,1 Jahren ein nur sehr geringer Zeitraum. Dieser war bei den Längererkrankten mit 19,0 bzw. 14,2 Jahre wesentlich größer. Bei dieser Patientengruppe wurden jedoch keine konkreten Vorgaben zur Krankheitsdauer getroffen. Anzumerken ist, dass in die Gruppe der längererkrankten MS-Patienten drei Teilnehmer aufgenommen wurden, deren EM und ED lediglich ein oder zwei Jahre vor Studieneintritt zurücklag. Diese stimmen nicht unbedingt mit der Kohorte der Patienten überein, die schon seit mehreren Jahren an MS leiden. Somit ergab sich ein insgesamt eher inhomogenes Bild der Gruppe der längererkrankten MS-Patienten, was sich auch in der hohen SD bezüglich des Zeitraums zwischen EM und Testung (SD=12,5) bzw. ED und Testung (SD=11,2) zeigte.

### *Verlaufsform*

Analysiert man den Verlauf der Erkrankung so zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den erst- und längererkrankten MS-Patienten. Bei Ersteren wiesen 79,2% der Patienten ein RRMS, die restlichen 20,8% ein CIS auf. Zwar war bei fast 66% der Längererkrankten ebenfalls ein RRMS diagnostiziert, jedoch wiesen hier 30,4% ein SPMS und ein Patient (4,3%) ein PPMS auf, welche bei den Ersterkrankten nicht vorhanden war. Dies liegt v.a. daran, dass sich die Verlaufsform des RRMS nach mehreren Jahren Krankheitsaktivität in vielen Fällen in den SPMS übergeht und deswegen nicht im Pool der Ersterkrankten vorkommen kann.

### *EDSS*

Während in der Gruppe der Ersterkrankten die Krankheitsaktivität noch wenig fortgeschritten war und deswegen der EDSS in dieser Gruppe im Mittel bei 0,8 lag, war er bei den Patienten mit längerer Krankheitsdauer mit durchschnittlich 3,5 wesentlich höher. Dieser hätte jedoch ohne das Ausschlusskriterium, einen EDSS von  $\leq 6,5$  aufzuweisen, noch höher liegen können.

### *Liquor*

Sowohl bei den ersterkrankten als auch bei den längererkrankten MS-Patienten waren bei einem Großteil die OKB in der Liquoruntersuchung positiv (91,7% vs. 93,3%). Allerdings ist zu betonen, dass in der Gruppe der Längererkrankten aufgrund der oftmals vor vielen Jahren durchgeführten Liquorpunktion nicht mehr bei allen Patienten die erforderlichen Ergebnisse vorlagen. So fehlen bei dieser Gruppe acht Liquoruntersuchungen, die nicht mit in die Auswertung integriert werden konnten.

### *Pharmakotherapie*

Im Hinblick auf die immunmodulatorische Therapie der neu diagnostizierten MS-Patienten war auffällig, dass zu Beginn fast die Hälfte Interferon beta-1a Präparate einnahmen, der am Längsten auf dem Markt befindliche Therapie (Weissert, 2013). An zweiter Stelle folgte Dimethylfumarat. Betrachtet man jedoch die Therapie der Patienten ein Jahr nach Diagnosestellung, so hat sich sowohl bei Interferon beta-1a (11 vs. 6 Patienten), wie auch bei Dimethylfumarat (5 vs. 2 Patienten) die Anzahl drastisch reduziert. Demgegenüber hat sich die Anzahl an Personen, die Glatirameracetat einnehmen, stark erhöht (1 vs. 6). Allem Anschein nach wurden

erstgenannte Medikamente im Laufe der ersten Monate möglicherweise aufgrund von vermehrten Nebenwirkungen zum Teil abgesetzt, weswegen in einigen Fällen der Therapieversuch mit Glatirameracetat gestartet wurde. Betrachtet man die Pharmakotherapie der längererkrankten MS-Patienten, so war besonders der große Anteil von Personen auffällig, die keine medikamentöse Therapie einnahmen (21,7%). Dies ist vermutlich damit zu begründen, dass bei SPMS und PPMS die gängigen immunmodulatorischen Therapien häufig nicht eingesetzt werden bzw. keine ausreichende Wirksamkeit aufweisen, weswegen auf nicht-medikamentöse Therapien wie der Physio- und Ergotherapie u.ä. zurückgegriffen werden muss, die zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung unterstützend angewendet werden können.

### *Arbeitszeitmodell*

Bei den rekrutierten Patienten und Probanden wurde nicht darauf geachtet, welches Arbeitszeitmodell die Person in ihrer beruflichen Tätigkeit ausübt. So wurde ein Patient in die Gruppe der Ersterkrankten und ein Proband in die Kontrollpersonengruppe aufgenommen, die in einem Wechselschichtsystem arbeiteten. In den verwendeten Fragebögen wurden bei der statistischen Analyse bei beiden Teilnehmern keine Ausreißer nachgewiesen. Nur in der Aktimetrie wurde in den Parametern AST, SE und AWT Ausreißer festgestellt. So könnte dies einen Einfluss darauf gehabt haben, dass sich hier keine Gruppenunterschiede gezeigt haben, da hierdurch die SD höher ausfällt. Bei einer größeren Anzahl von Schichtarbeitern sollte jedoch im Vorfeld die Überlegung angestellt werden, diese von einer Schlafstudie zu exkludieren, da Schichtarbeit Einflüsse auf den Schlaf ausüben kann. So kann sich bei langjähriger Tätigkeit ein sogenanntes Schichtarbeitersyndrom ausbilden, welches ein insomnisch-hypersomnisches Mischbild darstellt und zu den zirkadianen Rhythmus-Schlafstörungen zählt (Rodenbeck und Hajak, 2010). In einer Studie zu Auswirkungen von Schichtarbeit auf die Aktimetrie wird empfohlen, dass mithilfe dieser Untersuchung zwar Schlaf-Wach-Rhythmen gut detektierbar sind, die Verwendung der einzelnen Messgrößen, v.a. die der SE, aber nur eingeschränkt empfohlen wird (Reid und Dawson, 1999). In den vorliegenden Studien zur Erfassung des Schlafverhaltens mittels Aktimetrie erfolgte zum Teil eine Exklusion von Personen, die im Schichtsystem arbeiteten (Mendozzi et al., 2010; Tonetti et al., 2008) bzw. die keinen regelmäßigen Schlafzyklus einhalten konnten (Attarian et al., 2011), während für andere die Schichtarbeit kein Ausschlusskriterium darstellte (Wichniak, Wierzbicka et al., 2011).

### 5.2.2 Methodik der Fragebögen

Die durchgeführten Fragebögen stellen standardisierte Untersuchungsverfahren mit hoher Aussagekraft dar, die oftmals seit Jahrzehnten in der klinischen Verlaufsbeobachtung etabliert sind. Alle angewandten Fragebögen wurden in früheren Studien hinsichtlich Validität, Reliabilität und Objektivität untersucht und bestätigt (siehe 3.3 Fragebögen).

Zur Erfassung von Tagesschläfrigkeit, welche z.B. bei hypersomnischen Krankheitsbildern, zirkadianen Schlafrythmusstörungen oder dem OSAS auftreten können, wurde die ESS verwendet (Collegium Internationale Psychiatriae Sclarum, 2015). Zur Ermittlung der subjektiven Schlafqualität wurde der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) verwendet, der als Screeninginstrument „gute“ von „schlechten“ Schläfern unterscheiden kann und zur Verlaufsbeobachtung bei klinischen Studien eingesetzt wird (Collegium Internationale Psychiatriae Sclarum, 2015). Des Weiteren wurden zwei verschiedenen Depressionsfragebögen benutzt, da diese zum Teil leicht unterschiedliche Aspekte von Depression erfassen (Demyttenaere und Fruyt, 2003; Shafer, 2006). Der BDI wurde v.a. entwickelt, um die Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren zu beurteilen (Demyttenaere und Fruyt, 2003). Anzumerken ist, dass der BDI 1996 von Beck überarbeitet und schließlich der BDI II veröffentlicht wurde, der sich mehr an die Kriterien einer „Major Depression“ laut der DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) orientiert (Demyttenaere und Fruyt, 2003). Diese erneuerte Version wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht verwendet. Zudem kamen zwei Fragebögen zur Abschätzung des Ausmaßes an Fatiguesymptomatik zum Einsatz, die eindimensionale Fatigue Severity Scale (FSS) und die multidimensionale Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), mit der zudem in physische, kognitive und psychosoziale Fatigue unterschieden werden kann. Um physische Aspekte von Fatigue zu messen, welche mild bis moderat ausgeprägt sind, eignen sich beide Fragebögen gleichermaßen. Wird v.a. der Schwerpunkt auf die Erfassung von physischer und kognitiver Fatigue bei einer Population gelegt, die vermutlich eine schwerere Ausprägung von Fatigue aufweist, ist die MFIS als Mittel der Wahl anzusehen (Amtmann et al., 2012).

Allgemein betrachtet stellt das Ausfüllen der Fragebögen durch den Probanden selbst und nicht etwa durch einen Studienleiter eine mögliche Fehlerquelle bei Studien dar. Insbesondere wenn diese im ambulanten Setting ausgefüllt werden, kann nicht sofort auf etwaige fehlende Angaben durch Nachfragen reagiert werden. So wurden auch in der vorliegenden Studie die verwendeten Fragebögen von den untersuchten Patienten und Probanden nicht in allen Fällen vollständig ausgefüllt. Jedoch waren die Anteile der verwertbaren Fragebögen mit 87,5% bis 100% je nach verwendetem Fragebogen bzw. insgesamt im Mittel mit 97,4% relativ hoch. Allerdings könnte es bei der anderen Variante der Fragebogenerhebung, der mündlichen Befragung durch einen Studienleiter, zur sog. Interviewer-Bias und damit zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen, weswegen wir uns in der hier dargestellten Studie für das Ausfüllen der Fragebögen durch den Probanden selbst entschieden haben.

Eine weitere Limitation, die mit der Verwendung von Fragebögen einhergeht, ist die Tatsache, dass mit den Fragebögen zwar das Vorhandensein von beispielsweise Tagesschläfrigkeit, Schlafstörungen, Depression oder Fatigue erfasst werden kann, nicht jedoch die Ursache oder ein möglicher Zusammenhang zwischen zwei Symptomkomplexen. Ein ausführliches persönliches Gespräch durch qualifiziertes Personal kann durch die Verwendung von Fragebögen, v.a. im klinischen Setting, nicht ausreichend ersetzt werden.

### 5.2.3 Methodik der Aktigraphie

Die Aktigraphie stellt ein angemessenes valides und reliables, eindimensionales Mittel dar, um Schlafgewohnheiten bei gesunden Probanden festzustellen (American Academy of Sleep Medicine, 2003; Sadeh, 2011). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Aktigraphie laut dem Konsensus der American Academy of Sleep Medicine lediglich in Kombination mit einem Schlaftagebuch verwendet werden sollte (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

Das von uns verwendete Schlaftagebuch war mit der zeitlichen Aufteilung von einem Tag in 24 Blöcken (entsprechend spiegelt ein Block eine Stunde wider (siehe Anhang Abbildung A8)), recht ungenau, weil der Untersuchte nur sehr grob einzeichnen konnte zu welcher Zeit er ins Bett ging bzw. geschlafen hat. Eine exaktere Angabe war durch die Versuchsteilnehmer nicht möglich. In anderen Studien war das Schlaftagebuch

detaillierter unterteilt. Attarian et al. beispielsweise unterteilten die 24 Boxen, die jeweils eine Stunde repräsentierten jeweils in vier kleinere, um viertelstündliche Intervalle zu schaffen (Attarian et al., 2004). Dies lässt eine genauere Aussage über Bettgeh- und Einschlafzeiten zu, was für die Auswertung der Aktigraphiedaten von Bedeutung ist. Eine noch exaktere Methode, um Bett- und Aufstehzeiten zu detektieren, ist die Nutzung von sog. „event markern“ an der Aktiwatch. Einige Aktigraphie-Modelle, wie die MotionWatch 8, ein Nachfolgemodell der Firma CamNtech, bieten die Option, an der Aktiwatch einen Knopf zu drücken, wenn sich der Proband schlafen legt bzw. aufsteht (American Academy of Sleep Medicine, 2007; CamNtech Ltd, 2018). Dies könnte Falschangaben, die aufgrund fehlerhafter Erinnerung am nächsten Morgen oder innerhalb der nächsten Tage gemacht wurden, reduzieren, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse vermindert werden könnte. Zwar wurden die Patienten instruiert, die Angaben zu den Schlafenszeiten möglichst zeitnah zu notieren, bei der Durchsicht der Aktigraphie-Daten war jedoch ersichtlich, dass dies teilweise nicht so gewissenhaft erfolgte, wie es wünschenswert gewesen wäre.

Ein Complianceproblem zeigte sich zudem im regelmäßigen Tragen der Aktiwatch, die nur in Kombination mit Wasser, beispielsweise duschen oder schwimmen, abgenommen werden sollte. Dies wurde zwar gewissenhaft gemacht, allerdings wurde das Öffnen des erneuten Anlegen nach Beendigung der Nassarbeit vergessen. Dies war v.a. problematisch, wenn die AW über mehrere Stunden vergessen wurde wieder anzulegen oder sogar erst nach ein bis zwei Tagen wieder genutzt wurde. Bei einer Person aus der Gruppe der ersterkrankten MS-Patienten konnten dadurch nur sechs Nächte aufgezeichnet werden, die für die Aktigraphie-Auswertung verwertbar waren, bei zwei weiteren Patienten, jeweils einer aus der Gruppe der ersterkrankten und der längererkrankten MS-Patienten, konnten dadurch nur acht Nächte verwendet werden. Bei allen anderen Patienten lagen die gewünschten neun oder zehn Nächte für die Aktigraphie-Auswertung vor. Die American Academy of Sleep Medicine rät allgemein zu einem Einsatz von Aktigraphie oder Schlaftagebüchern über einen Zeitraum von sieben oder mehr Tagen, was hiermit im Mittel erfüllt war (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass den Versuchsteilnehmern während der zehn Tage der Aktigraphiemessung keine Anweisung bezüglich des Konsums von Alkohol, Schlafmitteln und Koffein gegeben wurde. Diese Substanzen sind dafür bekannt, Wachheit und Schlaf beeinflussen zu können (Garcia und Salloum, 2015). Deren

Konsum müsste entweder eingeschränkt oder zumindest erfasst werden, um sie mit in die Auswertung einfließen zu lassen. Ein zu striktes Vorgehen ist aber mit großer Wahrscheinlichkeit nur sehr schwer möglich, da vermutlich nur eine geringe Anzahl an Versuchsteilnehmern bereit wäre, über zehn Tage beispielsweise auf Koffein zu verzichten, weshalb eine solche Studie am ehesten an der Compliance der Probanden scheitern würde. Keine der in dieser Arbeit beschriebenen Studien mit ähnlicher Forschungsfrage hat eine Limitierung der Alkohol- oder Koffeineinheiten vorgenommen. Bei Attarian et al. wurden Personen exkludiert, die zum Zeitpunkt der Untersuchung Schlafmittel einnahmen, allerdings beschäftigte sich seine Studie mit den Auswirkungen von Eszopiclon auf Schlafstörungen und Fatigue bei MS-Patienten (Attarian et al., 2011). Andere Studien haben sich darauf geeinigt, nur Patienten ohne Schlafmedikation aufzunehmen (Arora et al., 2016) oder diese für einen bestimmten Zeitraum zu pausieren (Attarian et al., 2004; Melamud et al., 2012) auch wenn deren Ziel nicht die Detektion von Auswirkungen bestimmter Schlafmittel auf den Schlaf war. Für einige weitere Studien, genauso wie in der hier dargestellten Studie, wurden diesbezüglich keine Einschränkungen vorgenommen (Mendozzi et al., 2010; Souza et al., 2003).

Die in dieser Promotionsarbeit untersuchten Parameter, die mittels der Software ausgewertet wurden, sind von vielen weiteren Studien zur Analyse des Schlafverhaltens herangezogen worden (Attarian et al., 2011; Kushida et al., 2001; Lichstein et al., 2006; Mendozzi et al., 2010; Paquet et al., 2007; Tonetti et al., 2008; Wichniak, Skowerska et al., 2011; Wichniak, Wierzbicka et al., 2011). Trotzdem ist v.a. die Spezifität, also die Detektion von Wachperioden mittels der Aktigraphie, noch nicht ausreichend hoch, um diese mit dem Goldstandard, der PSG, gleichzusetzen (siehe 1.6.3 Vergleich zur PSG), weswegen die oben genannten Parameter bei Vergleichsstudien zwischen PSG und Aktigraphie häufig nicht komplett übereinstimmen. Bei Schlafgesunden sollte die Übereinstimmung zwischen PSG und Aktigraphie normalerweise relativ hoch sein, da diese typischerweise für die meiste Zeit während der untersuchten Nacht schlafen. Umgekehrt stimmen die Schlafparameter v.a. bei schlafgestörten Patienten, die eine höhere Anzahl an Wachperioden pro Nacht aufweisen, häufig nicht überein (Kushida et al., 2001). Allerdings zeigten sich auch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Übereinstimmung von Aktigraphie und PSG bei gesunden Kontrollpersonen. Paquet

et al. ermittelten bei einer Stichprobe von 15 jungen, gesunden Probanden zwischen 20 und 60 Jahren, dass die Aktigraphie die AST und SE überschätzte. Dies war v.a. in Situationen der Fall, wenn während der Schlafenszeit mehr Wachperioden existierten (Paquet et al., 2007). Auch bei Souza et al. wurden die AST, SL und SE von der Aktigraphie überschätzt (Souza et al., 2003). Andere Ergebnisse wurden von Tonetti et al. veröffentlicht, welche zwei Aktigraphiegeräte, die Basic Mini-Motionlogger und die von uns verwendete AW und deren Korrelation zu den gemessenen PSG-Daten bei zwölf jungen, gesunden Probanden untersuchten. Hervorzuheben ist zudem, dass die Autoren bei der Auswertung der AW-Daten zusätzlich die drei unterschiedlichen Sensitivitätseinstellungen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ unterschieden. Sie kamen schließlich zu dem Ergebnis, dass die AW die SL unterschätzte. Wenn die Sensitivität „mittel“ oder „hoch“ eingestellt war, wurde zudem die AST und die SE, anders als bei Paquet et al. und Souza et al., von der AW unterschätzt, während die AWT überschätzt wurde. Bei den drei letztgenannten Parametern war dies nicht der Fall, wenn eine niedrige Sensitivität ausgewählt wurde. Insgesamt gesehen wurde bei Tonetti et al. also – mit Ausnahme der Schlaflatenz – durch die Aktiwatch ein „schlechterer“ Schlaf gemessen als mittels PSG (Tonetti et al., 2008). Mehrere Studien kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass die Aktigraphie bei jungen, gesunden Probanden ein valides Mittel darstellt, um die AST zu ermitteln (American Academy of Sleep Medicine, 2007; Ancoli-Israel et al., 2003). Für die Auswertung spezifischerer Schlafparameter wie die SE sollten dennoch die Daten der Aktimetrie mit denen aus dem parallel geführten Schlaftagebuch verglichen werden (American Academy of Sleep Medicine, 2007). An diese Empfehlung orientierte man sich in der hier dargestellten Studie.

Wie oben bereits erwähnt divergierten auch bei schlafgestörten Patienten die Parameter, gemessen mittels Aktigraphie, von denen, die durch die PSG ermittelt wurden. Sivertsen et al., die eine mittlere Sensitivitätseinstellung der Analysesoftware wählten, stellten fest, dass bei Insomniepatienten sowohl AST als auch SE von der Aktigraphie überschätzt, wohingegen die AWT und SL unterschätzt wurde. Dies lässt Sivertsen et al. und Kushida et al. zur Frage kommen, inwieweit die Aktigraphie als reliables Instrument zur Ermittlung von Schlafgewohnheiten bei Insomniepatienten empfohlen werden kann (Kushida et al., 2001; Sivertsen et al., 2006). Kushida et al., die verschiedene Gruppen schlafgestörter Patienten untersuchten, raten zu einer kombinierten Analyse der Aktigraphiedaten mit Schlaftagebüchern, da ansonsten ebenfalls die AST und SE von der Aktigraphie überschätzt würde (Kushida et al.,

2001). Lichstein et al. hingegen, welche die Ergebnisse in der Aktigraphie und der PSG bei Insomniepatienten untersuchten, wählten eine hohe Sensitivität der Auswertungssoftware, unter der alle gemessenen Parameter (AST, SL, AWT, SE und number of awakenings) zwischen PSG und Aktigraphie keinen signifikanten Unterschied aufwiesen, jedoch konnte bei der SL nur eine schwache Korrelation nachgewiesen werden. Die Autoren empfehlen, die SL nicht als validen Parameter zu verwenden (Lichstein et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Mehrzahl der Studien darauf hinweist, dass die Aktigraphie einerseits bei gesunden Personen, andererseits bei schlafgestörten Patienten, die beispielsweise an Insomnie leiden, die Zeit des Schlafens während einer Messperiode tendenziell eher überschätzt. Des Weiteren herrscht momentan noch Uneinigkeit über die Sensitivitätseinstellung, weswegen wir der Herstellerempfehlung gefolgt sind und die mittlere Sensitivität gewählt haben. Weitere Studien sind nötig, welche die Aktigraphie mit der PSG vergleichen, um eine Leitlinie festzulegen, mit welcher Einstellung der Auswertungssoftware verfahren werden soll. Alternativ könnte ggf. der Algorithmus, mit dem Schlaf bzw. Wachheit diagnostiziert wird, überarbeitet werden, um noch bessere Übereinstimmungen zwischen PSG und Aktigraphie zu erreichen. Die Problematik, dass mittels Aktigraphie lediglich Inaktivität und nicht Schlaf an sich gemessen werden kann (Sadeh, 2011), wird allerdings auch durch eine Überarbeitung am Gerät bzw. der Software nicht lösbar sein.

Abschließend lässt sich zur Diskussion um die niedrigen Spezifitäten der Aktigraphie beitragen, dass deren Validität nicht wesentlich niedriger ist, als die anderer medizinischen und psychologischer Testverfahren (Tryon, 2004). Des Weiteren ist auch die Reliabilität in der Auswertung der PSG durch einen geschulten Psychologen oder Mediziner, v.a. das Scoring der Schlafphase 1, nicht perfekt, was zudem einen Teil der Diskrepanz zwischen PSG und Aktigraphie erklären könnte (Tryon, 2004).

## **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

### 5.3.1 Ergebnisse der Fragebögen

#### *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*

Bezüglich der Tagesschläfrigkeit waren in der von uns untersuchten Population keine Unterschiede bei den Punktwerte der ESS zwischen den Gruppen vorhanden. Damit waren die Ergebnisse mit denen von Bøe Lunde et al. konkordant, die ebenfalls keinen Unterschied zwischen einer Gruppe von heterogenen MS-Patienten und Kontrollpersonen feststellen konnten (Bøe Lunde et al., 2012).

In anderen Studien konnte ein höherer Anteil von MS-Patienten ermittelt werden, die den Cut-off von über zehn Punkten, der als Indikator für vermehrte Schläfrigkeit gilt, überschritten. Bei Brass et al. lag der Anteil bei 30% der untersuchten 2375 MS-Patienten, was deutlich höher ist, als der von uns ermittelte Anteil von 17,4% der längererkrankten bzw. 12,5% der ersterkrankten MS-Patienten. Allerdings liegt der Median des ESS Gesamtscores in der Studie von Brass et al. bei 8, was vergleichbar mit den Ergebnissen der längererkrankten (MW=7,7) und ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt (MW=6,3) ist (Brass et al., 2014).

#### *Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)*

Betrachtet man die Ergebnisse des PSQI, so zeigten sich signifikant niedrigere subjektive Schlafqualitäten lediglich bei den längererkrankten MS-Patienten gegenüber den Kontrollpersonen. Die genauere Analyse ermittelte dabei, dass die Punktwerte der Unterskalen Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit und Schlafmittelkonsum bei den längererkrankten MS-Patienten signifikant höher waren, bei letzterer zeigt sich zudem ein Unterschied zwischen längererkrankten und ersterkrankten MS-Patienten. Die Unterskalen subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer und Schlafeffizienz wiesen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Längererkrankten und der Kontrollgruppe auf.

Personen mit längerer Krankheitsdauer scheinen also an einer subjektiv schlechteren Schlafqualität zu leiden. Dies liegt laut der Analyse der Subskalen v.a. an subjektiv empfundenen Schlafstörungen, was sich bei diesen Patienten in einer vermehrten Tagesschläfrigkeit und einem erhöhten Schlafmittelkonsum auswirkt.

Interessanterweise war hier auch die Unterskala Tagesschläfrigkeit erhöht, was jedoch nicht im Einklang mit den Ergebnissen der ESS steht (siehe oben), die ebenfalls das Ausmaß von Tagesschläfrigkeit erfasst.

Beim Vergleich der ersterkrankten MS-Patienten zu Beginn und ein Jahr nach Diagnosestellung hat sich nur die Unterskala subjektive Schlafqualität signifikant gebessert. Dies liegt möglicherweise in der großen Belastung begründet, die direkt mit der Diagnosestellung einhergeht. Sind diese theoretischen Überlegungen richtig, so scheinen Patienten innerhalb eines Jahres mit der Diagnose einer chronischen Krankheit besser umgehen zu können als nur wenige Wochen bis Monate danach, was sich positiv auf den subjektiven Schlaf auswirken könnte.

Bei der Betrachtung anderer Studien mit MS-Patienten zeigten sich bezüglich der Schlafqualität ähnliche Tendenzen. Bei einer norwegischen Studie mit MS-Patienten, die nicht nach Verlaufsform differenziert wurden, konnten signifikant höhere Werte im PSQI Gesamtscore und bei den Unterskalen Schlaflatenz, Schlafqualität, Schlafmittelkonsum und Tagesschläfrigkeit bei den Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Bøe Lunde et al., 2012). Auch Vitkova et al., die MS-Patienten in die Gruppen  $\leq 5$  Jahre Krankheitsdauer und  $> 5$  Jahre Krankheitsdauer einteilten, konnten, analog zu unseren Ergebnissen, eine höhere Prävalenz von schlechten Schläfern bei den Längererkrankten als bei den kürzer Erkrankten feststellen (51.2% vs. 34.8%). Eine Subspezifizierung in die Unterskalen des PSQI erfolgte hier jedoch nicht (Vitkova et al., 2014). Bei den oben genannten Studien fand keine Objektivierung der Schlafqualität mittels PSG oder Aktigraphie statt, weswegen hier allein aus den subjektiven Angaben der Patienten geschlossen werden musste.

#### *Beck Depression Inventory (BDI), Self-rating Depression Scale (SDS)*

Bezüglich des Vergleichs von längererkrankten MS-Patienten und gesunden Kontrollen ergab sich eine signifikant stärker ausgeprägte depressive Symptomatik, gemessen mittels BDI und SDS, bei der Patientengruppe. Da sich zwischen den MS-Patienten mit EM zum Ausgangszeitpunkt und der Kontrollpersonen keine Unterschiede ergaben, scheint sich diese Problematik erst im Laufe der Erkrankung zu manifestieren. Diese könnte aufgrund der Reaktion auf die körperliche

Beeinträchtigung, die häufig nach längerer Krankheitsdauer auftritt, entstehen. Andererseits könnten inflammatorische und degenerative Prozesse auf neuronaler Ebene mit der Entstehung von Depression assoziiert sein (Feinstein et al., 2014). Nicht auszuschließen ist zudem eine Kombination beider Theorien. Bei der Recherche veröffentlichter Studien zeigten sich sowohl bezüglich der SDS (Kroencke et al., 2000; Lobentanz et al., 2004), wie auch des BDI (Fischer et al., 2015; Strober und Arnett, 2015) ähnliche Ergebnisse der dort untersuchten MS Gruppen.

Betrachtet man den BDI genauer, so fällt auf, dass Längererkrankte signifikant höhere Werte bezüglich der Unterskalen Pessimismus, Verlust von Freude, Weinen, Interessensverlust, Entschlussunfähigkeit, Energieverlust, Veränderung von Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Müdigkeit und Libidoverlust im Gegensatz zu Gesunden aufwiesen. Bei drei der Unterskalen (Entschlussunfähigkeit, Reizbarkeit und Libidoverlust) wiesen diese auch höhere Werte im Vergleich zu ersterkrankten MS-Patienten auf. Strober et al. diskutierten hierzu, dass einige Symptomkomplexe, die in den Unterskalen behandelt werden, bei MS-Patienten im Allgemeinen häufiger vorkommen, also unabhängig davon ob sie depressiv oder nicht depressiv sind. Dies sind beispielsweise die Symptomkomplexe Interessensverlust, Entschlussunfähigkeit, Reizbarkeit, Weinen, Müdigkeit und Libidoverlust. Andere hingegen sind hinweisend für eine depressive Symptomatik, wie z.B. Pessimismus (Strober und Arnett, 2015). Es fällt somit auf, dass v.a. die Unterskalen, welche vermehrt bei MS-Patienten unabhängig von einer depressiven Episode vorkommen, signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Längererkrankten und gesunden Kontrollpersonen aufwiesen. Es ist in diesem Fall also fraglich, ob die vermehrten Punktwerte wirklich eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik widerspiegeln oder ob diese aufgrund der Erkrankung an sich zustande kamen, unabhängig von einer möglichen Depression.

Interessanterweise kam es bei der follow-up Untersuchung der ersterkrankten MS-Patienten sogar zu einer Besserung der depressiven Symptomatik (ermittelt durch den SDS) bei der Messwiederholung nach einem Jahr. Dies trifft auch für zwei der Unterskalen des BDI („Traurigkeit“ und „Veränderung von Schlafgewohnheiten“) zu. Diese Veränderung könnte eventuell durch die psychische Belastung, beispielsweise im Sinne einer Anpassungsstörung, die mit der Mitteilung der Diagnose einhergehen könnte, erklärbar sein. Nach einem Jahr ist diese möglicherweise von den Patienten

eher bewältigt worden als erst kurze Zeit danach, was sich in einer vorübergehenden leicht depressiven Episode äußern könnte. Des Weiteren könnte die Art der immunmodulatorischen Therapie einen Einfluss auf die depressive Symptomatik der Patienten gehabt haben. Es wird vermutet, dass Interferon beta diese verstärken könnte, während dies für Glatirameracetat zum jetzigen Forschungsstand nicht bekannt ist (Ziemssen, 2009). Da zum Ausgangszeitpunkt mehr Patienten Interferon beta einnahmen als nach einem Jahr (11 vs. 6) könnte dies die signifikant stärker ausgeprägte depressive Symptomatik der ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt im Gegensatz zur follow-up Untersuchung mit beeinflusst haben. Da sich die Ergebnisse der SDS und des BDI zum Ausgangszeitpunkt jedoch nicht signifikant von denen der gesunden Kontrollpersonen unterschieden, kann – wenn allein die Ergebnisse der Fragebögen zur Beurteilung herangezogen werden – von keiner extremen psychischen Belastung zum Ausgangszeitpunkt ausgegangen werden.

#### *Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*

Mithilfe der beiden Fragebögen FSS und MFIS konnte gezeigt werden, dass längererkrankte MS-Patienten signifikant häufiger an abnormer Fatiguesymptomatik leiden als einerseits gesunde Kontrollen und andererseits MS-Patienten mit EM.

Die physische Belastung, betrachtet mittels MFIS, war bei längererkrankten MS-Patienten stärker ausgeprägt als bei Gesunden und ersterkrankten MS-Patienten. Diese Komponente der Fatigue scheint sich also erst im Laufe der Erkrankung zu entwickeln. Der höhere EDSS Wert der Längererkrankten (MW=3,5) im Gegensatz zu den ersterkrankten MS-Patienten (MW=0,8) könnte dabei eine Teilursache für die stärker ausgeprägte physische Beeinträchtigung darstellen. Die kognitiven und psychosozialen Anteile hingegen sind nur zwischen längererkrankten Patienten und Kontrollpersonen auffällig. Es scheint also, als könnten diese schon zu einem kleinen Teil während der frühen Krankheitsaktivität bemerkbar sein, jedoch sind diese noch nicht auffällig genug, um bereits einen Unterscheid zwischen Ersterkrankten und Gesunden festzustellen. Dabei wäre es auch möglich, dass die bereits vorher erwähnte Belastung der ersterkrankten MS-Patienten durch die erst seit kurzem bestehende Diagnose der chronischen und progressiven Erkrankung eine Rolle spielt.

Diese könnte zu einer temporären oder aber auch langfristigen Beeinträchtigung in der Kognition und im psychosozialen Befinden führen.

Bei der Studie von Weiland et al. wurden von über 2000 MS-Patienten, die weder nach Dauer der Erkrankung noch nach Verlaufsform unterteilt wurden, 65% der Teilnehmer mithilfe des FSS positiv gescreent (Weiland et al., 2015). Der Anteil der längererkrankten bzw. ersterkrankten MS-Patienten überschritt in der vorliegenden Studie seltener den Cut-off Wert (55% bzw. 21%). Auch Brass et al. untersuchten MS-Patienten einer ähnlichen Studiengröße wie Weiland et al. hinsichtlich Fatigue mithilfe subjektiver Fragebögen und kamen mit über 60% der Patienten, die an erhöhter Fatiguesymptomatik leiden, zu übereinstimmenden Resultaten. Bei Braley et al. wiesen die MS-Patienten im Mittel 4,6 Punkte in der FSS auf, was ähnlich zu denen von unserer Gruppe der längererkrankten MS-Patienten (MW=4,3) war (Braley et al., 2014).

Was den Auslöser für Fatigue bei MS-Patienten darstellt ist zum heutigen Zeitpunkt noch ungewiss. So könnten beispielsweise – wie bereits bezüglich der Symptomatik von Depression diskutiert – pathophysiologische Prozesse auf neuronaler Ebene den Grund für die vermehrte Fatigue bei längererkrankten MS-Patienten darstellen.

### 5.3.2 Ergebnisse der Aktigraphie

Anders als im PSQI zu erwarten, der die subjektive Schlafqualität misst, zeigten die längererkrankten MS-Patienten in den Parametern TIB, AST, AWT, SE und SL keine Unterschiede zu der Kontrollgruppe oder der Gruppe der MS-Patienten mit EM. Jedoch erreichten die Ersterkrankten zum Ausgangszeitpunkt signifikant längere TIB und eine längere SL im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen. Die Schlafparameter der ersterkrankten MS-Patienten veränderten sich während des Beobachtungszeitraums von einem Jahr nicht.

Andere Studien, welche ebenfalls die Aktigraphie bei MS-Patienten anwendeten, kamen zum Teil zu auffälligen Ergebnissen bei Betrachtung der SE. Mendozzi et al. untersuchten beispielsweise Schlafstörungen und Fatigue bei RRMS-Patienten mit milder Ausprägung mithilfe der Aktigraphie bzw. Fragebögen und verglichen dabei folgende MS-Patientengruppen: keine Therapie, Glatirameracetat, Interferon beta 1a oder Interferon beta 1b drei Mal pro Woche s.c., Interferon beta 1a einmal pro Woche

i.m. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass die Kontrollpersonen eine höhere SE aufwiesen als alle Patientengruppen. Im Speziellen konnte zudem gezeigt werden, dass die SE in der Nacht, die auf die Injektion von Interferon beta folgte, signifikant niedriger war als in den Nächten zwischen den Injektionen, wobei es keinen Unterschied machte, ob sich die Patienten einmal oder dreimal pro Woche Interferon beta verabreichten. Der Unterschied in der SE betrug zwar lediglich 5%, jedoch wurde dies subjektiv durch die Probanden mithilfe der angegebenen Schlafqualität in den ausgefüllten Schlaftagebüchern bestätigt (Mendozzi et al., 2010). Nebenwirkungen einer Interferon beta Therapie sind grippeähnliche Symptome, die mehrere Stunden nach der Injektion und v.a. zu Beginn der Therapie auftreten (Kümpfel et al., 2007; Mendozzi et al., 2010). Dies könnte die Ursache für den beeinträchtigten Schlaf in der nachfolgenden Nacht darstellen. Außerdem wiesen auch Patienten mit Glatirameracetat eine geringere SE als Patienten ohne Therapie auf, ohne dass bei dieser immunmodulatorischen Therapie oben erwähnte grippeähnliche Nebenwirkungen wie bei Interferon beta bekannt sind. Jedoch ist hier eine Aussage nur eingeschränkt möglich, da es bei der Glatirameracetat-Therapie keine Tage ohne der Injektion des Wirkstoffes gab (Mendozzi et al., 2010). Allerdings ist bei dieser Studie anzumerken, dass nur Patienten mit einer milden Form der RRMS integriert wurden, die Stichprobe spiegelt also nicht die Gesamtheit der MS Population wider. Auch Melamud et al. konnten bei RRMS Patientinnen, die zu drei Zeitpunkten (vor, 6 Wochen und 4 Monate nach dem Beginn einer Interferon beta Behandlung) untersucht wurden, eine signifikant niedrigere SE zu der von der gesunden Kontrollgruppe feststellen. Während des Beobachtungszeitraums von 6 Wochen bzw. 4 Monaten wurde jedoch keine Veränderung der SE festgestellt, diese war also unabhängig von der Interferon beta Therapie in der Patientengruppe erniedrigt (Melamud et al., 2012). Es besteht also durchaus die Möglichkeit, dass die von uns detektierte signifikant längere TIB und SL der erkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt im Vergleich zur Kontrollgruppe auch durch die Art der immunmodulatorischen Therapie mit beeinflusst wurde. Zu diesem Zeitpunkt führten 45,8% der Patienten die Schubprophylaxe mittels Interferon beta-1a durch, wobei dieser Anteil weder zum Zeitpunkt der follow-up Untersuchung nach einem Jahr (25,0%) noch bei den Längererkrankten (17,4%) ähnlich hoch war. Die SE, wie sie in der oben genannten Studie von Mendozzi et al. signifikant unterschiedlich zwischen den Therapiegruppen detektiert wurde, war in den von uns untersuchten Gruppen jedoch nicht auffällig.

Inwieweit die medikamentöse Schubprophylaxe bestimmte Schlafparameter von MS-Patienten wirklich beeinflusst bleibt also weiterhin unklar und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Allerdings deckten sich auch einige Ergebnisse anderer Studien mit den unseren. In einer Arbeit von Kaynak et.al, die allerdings den Goldstandard, die PSG, zur Ermittlung der Schlafparameter verwendeten, konnte eine signifikant längere TIB bei MS-Patienten als bei gesunden Kontrollpersonen ermittelt werden (Kaynak et al., 2006). Dies ist mit der von uns detektierten längeren TIB bei der Gruppe der ersterkrankten MS-Patienten konkordant. Wie in den oben genannten Studien war jedoch auch hier die SE der Patienten vermindert (Kaynak et al., 2006). Ebenso wie bei uns konnte bei Al-Dughmi und Siengsukon zwar eine vermehrte subjektive Beeinträchtigung der Schlafqualität mittels PSQI festgestellt werden. Diese konnte jedoch ebenfalls mittels Aktigraphie nicht objektiv bestätigt werden, was die Autoren mit der den technischen Limitationen der Aktigraphie begründen (Al-Dughmi und Siengsukon, 2016).

Die längere TIB und SL bei den ersterkrankten MS-Patienten unserer Studie könnte zu einem gewissen Anteil durch die neu erhaltene Diagnose einer chronisch progressiven Erkrankung erklärbar sein, deren Umgang beispielsweise durch den Einsatz von individuellen Coping Strategien häufig erst noch erlernt werden muss. Von einer rein psychischen Belastung als Grundlage für die signifikant unterschiedlichen Schlafparameter bei den ersterkrankten MS-Patienten ist jedoch nicht ohne Zweifel auszugehen, da sonst auch die Ergebnisse der Fragebögen auffällig ausfallen hätten sollen. Nicht auszuschließen ist zudem, dass auch längererkrankte MS-Patienten eine längere Zeit als die durch die Aktigraphie gemessene Dauer wach, aber regungslos, im Bett lagen und dieser Zustand vom Gerät bzw. der Software als Schlaf fehlinterpretiert wurde (siehe 5.2.3 Methodik der Aktigraphie). Durch den PSQI wurde weiterhin festgestellt, dass Längererkrankte signifikant häufiger zu Schlafmitteln griffen. Diese können das Schlafverhalten dieser Patienten positiv beeinflussen, was dazu führen würde, dass im Zuge dessen auch die Aktigraphiedaten dieser Personen durch die Einnahme verändert worden wären. Ob ohne diese Medikamente ein signifikant unterschiedliches Ergebnis zwischen Längererkrankten und Gesunden Kontrollen bzw. ersterkrankten MS-Patienten erzielt worden wäre bleibt unklar, da

nicht dokumentiert wurde, welche Patienten wie häufig während des Untersuchungszeitraums Schlafmittel einnahmen. Des Weiteren könnte es sich bei den gesunden Kontrollpersonen aufgrund der freiwilligen Teilnahme an einer Schlafstudie, wie unter 4.2.1 Studienkollektiv bereits beschrieben, um eine Gruppe von eher „schlechten“ Schläfern gehandelt haben. Die SE der Kontrollgruppe sind mit durchschnittlich 80,76% eher niedrig im Vergleich zu denen anderer Studien, die bei Gesunden SE zwischen 84,1% und 94,0% (ermittelt in der Aktigraphie) (Mendozzi et al., 2010; Wichniak, Skowerska et al., 2011), bzw. 90,9% (gemessen in der PSG) (Kaynak et al., 2006), feststellten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass mit einer anderen Kontrollgruppe möglicherweise signifikante Unterschiede zwischen Probanden und Patienten erreicht worden wären.

### 5.3.3 Diskussion der Korrelation von Fragebögen und Aktigraphie

#### *Tagesschläfrigkeit und Fatigue*

Zwischen einer exzessiven Tagesschläfrigkeit und Fatigue konnte in den von uns untersuchten Gruppen ein mittlerer Zusammenhang festgestellt werden.

Wie bereits unter 1.4 Tagesschläfrigkeit beschrieben, werden beide Begrifflichkeit oftmals nicht eindeutig getrennt. Da sich in unseren Ergebnissen das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit zwischen den Patientengruppen nicht unterschied, Fatigue jedoch bei der Gruppe der längererkrankten MS-Patienten signifikant stärker ausgeprägt war, scheint es sich bei dieser Symptomatik und Fatigue um unterschiedliche Symptomkomplexe zu handeln, die mittels verschiedener subjektiver Fragebögen (ESS vs. FSS und MFIS) differenzierbar sind. Beim Vergleich von Studien, welche Tagesschläfrigkeit mithilfe des ESS untersuchten, fällt auf, dass diese bei MS-Patienten eine niedrigere Prävalenz als Fatigue aufweist (Popp et al., 2017), was sich mit den Ergebnissen dieser Studie deckt. Popp et al. zeigten in einem Review zudem die Unterschiede zwischen den Termini Tagesschläfrigkeit und Fatigue bei MS-Patienten auf, die als unterschiedliche Begrifflichkeiten zu differenzieren sind und deren Inhalte nur zu einem gewissen Grad überlappen (Popp et al., 2017).

Inwieweit exzessive Tagesschläfrigkeit und Fatigue miteinander zusammenhängen, bleibt in der Literatur kontrovers diskutiert. Pokryszko-Dragan et al. konnten beispielsweise keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der ESS und der FSS

bzw. MFIS bei ihrer Studie an 100 MS-Patienten feststellen (Pokryszko-Dragan et al., 2013). Im Gegensatz dazu wurde bei der Untersuchung von Stanton et al. ein schwacher Zusammenhang zwischen der FSS und ESS beobachtet, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt (Stanton et al., 2006). Weitere Studien sind notwendig, um eine klarere Aussage darüber treffen zu können, inwieweit sich Fatigue und exzessive Tagesschläfrigkeit gegenseitig beeinflussen oder unabhängig voneinander auftreten.

### *Subjektive Schlafqualität und Fatigue*

Der von uns detektierte Zusammenhang zwischen einer subjektiv schlechter empfundenen Schlafqualität, ermittelt durch den PSQI, und Fatigue konnte auch von anderen Studien nachgewiesen werden (Aldughmi et al., 2016; Al-Dughmi und Siengsukon, 2016; Bøe Lunde et al., 2012; Cameron et al., 2014; Nagaraj et al., 2013). Brass et al. raten dazu, Schlafstörungen als Differenzialdiagnose bei Fatiguebeschwerden eines MS-Patienten zu erwägen, da bei ihrer Studie eine starke Assoziation zwischen einer abnormalen Fatigue und Schlafstörungen (RLS, Insomnie und OSAS) zu beobachten war (Brass et al., 2014). Auch Braley et al. konnten eine Assoziation zwischen Fatigue und OSAS feststellen (Braley et al., 2014). Es ist also nicht auszuschließen, dass in dieser Population undiagnostizierte Schlafstörungen den Grund für die hohe Fatiguesymptomatik darstellen. Eine weiterführende Diagnostik, z.B. mithilfe der PSG, ist anzuraten, wenn bei Patienten mit Fatigue der Verdacht auf einen nicht erholsamen oder schlechten Schlaf besteht, um mögliche Schlafstörungen als Ursache therapieren zu können (Popp et al., 2017). Ob Fatigue als Reaktion auf eine schlechtere Schlafqualität entsteht oder diese unabhängig voneinander auftreten, muss durch weitere Studien abgeklärt werden.

### *Depression und Fatigue*

Der in dieser Promotionsarbeit dargestellte Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue konnte bereits in mehreren Studien festgestellt werden (Bakshi et al., 2000; Kaya Aygünoğlu et al., 2015; Kos et al., 2008; Nagaraj et al., 2013; Siegert und Abernethy, 2005), allerdings ist die Kausalität noch immer unklar (Kos et al., 2008;

Mohr et al., 2003; Siegert und Abernethy, 2005). So könnte einerseits eine Person, die an Fatigue leidet, dadurch solche negativen Auswirkungen auf ihr individuelles Leben verspüren und daraufhin depressiv werden. Depression wiederum könnte eine Fatigue, die bereits vorhanden, aber noch mild ausgeprägt ist, verschlimmern (Kos et al., 2008). Des Weiteren ist noch unklar, ob beide Symptomkomplexe aufgrund neuroinflammatorischer Prozesse oder aber aufgrund von nicht ausreichenden Copingstrategien im Umgang mit der Diagnose einer chronischen Erkrankung und damit der einhergehenden zunehmenden Beeinträchtigung entstehen (Ziemssen, 2009).

Der Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue ist insbesondere für deren Therapie im klinischen Alltag von Interesse. So konnten Mohr et al. eine Verbesserung von Fatigue zeigen, wenn die depressive Symptomatik von MS-Patienten entweder mit einer kognitiven Verhaltenstherapie, Gruppenpsychotherapie oder Sertralin behandelt wurde (Mohr et al., 2003).

### *Subjektive Schlafqualität und Aktigraphie*

Die subjektiv empfundenen Schlafstörungen können mit den in dieser Promotionsarbeit verwendeten objektivierbaren Methoden, der Aktigraphie, nicht bestätigt werden. Zwischen dem PSQI und den fünf Schlafparametern der Aktigraphie konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse deuten also darauf hin, dass die schlechtere Schlafqualität entweder rein subjektiv zu sein scheint oder die Methodik der Aktigraphie nicht das Mittel der Wahl darstellt, um diese ausreichend zu detektieren (siehe 5.2.3 Methodik der Aktigraphie). Gleiche Ergebnisse zeigen sich auch in anderen Arbeiten, die den PSQI mit objektivierbaren Methoden, der PSG, verglichen und zu keiner Übereinstimmung kamen (Veauthier et al., 2016). Veauthier et al. raten deswegen von der alleinigen Verwendung des PSQI als reliables Screeninginstrument für Schlafstörungen ab (Veauthier et al., 2016). Allerdings zeigt die Tatsache, dass in der Population der längererkrankten MS-Patienten signifikant häufiger auf Schlafmittel zurückgegriffen wurde, dass in dieser Gruppe die Problematik der niedrigeren Schlafqualität belastend für die Patienten empfunden wird und diese auch von Ärzten erkannt und medikamentös behandelt wurde. Dadurch könnte die Aktigraphie positiv beeinflusst worden sein. Auch wenn in der vorliegenden Studie die

subjektiv schlechtere Schlafqualität nicht objektiviert werden konnte, besteht aufgrund der oben genannten methodischen Einschränkungen eine Restunsicherheit, ob nicht dennoch eine subjektiv schlechtere Schlafqualität mit objektiv schlechteren Schlafparametern korreliert. Dies ist vor allem vor den Hintergrund zu bedenken, dass Schlafstörungen bei MS-Patienten keine Seltenheit darstellen (Bamer et al., 2008; Braley und Boudreau, 2016).

### *Fragebögen/Aktigraphie und Krankheitsdauer/EDSS*

Der Zusammenhang zwischen einer Tagesschläfrigkeit und der Krankheitsdauer bzw. dem EDSS ist noch nicht eindeutig geklärt. Allerdings wurde häufig, wie auch in der vorliegenden Promotionsarbeit, kein Zusammenhang zwischen den genannten Parametern festgestellt. So konnte Pokryszko-Dragan et al. keine Korrelation zwischen den Punktwerten im ESS und denen in der EDSS feststellen (Pokryszko-Dragan et al., 2013). Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Stanton et al., die allerdings eine andere Skala als die EDSS zur Beurteilung der körperlichen Einschränkung heranzogen (Stanton et al., 2006).

Interessanterweise konnte von uns zwar ein positiver Zusammenhang zwischen den EDSS-Werten und einer subjektiv beeinträchtigten Schlafqualität, nicht jedoch zwischen der Erkrankungsdauer und den Ergebnissen in dem PSQI festgestellt werden. Bei einer Studie von Vitkova et al. wurde festgestellt, dass Schmerz bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von >5 Jahren Krankheitsaktivität den stärksten Prädiktor für eine beeinträchtigte Schlafqualität, gemessen mittels PSQI, darstellte (Vitkova et al., 2014). Schmerzen wiederum sind mit einer höheren Beeinträchtigung assoziiert (Stenager et al., 1991), was den von uns detektierten Zusammenhang zwischen der Schlafqualität und dem EDSS erklären könnte.

Die positive Korrelation zwischen Fatigue bzw. Depression und der Krankheitsdauer bzw. dem EDSS konnte von einigen Studien bestätigt werden. So korreliert in der Studie von Kaya Aygünoğlu der EDSS mit Fatigue, allerdings nicht mit der Dauer der MS-Erkrankung (Kaya Aygünoğlu et al., 2015). Auch Bakshi et al. und Patrick et al. fanden einen Zusammenhang zwischen Fatigue bzw. Depression und dem Grad der Behinderung, erhoben mithilfe des EDSS (Bakshi et al., 2000; Patrick et al., 2009). Diese Studien unterstützen die hier dargestellte Theorie, dass sich Fatigue und

Depression erst im Lauf der Erkrankung manifestieren bzw. verstärken, was von großer Bedeutung für die Verlaufsbeobachtung von Patienten und deren frühzeitiger pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapie ist (Bakshi et al., 2000). Ob sich jedoch Depression bzw. Fatigue als Reaktion auf die zunehmende Behinderung entwickeln oder beide Prozesse unabhängig voneinander entstehen ist bis heute unklar.

Da in der von uns verwendeten Aktigraphie lediglich bezüglich der TIB und der SL ein signifikanter Unterschied zwischen den ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt und den Gesunden gefunden wurde, ergab sich schon im Vorfeld die Vermutung, dass diesbezüglich keine Korrelationen zwischen den Parametern der Aktigraphie und der Krankheitsdauer bzw. dem EDSS erreicht wurden. Laut eigener Recherche wurde in vergleichbaren Studien zum jetzigen Stand nicht untersucht, ob eine Korrelation zwischen den Aktigraphieparametern und der Krankheitsdauer bzw. dem EDSS besteht.

### **5.3.4 Limitationen und Ausblick**

Im Folgenden werden die Schwachpunkte der Studie erläutert und Inhalte bzw. Ziele weiterführender Studien dargestellt.

Bezüglich des Studienkollektivs erfolgte in der von uns durchgeführten Untersuchung keine Unterscheidung zwischen der immunmodulatorischen Therapie, die gegebenenfalls von den MS-Patienten eingenommen wurde. Die Studie von Mendozzi et al., die unter 4.3.2 Ergebnisse der Aktigraphie bereits genauer beschrieben wurde, zeigte jedoch die Möglichkeit auf, dass die Art der immunmodulatorischen Therapie einen Einfluss auf die Schlafqualität der Patienten ausübt, weswegen eine Aufteilung der Patienten in unterschiedliche Therapiegruppen bei weiterführenden Studien als sinnvoll zu erachten ist. Zudem sollte entweder ein Verzicht von Schlafmitteln vorausgesetzt oder – falls nicht möglich – zumindest deren Einnahme vermerkt werden, um anschließend diese Personen in der statistischen Analyse gesondert zu betrachten. Des Weiteren sollte gegebenenfalls ein Ausschluss von Schichtarbeitern erfolgen.

Betrachtet man die Methodik der Studie, so wäre bei einem erneuten Einsatz der Aktimetrie entweder ein detaillierteres Schlaftagebuch oder eine AW mit sog. „event

markern“ (siehe 5.2.3 Methodik der Aktigraphie) zu empfehlen, um die Bettzeiten der Probanden präziser zu ermitteln. Des Weiteren wäre eine Untersuchung wünschenswert, welche die ermittelten Daten der PSG, die ebenfalls im Rahmen der Studie durchgeführt wurde, mit denen der hier dargestellten Ergebnissen der Aktigraphie vergleicht, um eine Aussage darüber treffen zu können, inwieweit deren Parameter übereinstimmen. Nur so können falsch gewertete Epochen der Aktigraphie, beispielsweise das reglose, wache Liegen, das von der Software der Aktigraphie als Schlaf fehlinterpretiert wird, bewusst gemacht und gegebenenfalls entsprechend umkodiert werden.

Die aufwändig angelegte Studie konnte wertvolle Daten der ersterkrankten und längererkrankten MS-Patienten bezüglich Schlaf, Emotion und Fatigue, aber auch der hier nicht dargestellten Teilergebnisse bezüglich der Eignung von Patienten im Straßenverkehr und der Neuropsychologie im Vergleich zu Gesunden erfassen, deren Ergebnisse in anderen Promotionsarbeiten erläutert werden. Die Weiterführung der Studie an den MS-Patienten mit EM wäre dahingehend wichtig, um Daten eines größeren Zeitraums zwischen dem Ausgangszeitpunkt und der follow-up Untersuchung zu generieren. Viele der hier vorgestellten Beeinträchtigungen der längererkrankten MS-Patienten scheinen sich erst im Laufe mehrerer Jahre Krankheitsaktivität zu entwickeln, da diese weder bei den ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt noch bei der Untersuchung ein Jahr danach auffällig waren. Es wäre wichtig zu erfahren, wann deren Inzidenzen am höchsten sind, um gezielt in der Verlaufsbeobachtung im ambulanten oder stationären Setting Patienten daraufhin zu screenen. Das Angebot von frühestmöglichen Therapien ist bei depressiven Patienten sehr folgenreich, da beispielsweise eine unbehandelte Depression mit Suizidgedanken, einer verminderten kognitiven Funktion und dem schlechteren Einhalten der immunmodulatorischen Therapie assoziiert sind (Ziemssen, 2009). Weitere follow-up Untersuchungen, beispielsweise fünf und zehn Jahren nach Diagnosestellung wären wünschenswert, um diese Fragestellung adäquat zu beantworten und die generierten Daten in einem größeren Kontext einzuordnen.

## 6 Zusammenfassung

Fatigue, Depression und Schlafstörungen treten bei Multiple Sklerose (MS)-Patienten häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Es ist jedoch unklar, in welcher Phase der chronischen neuroinflammatorischen Erkrankung diese auftreten.

Der Zweck dieser Studie bestand darin, mithilfe subjektiver Fragebögen Tagesschläfrigkeit, subjektive Schlafstörungen, Depression und Fatigue zu beurteilen bzw. mithilfe der Aktigraphie das Schlafverhalten zu erfassen. Dazu wurden die Teilnehmer in Gruppen von 24 ersterkrankten MS-Patienten, die direkt nach der Diagnosestellung untersucht wurden, 23 längererkrankten MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer und 24 gesunden Probanden, die zu den Ersterkrankten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsstand gematcht wurden, eingeteilt. Ersterkrankte MS-Patienten wurden zudem nach einem Jahr wiederholt getestet.

Die Untersuchungen zeigten, dass längererkrankte MS-Patienten häufiger an subjektiv eingeschränktem Schlaf, depressiver Symptomatik und Fatigue litten als gesunde Kontrollpersonen. Zudem trat Fatigue häufiger bei längererkrankten MS-Patienten als bei Patienten mit Erstmanifestation auf. Bezüglich der Schlafparameter der Aktigraphie ergaben sich hinsichtlich der Bettzeit und der Schlaflatenz längere Zeiten in der Gruppe der ersterkrankten MS-Patienten zum Ausgangszeitpunkt verglichen mit der Kontrollgruppe. Die follow-up Untersuchung der ersterkrankten MS-Patienten nach einem Jahr zeigte keine Veränderung von Tagesschläfrigkeit, subjektiv beeinträchtigtem Schlaf, Fatigue und Schlafverhalten. Hinsichtlich der depressiven Symptomatik konnte eine Besserung ein Jahr nach Diagnosestellung beobachtet werden. Fatigue korrelierte in der untersuchten Population positiv mit Depression, subjektiver Schlafqualität, Tagesschläfrigkeit und einer längeren Krankheitsdauer, nicht jedoch mit den objektiven Schlafparametern.

Im weiteren Verlauf sollten Studien zum Vergleich der einzelnen Parameter der Aktigraphie und dem Goldstandard, der Polysomnographie, erfolgen. Des Weiteren bietet sich eine weiterführende Untersuchung der Population der ersterkrankten MS-Patienten mehrere Jahre nach Diagnosestellung an, um einen genaueren Einblick zu erhalten, wann die Inzidenzen von Fatigue, Depression und subjektiv schlechterer Schlafqualität ansteigen. Diese Erkenntnisse wären wichtig für die Behandlung von

MS-Patienten, um diese schnell und effektiv mit individuellen Angeboten therapieren zu können.

# 7 Anhang

## 7.1 Abbildungen

Abbildung A1: Aushang zur Rekrutierung von Kontrollpersonen



medbo | 93042 Regensburg



Bezirksklinikum Regensburg

Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Universität Regensburg

Ärztlicher Direktor  
Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn

Sie sind zwischen 18 und 55 Jahren alt und sind haben bevorzugt eine abgeschlossene Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger(in)?

Wir suchen Kontrollpersonen für eine Studie!

„Vigilanz, Schlaf und Kognition bei Multiple Sklerose Erkrankten:  
Eine prospektive Datenerhebung bei Ersterkrankung“

### Aufwandsentschädigung

**100€** für die Teilnahme am ersten Untersuchungsblock

**150€** für die identische Folgeuntersuchung nach 6-8 Wochen

### Zeitlicher Umfang

2 identische Testblöcke (ausgenommen: Schlaflabor) im Abstand von ca. 6-8 Wochen:

Art der Testung	Dauer	Zeitpunkt
Leistungstestung am PC	ca. 3 Stunden	nachmittags
Aufnahme im Schlaflabor	ca. 30 Minuten	tagsüber
Schlaflabor	2 Nächte (21 <sup>00</sup> Uhr bis 07 <sup>00</sup> Uhr des Folgetages)	in der Regel am Wochenende ( Fr → Sa und Sa → So )
Neuropsychologische Testung	ca. 2,5 Stunden	vormittags

außerdem

- Ausfüllen von Fragebögen
- Tragen einer „Actiwatch“ zur Aufzeichnung von Aktivität- und Ruhezeiten über einen Zeitraum von 10 Tagen (wie eine Armbanduhr)

### Voraussetzungen

- Körperlich und psychisch gesund, v.a. keine diagnostizierten Schlafstörungen
- Während der Untersuchungstage kein Konsum von koffeinhaltigen Getränken oder Alkohol
- Keine Medikamente, die die Wachheit beeinflussen

Interesse? - Dann lassen Sie uns bitte Name, Alter, Bildungsweg und Kontaktdaten (Email, Tel.) zukommen – wir geben Ihnen Rückmeldung, ob Sie zu einem unserer Patienten in Alter, Geschlecht und Bildungsweg passen. Selbstverständlich werden Ihre Daten vertraulich behandelt und nur in pseudonymisierter Form verwendet (d.h. mittels eines Codes unkenntlich gemacht, sodass Sie für die Verarbeitung absolut anonym bleiben).

Gerne können Sie auch diese Anfrage an Freund/Partner/Kollegen weiterleiten, die in Frage kommen könnten! Wir senden Ihnen auch gern noch weitere Informationen zu und beantworten Ihre Fragen.

Abbildung A2: Epworth Sleepiness Scale

## Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Die folgende Frage bezieht 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?**

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③ ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i> Summe	

## Pittsburgher Schlafqualitätsindex

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar **nur** während der letzten Woche. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen.

Beantworten Sie bitte alle Fragen!

**1. Wann sind Sie während der letzten Woche gewöhnlich abends zu Bett gegangen?**

Übliche Uhrzeit: \_\_\_\_\_

**2. Wie lange hat es während der letzten Woche gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?**

In Minuten: \_\_\_\_\_

**3. Wann sind Sie während der letzten Woche gewöhnlich morgens aufgestanden?**

Übliche Uhrzeit: \_\_\_\_\_

**4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten Woche pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen)**

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht: \_\_\_\_\_

## 5. Wie oft haben Sie während der letzten Woche schlecht geschlafen, .....

Kreuzen Sie bitte für **jede** der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an.  
Beantworten Sie bitte alle Fragen.

	Während der letzten Woche gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
a. ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ... weil Ihnen zu kalt war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ... weil Ihnen zu warm war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ... weil Sie schlecht geträumt hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ... weil Sie Schmerzen hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ... Andere Gründe? Bitte beschreiben:				
_____				
_____				
Wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?	Während der letzten Woche gar nicht	Weniger als einmal pro Woche	Einmal oder zweimal pro Woche	Dreimal oder häufiger pro Woche
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten Woche beurteilen?**

- Sehr gut     ziemlich gut     ziemlich schlecht     sehr schlecht

**7. Wie oft haben Sie während der letzten Woche Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten Woche gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

**8. Wie oft hatten Sie während der letzten Woche Schwierigkeiten wach zu bleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten Woche gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

**9. Hatten Sie während der letzten Woche Probleme mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme  
 Kaum Probleme  
 Etwas Probleme  
 Große Probleme

**10. Schlafen Sie alleine in Ihrem Zimmer?**

- Ja  
 Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer  
 Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett  
 Nein, der Partner schläft im selben Bett

**Falls sie einen Mitbewohner oder Partner haben, fragen Sie ihn/sie bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat:**

**a) Lautes Schnarchen**

- Während der letzten Woche gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**b) Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten Woche gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten Woche gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes**

- Während der letzten Woche gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes; bitte beschreiben:**

---

---

---

---

## Becks Depressions Inventar BDI

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

<p><b>Gruppe A</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin nicht traurig.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich bin traurig.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.</p>	<p><b>Gruppe F</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, vielleicht gestraft zu werden.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich erwarte bestraft zu werden.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.</p>
<p><b>Gruppe B</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich sehe mutlos in die Zukunft.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.</p>	<p><b>Gruppe G</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin nicht von mir enttäuscht.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich bin von mir enttäuscht.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich finde mich fürchterlich.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich hasse mich.</p>
<p><b>Gruppe C</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich fühle mich nicht als Versager.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.</p> <p>2 <input type="radio"/> Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p>	<p><b>Gruppe H</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.</p>
<p><b>Gruppe D</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.</p>	<p><b>Gruppe I</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich möchte mich am liebsten umbringen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.</p>

<p><b>Gruppe E</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe keine Schuldgefühle.  1 <input type="radio"/> Ich habe häufig Schuldgefühle.  2 <input type="radio"/> Ich habe fast immer Schuldgefühle.  3 <input type="radio"/> Ich habe immer Schuldgefühle.</p>	<p><b>Gruppe J</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich weine nicht öfter als früher.  1 <input type="radio"/> Ich weine jetzt mehr als früher.  2 <input type="radio"/> Ich weine jetzt die ganze Zeit.  3 <input type="radio"/> Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.</p>
<p><b>Gruppe K</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin nicht reizbarer als sonst.  1 <input type="radio"/> Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.  2 <input type="radio"/> Ich fühle mich dauernd gereizt.  3 <input type="radio"/> Die Dinge die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.</p>	<p><b>Gruppe Q</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich ermüde nicht stärker als sonst.  1 <input type="radio"/> Ich ermüde schneller als früher.  2 <input type="radio"/> Fast alles ermüdet mich.  3 <input type="radio"/> Ich bin zu müde, um etwas zu tun.</p>
<p><b>Gruppe L</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.  1 <input type="radio"/> Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.  2 <input type="radio"/> Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.  3 <input type="radio"/> Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.</p>	<p><b>Gruppe R</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.  1 <input type="radio"/> Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.  2 <input type="radio"/> Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.  3 <input type="radio"/> Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.</p>
<p><b>Gruppe M</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich bin so entschlossen wie immer.  1 <input type="radio"/> Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.  2 <input type="radio"/> Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.  3 <input type="radio"/> Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.</p>	<p><b>Gruppe S</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.  1 <input type="radio"/> Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.  2 <input type="radio"/> Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.  3 <input type="radio"/> Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.</p> <p><b>Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:</b></p>
<p><b>Gruppe N</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.  1 <input type="radio"/> Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.  2 <input type="radio"/> Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.  3 <input type="radio"/> Ich finde mich hässlich.</p>	<p><b>Gruppe T</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.  1 <input type="radio"/> Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.  2 <input type="radio"/> Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.  3 <input type="radio"/> Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.</p>
<p><b>Gruppe O</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich kann so gut arbeiten wie früher.  1 <input type="radio"/> Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.  2 <input type="radio"/> Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.  3 <input type="radio"/> Ich bin unfähig zu arbeiten.</p>	<p><b>Gruppe U</b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.  1 <input type="radio"/> Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.  2 <input type="radio"/> Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.  3 <input type="radio"/> Ich habe das Interesse an Sex völlig</p>

	<p><b><u>Gruppe P</u></b></p> <p>0 <input type="radio"/> Ich schlafe so gut wie sonst.</p> <p>1 <input type="radio"/> Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.</p> <p>2 <input type="radio"/> Ich wache 1 bis 2 Std. früher auf als sonst und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.</p> <p>3 <input type="radio"/> Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.</p>	<p><b><u>Summenwert:</u></b></p>
--	--	----------------------------------

Abbildung A5: Self-Rating Depression Scale

## Self-Rating Depression Scale SDS

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage nur dasjenige Kästchen mit der am ehesten zutreffenden Häufigkeit an. Beziehen Sie sich dabei ausschließlich auf die **letzten Wochen**.

		selten oder nie	manchmal	oft	meistens oder immer
1	<i>Ich fühle mich bedrückt, schwermütig und traurig</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<i>Morgens fühle ich mich am besten</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<i>Ich weine plötzlich oder mir ist oft nach Weinen zumute</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<i>Ich kann nachts nicht schlafen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<i>Ich esse so viel wie früher</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<i>Sex macht mir noch immer Freude</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<i>Ich merke, daß ich an Gewicht abnehme</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<i>Ich leide an Verstopfung</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<i>Mein Herz schlägt schneller als gewöhnlich</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<i>Ich werde grundlos müde</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<i>Ich kann so klar denken wie immer</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<i>Die Dinge gehen mir so leicht von der Hand wie immer</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	<i>Ich bin unruhig und kann nicht stillhalten</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	<i>Ich sehe voller Hoffnung in die Zukunft</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	<i>Ich bin gereizter als gewöhnlich</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	<i>Mir fällt es leicht, Entscheidungen zu treffen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	<i>Ich glaube, daß ich nützlich bin und daß man mich braucht</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	<i>Mein Leben ist ziemlich ausgefüllt</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>19</b>	<i>Ich habe das Gefühl, daß es für andere besser ist, wenn ich tot wäre</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>20</b>	<i>Ich tue Dinge, die ich früher tat, immer noch gern</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**GS**

Abbildung A6: Fatigue Severity Scale

## Fatigue Severity Scale

Ich finde, dass während der vergangenen Woche folgendes zutrifft:



- |  |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                       |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. Ich bin weniger motiviert, wenn ich erschöpft bin.  | <input type="radio"/> |
| 2. Körperliche Bewegung erschöpft mich.  | <input type="radio"/> |
| 3. Ich erschöpfe rasch.  | <input type="radio"/> |
| 4. Meine Erschöpfung beeinträchtigt meine körperliche Leistungsfähigkeit.                    | <input type="radio"/> |
| 5. Meine Erschöpfung bereitet mir oft Probleme.  | <input type="radio"/> |
| 6. Meine Erschöpfung verhindert längerdauernde körperliche Tätigkeiten.                      | <input type="radio"/> |
| 7. Meine Erschöpfung beeinträchtigt mich, gewisse Pflichten und Verantwortungen zu erfüllen. | <input type="radio"/> |
| 8. Meine Erschöpfung gehört zu den drei Beschwerden, die mich am meisten behindern.          | <input type="radio"/> |
| 9. Meine Erschöpfung beeinträchtigt meine Arbeit, meine Familie oder mein soziales Leben.    | <input type="radio"/> |

Abbildung A7: Modified Fatigue Impact Scale

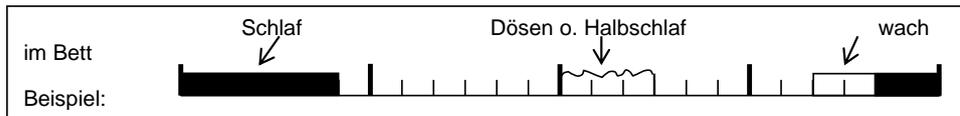
### Fragebogen über Erschöpfung und Müdigkeit (mFIS)

Im Folgenden sehen Sie eine Liste mit Aussagen, welche die Auswirkungen der Erschöpfung auf Ihr Leben beschreiben könnten. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft.

Wie häufig haben folgende Aussagen **aufgrund Ihrer Erschöpfung** während der **letzten Woche** auf Sie zugefallen...?

		nie	selten	etwa die Hälfte der Zeit	häufig	die ganze Zeit über
1	Ich war nicht aufgeweckt und geistig rege.	0	1	2	3	4
2	Ich hatte Schwierigkeiten, meine Aufmerksamkeit längere Zeit auf etwas zu richten.	0	1	2	3	4
3	Ich hatte das Gefühl, nicht klar denken zu können.	0	1	2	3	4
4	Ich war schwerfällig und ungenau.	0	1	2	3	4
5	Ich war vergesslich.	0	1	2	3	4
6	Ich musste meine körperlichen Aktivitäten einschränken.	0	1	2	3	4
7	Es fehlte mir an Möglichkeiten, irgendetwas zu unternehmen, was eine körperliche Anstrengung erfordert hätte.	0	1	2	3	4
8	Es fehlte mir an Motivation, an sozialen Unternehmungen teilzunehmen.	0	1	2	3	4
9	Ich musste die Arbeitslast oder meinen Verantwortungsbereich einschränken.	0	1	2	3	4
10	Ich hatte Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten.	0	1	2	3	4
11	Es fiel mir schwer, Entscheidungen zu treffen.	0	1	2	3	4
12	Es fehlte mir an Motivation, irgendetwas zu unternehmen, wozu Nachdenken erforderlich wäre.	0	1	2	3	4
13	Ich hatte das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.	0	1	2	3	4
14	Ich musste immer wieder Pause machen und mich ausruhen.	0	1	2	3	4
15	Es ist mir schwergefallen, Aufgaben zu Ende zu führen, bei denen ich nachdenken musste.	0	1	2	3	4
16	Es fiel mir schwer, meine Gedanken zu ordnen, wenn ich zu Hause oder am Arbeitsplatz beschäftigt war.	0	1	2	3	4
17	Ich konnte keine anstrengenden Tätigkeiten ausüben.	0	1	2	3	4
18	Mein Denken kam mir verlangsamt vor.	0	1	2	3	4
19	Ich hatte Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren.	0	1	2	3	4
20	Ich musste darauf achten, meine körperlichen Aktivitäten einzuteilen.	0	1	2	3	4
21	Ich musste häufig und für längere Zeit ausruhen.	0	1	2	3	4

Abbildung A8: Schlafprotokoll



Datum:	0:00	6:00	12:00	18:00	24:00	Note (1 – 6):
..... Mo						<input type="checkbox"/>
..... Di						<input type="checkbox"/>
..... Mi						<input type="checkbox"/>
..... Do						<input type="checkbox"/>
..... Fr						<input type="checkbox"/>
..... Sa						<input type="checkbox"/>
..... So						<input type="checkbox"/>
..... Mo						<input type="checkbox"/>
..... Di						<input type="checkbox"/>
..... Mi						<input type="checkbox"/>
..... Do						<input type="checkbox"/>
..... Fr						<input type="checkbox"/>
..... Sa						<input type="checkbox"/>
..... So						<input type="checkbox"/>
..... Mo						<input type="checkbox"/>
..... Di						<input type="checkbox"/>
..... Mi						<input type="checkbox"/>
..... Do						<input type="checkbox"/>
..... Fr						<input type="checkbox"/>
..... Sa						<input type="checkbox"/>
..... So						<input type="checkbox"/>

## 7.2 Tabellen

Tabelle B1: McDonald-Diagnosekriterien bei MS (Köhler et al., 2015; Polman et al., 2011)

<b>Klinische Befunde</b>	<b>Weitere für die Diagnose MS nötige Befunde</b>
Zwei oder mehr Schübe und objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen oder objektiver klinischer Nachweis einer Läsion und ein anamnestisch gesicherter Schub	Keine
Zwei oder mehr Schübe und objektiver klinischer Nachweis einer Läsion	Räumliche Dissemination, belegt durch MRT oder im weiteren Verlauf klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft.
Ein Schub und objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	Zeitliche Dissemination, belegt durch MRT oder zweiter klinischer Schub
Ein Schub und objektiver klinischer Nachweis einer Läsion (CIS)	Räumliche und zeitliche Dissemination, belegt durch MRT oder zweiter klinischer Schub
Schleichend progrediente neurologische Ausfälle, welche die Diagnose MS (PPMS) vermuten lassen	Nachweis progredienter Krankheitszeichen über 1 Jahr (retro- oder prospektiv) und 2 von 3 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Räumliche Dissemination belegt durch mind. 1 T2 Läsion in mind. Einer Gehirnregion (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell) oder</li> <li>- 2 oder mehr Läsionen im Rückenmark oder</li> <li>- MS-typische Liquorveränderungen (OKB und/oder IgG-Index erhöht)</li> </ul>

Tabelle B2: Zuordnung nationaler Bildungsabschlüsse des Mikrozensus zur ISCED 97 (Hirsland, 2007)

	<b>ISCED-Level</b>	<b>Bildungsabschlüsse</b>
<b>L O W</b>	Primary Education (ISCED 1)	Ohne allgemeinen Schulabschluß; ohne beruflichen Abschluß
	Lower Secondary Education (ISCED 2)	1 Hauptschul-/Realschulabschluß/POS; ohne beruflichen Abschluß 2 Hauptschul-/Realschulabschluß/POS; Anlernausbildung, Berufliches Praktikum 3 Hauptschul-/Realschulabschluß/POS; Berufsvorbereitungsjahr 4 Ohne Hauptschulabschluß; Anlernausbildung; Berufliches Praktikum 5 Ohne Hauptschulabschluß; Berufsvorbereitungsjahr
<b>M E D I U M</b>	Upper Secondary Education general (ISCED 3A)	Fachhochschulreife/Hochschulreife; ohne beruflichen Abschluß
	Upper Secondary Education vocational (ISCED 3B)	1 Abschluß einer Lehrausbildung 2 Berufsqualifizierender Abschluß an Berufsfachschulen/ Kollegschen, Abschluß einer einjährigen Schule des Gesundheitswesens
	Post-Secondary Non Tertiary Education general ISCED 4A	1 Fachhochschulreife/Hochschulreife und Abschluß einer Lehrausbildung 2 Fachhochschulreife/Hochschulreife und Berufsqualifizierender Abschluß an Berufsfachschulen/Kollegschen, Abschluß einer einjährigen Schule des Gesundheitswesens
<b>H I G H</b>	First Stage of Tertiary Education ISCED 5B	1 Meister-/Technikerausbildung oder gleichwertiger Fachschulabschluß, Abschluß einer 2- oder 3jährigen Schule des Gesundheitswesens, Abschluß einer Fachakademie oder einer Berufsakademie, 2 Abschluß einer Verwaltungsfachhochschule 3 Abschluß der Fachschule der ehemaligen DDR
	First Stage of Tertiary Education ISCED 5A	1 Fachhochschulabschluß (auch Ingenieurschulabschluß, Bachelor-/Masterabschluss an Fachhochschulen, ohne Abschluß einer Verwaltungsfachhochschule) 2 Hochschulabschluß (Diplom (U) und entsprechende Abschlussprüfungen, Künstlerischer Abschluss, Bachelor-/Masterabschluss an Universitäten, Lehramtsprüfung)
	Second Stage of Tertiary Education (Research Qualification) ISCED 6	Promotion
	ISCED 9	Keine Angabe

Tabelle B3: Übersicht über die Untertests des WTS (Schuhfried GmbH)

<b>ausgewertete Variable</b>	<b>Test</b>	<b>Testart</b>
allgemeinen Intelligenz (schlussfolgernden Denken)	Adaptiver Matrizen-test	Spezielle Intelligenztests
Beobachtungsfähigkeit und Überblicksgewinnung	Adaptiver Tachioskopischer Verkehrsauffassungs-test	Spezielle Leistungstests
Aufmerksamkeit und Konzentration	Cognitrone	Spezielle Leistungstests
reaktive Belastbarkeit und Reaktionsfähigkeit	Determinationstest	Spezielle Leistungstests
Verantwortungsbewusstsein, Selbstkontrolle, psychische Stabilität, Spannungsbedürfnis/ Abenteuerlust	Inventar verkehrsrelevanter Persönlichkeitseigen- schaften	Spezielle Persönlichkeitsverfahren
Visuelle Orientierungsleistung	Linienverfolgungstest	Spezielle Leistungstests
Gesichtsfeld, Trackingabweichung (Maß für geteilte Aufmerksamkeit)	PP-R: Periphere Wahrnehmung	Spezielle Leistungstests
Motorische Geschwindigkeit, Reaktionszeit	Reaktionstest	Spezielle Leistungstests
Risikobereitschaft in Verkehrssituationen	Wiener Risikobereitschaftstest Verkehr	Objektive Persönlichkeitstests

## 8 Literaturverzeichnis

- Agnew, H. W., Webb, W. B. and Williams, R. L. (1966) 'The first night effect: an eeg study of sleep', *Psychophysiology*, vol. 2, no. 3, pp. 263–266.
- Agrell, B. and Dehlin, O. (1989) 'Comparison of six depression rating scales in geriatric stroke patients', *Stroke*, vol. 20, no. 9, pp. 1190–1194.
- Aldughmi, M., Huisinga, J., Lynch, S. G. and Siengsukon, C. F. (2016) 'The relationship between fatigability and sleep quality in people with multiple sclerosis', *Mult Scler J Exp Transl Clin*, vol. 2, 1-9.
- Al-Dughmi, M. and Siengsukon, C. F. (2016) 'The relationship between sleep quality and perceived fatigue measured using the Neurological Fatigue Index in people with Multiple Sclerosis', *Neurol Res*, vol. 38, no. 11, pp. 943–949.
- Almohmeed, Y. H., Avenell, A., Aucott, L. and Vickers, M. A. (2013) 'Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis', *PloS one*, vol. 8, no. 4, e61110.
- American Academy of Sleep Medicine (2003) 'Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002', *Sleep*, vol. 26, no. 3, pp. 337–341.
- American Academy of Sleep Medicine (2004) 'The international classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual' [Online]. Available at <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf>.
- American Academy of Sleep Medicine (2007) 'Practice Parameters for the Use of Actigraphy in the Assessment of Sleep and Sleep Disorders: An Update for 2007', *Sleep*, vol. 30, no. 4, pp. 519–529.
- American Psychiatric Association, ed. (1994) *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fourth Edition*, JAMA.
- American Sleep Disorders Association (1995) 'Practice Parameters for the Use of Actigraphy in the Clinical Assessment of Sleep Disorders', *Sleep*, vol. 18, no. 4, pp. 285–287.
- Amtmann, D., Bamer, A. M., Noonan, V., Lang, N., Kim, J. and Cook, K. F. (2012) 'Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis', *Rehabil Psychol*, vol. 57, no. 2, pp. 159–166.
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W. and Pollak, C. (2003) 'The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms.', *Sleep*, vol. 26, no. 3, pp. 342–392.
- Arora, T., Omar, O. M. and Taheri, S. (2016) 'Assessment for the possibility of a first night effect for wrist actigraphy in adolescents', *BMJ open*, vol. 6, no. 10, 1-6.
- Ascherio, A. and Munger, K. L. (2016) 'Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update', *Semin Neurol*, vol. 36, no. 2, pp. 103–114.
- Attarian, H., Applebee, G., Applebee, A., Wang, B., Clark, M., McCormick, B., Salzman, E. and Schuman, C. (2011) 'Effect of eszopiclone on sleep disturbances and daytime fatigue in multiple sclerosis patients', *Int J MS Care*, vol. 13, no. 2, pp. 84–90.

- Attarian, H. P., Brown, K. M., Duntley, S. P., Carter, J. D. and Cross, A. H. (2004) 'The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis', *Arch Neurol*, vol. 61, no. 4, pp. 525–528.
- Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K., Janardhan, V., Dubey, N. and Kinkel, P. R. (2000) 'Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability', *Mult Scler*, vol. 6, no. 3, pp. 181–185.
- Bamer, A. M., Johnson, K. L., Amtmann, D. and Kraft, G. H. (2008) 'Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 14, no. 8, pp. 1127–1130.
- Beck, A. T., Steer, R. and Carbin, M. (1988) 'Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation', *Clin Psychol Rev*, vol. 8, no. 1, pp. 77–100.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Medelson, M. and et al (1961) 'An Inventory for Measuring Depression', *Arch Gen Psychiatry*, vol. 4, no. 6, pp. 561–571.
- Biggs, J. T., Wylie, L. T. and Ziegler, V. E. (1978) 'Validity of the Zung Self-rating Depression Scale', *Br J Psychiatry*, vol. 132, pp. 381–385.
- Bøe Lunde, H. M., Aae, T. F., Indrevåg, W., Aarseth, J., Bjorvatn, B., Myhr, K.-M. and Bø, L. (2012) 'Poor sleep in patients with multiple sclerosis', *PLoS one*, vol. 7, no. 11, 1-5.
- Bonferroni, C. E. (1936) 'Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità', *Pubblicazioni del R Istituto Superiore di Scienze Economiche e Commerciali di Firenze*, no. 8, pp. 3–62.
- Braga, D. M., Prado, G. F. d., Bichueti, D. B. and Oliveira, E. M. L. d. (2016) 'Positive correlation between functional disability, excessive daytime sleepiness, and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis', *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 74, no. 6, pp. 433–438.
- Braley, T. J. and Boudreau, E. A. (2016) 'Sleep Disorders in Multiple Sclerosis', *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 16, no. 5, p. 50.
- Braley, T. J., Segal, B. M. and Chervin, R. D. (2014) 'Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis', *J Clin Sleep Med*, vol. 10, no. 2, pp. 155–162.
- Brass, S. D., Li, C.-S. and Auerbach, S. (2014) 'The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis', *J Clin Sleep Med*, vol. 10, no. 9, pp. 1025–1031.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, SR and Kupfer, D. J. (1989) 'The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research', *Psychiatry Res*, vol. 28, no. 2, pp. 193–213.
- Cameron, M. H., Peterson, V., Boudreau, E. A., Downs, A., Lovera, J., Kim, E., McMillan, G. P., Turner, A. P., Haselkorn, J. K. and Bourdette, D. (2014) 'Fatigue is associated with poor sleep in people with multiple sclerosis and cognitive impairment', *Mult Scler Int*, vol. 2014, p. 872732.
- CamNtech Ltd (2018) *MotionWatch 8* [Online]. Available at <https://www.camntech.com/products/motionwatch/motionwatch-8-overview> (Accessed 15 March 2018).
- Chervin, R. D. (2000) 'Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea', *Chest*, vol. 118, no. 2, pp. 372–379.

- Clark, C. M., Fleming, J. A., Li, D., Oger, J., Klonoff, H. and Paty, D. (1992) 'Sleep Disturbance, Depression, and Lesion Site in Patients With Multiple Sclerosis', *Arch Neurol*, vol. 49, no. 6, pp. 641–643.
- Collegium Internationale Psychiatriae Sclarum, ed. (2015) *Internationale Skalen für Psychiatrie*, 6th edn, Göttingen, Beltz Test GmbH.
- Demyttenaere, K. and Fruyt, J. de (2003) 'Getting what you ask for: On the selectivity of depression rating scales', *Psychother Psychosom*, vol. 72, no. 2, pp. 61–70.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) 'Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose', *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- Di Xiao, Ye, X., Zhang, N., Ou, M., Guo, C., Zhang, B., Liu, Y., Wang, M., Yang, G. and Jing, C. (2015) 'A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1\*1501 on risk of multiple sclerosis', *Sci Rep*, vol. 5, pp. 1–7.
- Ebers, G. C., Bulman, D. E., Sadovnick, A. D., Paty, D. W., Warren, S., Hader, W., Murray, T. J., Seland, T. P., Duquette, P., Grey, T., Nelson, R., Nicolle, M. and Brunet, D. (1986) 'A Population-Based Study of Multiple Sclerosis in Twins', *N Engl J Med*, vol. 315, no. 26, pp. 1638–1642.
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.-F., Audet, B. and Moore, C. (2014) 'The link between multiple sclerosis and depression', *Nat Rev Neurol*, vol. 10, no. 9, pp. 507–517.
- Feinstein, A., O'Connor, P., Gray, T. and Feinstein, K. (1999) 'The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 5, no. 5, pp. 323–326.
- Fietze, I. and Diefenbach, K. (2003) 'Healthy sleepers are rare: Problems and success rates in establishing a control group for sleep studies', *Neuropsychopharmacology*, vol. 28, no. 3, pp. 558–561.
- Fischer, A., Fischer, M., Nicholls, R. A., Lau, S., Poettgen, J., Patas, K., Heesen, C. and Gold, S. M. (2015) 'Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires', *Brain Behav*, vol. 5, no. 9.
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J. and Murray, T. J. (1994) 'The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis', *Can J Neurol Sci*, vol. 21, no. 1, pp. 9–14.
- Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J. and Schleich, W. F. (1994) 'Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale', *Clin Infect Dis*, 1994, pp. 79–83.
- Flachenecker, P., Kumpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C. and Toyka, K. V. (2002) 'Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters', *Mult Scler*, vol. 8, no. 6, pp. 523–526.
- Flachenecker, P. and Zettel, U. K. (2015a) 'Epidemiologie', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 11–17.
- Flachenecker, P. and Zettel, U. K. (2015b) 'Krankheitsverlauf und Prognose', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 63–73.

- Friese, M. A. and Fugger, L. (2009) 'Pathogenic CD8(+) T cells in multiple sclerosis', *Ann Neurol*, vol. 66, no. 2, pp. 132–141.
- Garcia, A. N. and Salloum, I. M. (2015) 'Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review', *Am J Addict*, vol. 24, no. 7, pp. 590–598.
- Gelbe Liste (2018) *MS-Leitlinie: News aus der aktualisierten Version* [Online]. Available at <https://www.gelbe-liste.de/kongresse/dgn-kongress-2018/multiple-sklerose-aktualisierung-leitlinie> (Accessed 11 August 2019).
- Hardt, C. and Hoffmann, F. A. (2015) 'Genetik und Umweltfaktoren', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 19–30.
- Harkiolaki, M., Holmes, S. L., Svendsen, P., Gregersen, J. W., Jensen, L. T., McMahon, R., Friese, M. A., van Boxel, G., Etzensperger, R., Tzartos, J. S., Kranc, K., Sainsbury, S., Harlos, K., Mellins, E. D., Palace, J., Esiri, M. M., van der Merwe, P. Anton, Jones, E. Y. and Fugger, L. (2009) 'T cell-mediated autoimmune disease due to low-affinity crossreactivity to common microbial peptides', *Immunity*, vol. 30, no. 3, pp. 348–357.
- Hedström, A. K., Bäärnhielm, M., Olsson, T. and Alfredsson, L. (2009) 'Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis', *Neurology*, vol. 73, no. 9, pp. 696–701.
- Hedström, A. K., Sundqvist, E., Bäärnhielm, M., Nordin, N., Hillert, J., Kockum, I., Olsson, T. and Alfredsson, L. (2011) 'Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis', *Brain*, vol. 134, Pt 3, pp. 653–664.
- Hirseland, K. (2007) *Zuordnung nationaler Bildungsabschlüsse des Mikrozensus zur ISCED 97* [Online]. Available at [http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Downloads/Infothek/Integrationskurse/Kurstraeger/Durchfuehrung/200\\_uebersicht-der-nationalen-bildungsabschluesse\\_pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Downloads/Infothek/Integrationskurse/Kurstraeger/Durchfuehrung/200_uebersicht-der-nationalen-bildungsabschluesse_pdf.pdf?__blob=publicationFile) (Accessed 27 February 2016).
- Höer, A., Schiffhorst, G., Zimmermann, A., Fischaleck, J., Gehrman, L., Ahrens, H., Carl, G., Sigel, K.-O., Osowski, U., Klein, M. and Bleß, H.-H. (2014) 'Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system', *BMC Health Serv Res*, vol. 14, p. 381.
- Hoffmann, F. A. and Block, A. (2015) 'Symptomatische Therapie', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 217–265.
- Hyde, M., O'Driscoll, D. M., Binette, S., Galang, C., Tan, S. K., Verginis, N., Davey, M. J. and Horne, R. S. C. (2007) 'Validation of actigraphy for determining sleep and wake in children with sleep disordered breathing', *J Sleep Res*, vol. 16, no. 2, pp. 213–216.
- Johns, M. W. (1991) 'A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale', *Sleep*, vol. 14, no. 6, pp. 540–545.
- Kaya Aygünoğlu, S., Çelebi, A., Vardar, N. and Gürsoy, E. (2015) 'Correlation of Fatigue with Depression, Disability Level and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis', *Noro Psikiyatrs Ars*, vol. 52, no. 3, pp. 247–251.

- Kaynak, H., Altıntaş, A., Kaynak, D., Uyanik, O., Saip, S., Ağaoğlu, J., Onder, G. and Siva, A. (2006) 'Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis', *Eur J Neurol*, vol. 13, no. 12, pp. 1333–1339.
- Koch, M., Uyttenboogaart, M., van Harten, A., Heerings, M. and Keyser, J. de (2008) 'Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 14, no. 6, pp. 815–822.
- Koch, M. W., Patten, S., Berzins, S., Zhornitsky, S., Greenfield, J., Wall, W. and Metz, L. M. (2015) 'Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study', *Mult Scler*, vol. 21, no. 1, pp. 76–82.
- Köhler, W. and Hoffmann, F. A. (2015) 'Klinik', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 55–62.
- Köhler, W., Hoffmann, F. A., Schmidt, R. M. and Littig, E. (2015) 'Differenzialdiagnose, Sonderformen und Diagnosesicherung', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 85–114.
- Kolmogorov, A.N. (1933) 'Sulla determinazione empirica di una legge di distribuzione', *Giornale dell'Istituto Italiano degli Attuari*, vol. 4, pp. 83–91.
- Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'hooghe, M. B. and Ilsbrouckx, S. (2008) 'Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature', *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 22, no. 1, pp. 91–100.
- Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'Hooghe, B. D., Duquet, W., Duportail, M. and Ketelaer, P. (2003) 'Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch modified fatigue impact scale', *Acta Neurol Belg*, vol. 103, no. 4, pp. 185–191.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (2016) *Über MS: Verlaufsformen* [Online]. Available at [https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2010/06/kknms\\_ms-verlaufsformen.jpg](https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2010/06/kknms_ms-verlaufsformen.jpg) (Accessed 5 January 2019).
- Kroencke, D. C., Lynch, S. G. and Denney, D. R. (2000) 'Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern', *Mult Scler*, vol. 6, no. 2, pp. 131–136.
- Krumbholz, M. and Meinl, E. (2015) 'Immunpathogenese', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 39–52.
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., Scheinberg and LC (1989) 'The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus', *Arch Neurol*, vol. 46, no. 10, pp. 435–437.
- Krupp, L. B., Coyle, P. K., Doscher, C., Miller, A., Cross, A. H., Jandorf, L., Halper, J., Johnson, B., Morgante, L. and Grimson, R. (1995) 'Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo', *Neurology*, vol. 45, no. 11, pp. 1956–1961.
- Kruskal, W. H. and Wallis, W. A. (1952) 'Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis', *J Am Stat Assoc*, vol. 47, no. 260, p. 583.

- Kümpfel, T., Schwan, M., Pollmächer, T., Yassouridis, A., Uhr, M., Trenkwalder, C. and Weber, F. (2007) 'Time of interferon-beta 1a injection and duration of treatment affect clinical side effects and acute changes of plasma hormone and cytokine levels in multiple sclerosis patients', *Mult Scler*, vol. 13, no. 9, pp. 1138–1145.
- Kurtzke, J. F. (1983) 'Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)', *Neurology*, vol. 33, no. 11, pp. 1444–1452.
- Kushida, C. A., Chang, A., Gadkary, C., Guilleminault, C., Carrillo, O. and Dement, W. C. (2001) 'Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients', *Sleep Med*, vol. 2, no. 5, pp. 389–396.
- Larson, R. D. (2013) 'Psychometric properties of the modified fatigue impact scale', *Int J MS Care*, vol. 15, no. 1, pp. 15–20.
- Le Bon, O., Staner, L., Hoffmann, G., Dramaix, M., San Sebastian, I., Murphy, J. R., Kentos, M., Pelc, I. and Linkowski, P. (2001) 'The first-night effect may last more than one night', *J Psychiatr Res*, vol. 35, no. 3, pp. 165–172.
- Leonavicius, R. and Adomaitiene, V. (2014) 'Features of sleep disturbances in multiple sclerosis patients', *Psychiatr Danub*, vol. 26, no. 3, pp. 249–255.
- Lichstein, K. L., Stone, K. C., Donaldson, J., Nau, S. D., Soeffing, J. P., Murray, D., Lester, K. W. and Aguillard, R. N. (2006) 'Actigraphy Validation with Insomnia', *Sleep*, vol. 29, no. 2, pp. 232–239.
- Lobentanz, I. S., Asenbaum, S., Vass, K., Sauter, C., Klosch, G., Kollegger, H., Kristoferitsch, W. and Zeitlhofer, J. (2004) 'Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality', *Acta Neurol Scand*, vol. 110, no. 1, pp. 6–13.
- Lublin, F. D. and Reingold, S. C. (1996) 'Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey', *Neurology*, vol. 46, no. 4, pp. 907–911.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., Lincoln, J. A., Lubetzki, C., Miller, A. E., Montalban, X., O'Connor, P. W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R. A., Sormani, M. P., Stüve, O., Waubant, E. and Polman, C. H. (2014) 'Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions', *Neurology*, vol. 83, no. 3, pp. 278–286.
- Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E.-M., Schwab-Malek, S. and Weissert, R. (2016) 'Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis', *Front Neurol*, vol. 7, p. 46.
- Mann, H. B. and Whitney (1947) 'On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other', *Ann Math Statist*, vol. 18, no. 1, pp. 50–60.
- Manocchia, M., Keller, S. and Ware, J. E. (2001) 'Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill', *Qual Life Res*, vol. 10, no. 4, pp. 331–345.
- Marrie, R. A., Horwitz, R., Cutter, G. and Tyry, T. (2012) 'Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS', *Acta Neurol Scand*, vol. 125, no. 3, pp. 180–186.

- Melamud, L., Golan, D., Luboshitzky, R., Lavi, I. and Miller, A. (2012) 'Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis', *J Neurol Sci*, vol. 314, 1-2, pp. 37–40.
- Mendozzi, L., Tronci, F., Garegnani, M. and Pugnetti, L. (2010) 'Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study', *Mult Scler*, vol. 16, no. 2, pp. 238–247.
- Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M. and Suissa, S. (2007) 'Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children', *Brain*, vol. 130, Pt 10, pp. 2589–2595.
- Mohr, D. C., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E., Bostrom, A. and Epstein, L. (2001) 'Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis', *J Consult Clin Psychol*, vol. 69, no. 6, pp. 942–949.
- Mohr, D. C., Hart, S. L. and Goldberg, A. (2003) 'Effects of Treatment for Depression on Fatigue in Multiple Sclerosis', *Psychosom Med*, vol. 65, no. 4, pp. 542–547.
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., Pilling, S., Selmaj, K., Siva, A., Sorensen, P. S., Sormani, M. P., Thalheim, C., Wiendl, H. and Zipp, F. (2018) 'ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 24, no. 2, pp. 96–120.
- Multiple Sclerosis International Federation (2013) *Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around The World* [Online]. Available at <https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwiXkcG8mKLKAhXFPhQKHetNDkiQFgg3MAI&url=http%3A%2F%2Fwww.msif.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F09%2FAtlas-of-MS.pdf&usg=AFQjCNEbxkeocGyn-Ej-sC6PsOfwMBrqCA&bvm=bv.111396085,d.ZWU&cad=rja>.
- Multiple Sclerosis International Federation (2015) *Epidemiology of MS* [Online]. Available at <http://www.msif.org/research/epidemiology-of-ms/> (Accessed 11 January 2016).
- Murray, T. J. (2009) 'The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries', *J Neurol Sci*, vol. 277, pp. 3–8.
- Nagaraj, K., Taly, A. B., Gupta, A., Prasad, C. and Christopher, R. (2013) 'Depression and sleep disturbances in patients with multiple sclerosis and correlation with associated fatigue', *J Neurosci Rural Pract*, vol. 4, no. 4, pp. 387–391.
- Paquet, J., Kawinska, A. and Carrier, J. (2007) 'Wake Detection Capacity of Actigraphy During Sleep', *Sleep*, vol. 30, no. 10, pp. 1362–1369.
- Patrick, E., Christodoulou, C. and Krupp, L. B. (2009) 'Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 15, no. 2, pp. 258–261.
- Penzel, T., Hajak, G., Hoffmann, R. M., Lund, R., Podszus, T., Pollmächer, T., Schäfer, T., Schulz, H., Sonnenschein, W. and Spieweg, I. (1993) 'Empfehlungen zur

- Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor', *Klinische Neurophysiologie*, vol. 24, no. 2, pp. 65–70.
- Pokryszko-Dragan, A., Bilińska, M., Gruszka, E., Biel, Ł., Kamińska, K. and Konieczna, K. (2013) 'Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis', *Neurol Sci*, vol. 34, no. 8, pp. 1291–1296.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B. and Wolinsky, J. S. (2011) 'Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria', *Ann Neurol*, vol. 69, no. 2, pp. 292–302.
- Popp, R. F. J., Fierlbeck, A. K., Knüttel, H., König, N., Rupperecht, R., Weissert, R. and Wetter, T. C. (2017) 'Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool', *Sleep Med Rev*, vol. 32, pp. 95–108.
- Ramagopalan, S. V., Maugeri, N. J., Handunnetthi, L., Lincoln, M. R., Orton, S.-M., Dyment, D. A., Deluca, G. C., Herrera, B. M., Chao, M. J., Sadovnick, A. D., Ebers, G. C. and Knight, J. C. (2009) 'Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D', *PLoS Genet*, vol. 5, no. 2, e1000369.
- Reid, K. and Dawson, D. (1999) 'Correlation between wrist activity monitor and electrophysiological measures of sleep in a simulated shiftwork environment for younger and older subjects', *Sleep*, vol. 22, no. 3, pp. 378–385.
- Reske, D., Pukrop, R., Scheinig, K., Haupt, W. F. and Petereit, H.-F. (2006) 'Messbarkeit von Fatigue bei multipler Sklerose mithilfe standardisierter Methoden im deutschsprachigen Raum', *Fortschr Neurol Psychiatr*, vol. 74, no. 9, pp. 497–502.
- Riedhammer, C. and Weissert, R. (2015) 'Antigen Presentation, Autoantigens, and Immune Regulation in Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases', *Front Immunol*, vol. 6, p. 322.
- Robertson, N. P., Fraser, M., Deans, J., Clayton, D., Walker, N. and Compston, D. A. S. (1996) 'Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis', *Brain*, vol. 119, no. 2, pp. 449–455.
- Rodenbeck, A. and Hajak, G. (2010) 'Das Schichtarbeitersyndrom', *Somnologie*, vol. 14, no. 2, pp. 105–110.
- Sadeh, A. (2011) 'The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update', *Sleep Med Rev*, vol. 15, no. 4, pp. 259–267.
- Sadeh, A. and Acebo, C. (2002) 'The role of actigraphy in sleep medicine', *Sleep Med Rev*, vol. 6, no. 2, pp. 113–124.
- Sadeh, A., Hauri, P., Kripke, D. and Lavie, P. (1995) 'The Role of Actigraphy in the Evaluation of Sleep Disorders', *Sleep*, vol. 18, no. 4, pp. 288–302.
- Sadovnick, A. D., Eisen, K., Ebers, G. C. and Paty, D. W. (1991) 'Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics', *Neurology*, vol. 41, no. 8, pp. 1193–1196.
- Sauter, C., Popp, R., Danker-Hopfe, H., Büttner, A., Wilhelm, B., Binder, R., Böhning, W. and Weeß, H.-G. (2007) 'Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale', *Somnologie*, vol. 11, no. 4, pp. 272–278.

- Schmidt, R. M. (2015) 'Geschichte der multiplen Sklerose', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 3–10.
- Schreurs, K. M.G., Ridder, D. T.D. de and Bensing, J. M. (2002) 'Fatigue in multiple sclerosis: Reciprocal relationships with physical disabilities and depression', *J Psychosom Res*, vol. 53, no. 3, pp. 775–781.
- Schuhfried GmbH *Fahreignungsdiagnostik mit verkehrspsychologisch validierten Tests: Mit dem Wiener Testsystem VERKEHR über die Zulassung eines Kraftfahrers im Straßenverkehr entscheiden* [Online]. Available at <https://www.schuhfried.at/wts/verkehr/> (Accessed 13 November 2018).
- Shafer, A. B. (2006) 'Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung', *J Clin Psychol*, vol. 62, no. 1, pp. 123–146.
- Shen, J., Barbera, J. and Shapiro, C. M. (2006) 'Distinguishing sleepiness and fatigue: Focus on definition and measurement', *Sleep Med Rev*, vol. 10, no. 1, pp. 63–76.
- Siegert, R. J. and Abernethy, D. A. (2005) 'Depression in multiple sclerosis: A review', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, no. 4, pp. 469–475.
- Sivertsen, B., Omvik, S., Havik, O. E., Pallesen, S., Bjorvatn, B., Nielsen, G. H., Straume, S. and Nordhus, I. H. (2006) 'A Comparison of Actigraphy and Polysomnography in Older Adults Treated for Chronic Primary Insomnia', *Sleep*, vol. 29, no. 10, pp. 1353–1358.
- Smirnov, N. V. (1939) 'On the Estimation of the Discrepancy Between Empirical Curves of Distribution for Two Independent Samples', *Bulletin Mathématique de L'Université de Moscow*, vol. 2, no. 2, pp. 3–11.
- Souza, L. de, Benedito-Silva, A. A., Pires, M. L. N., Poyares, D., Tufik, S. and Calil, H. M. (2003) 'Further Validation of Actigraphy for Sleep Studies', *Sleep*, vol. 26, no. 1, pp. 81–85.
- Spearman, C. (1904) 'The Proof and Measurement of Association between Two Things', *Am J Psychol*, vol. 15, no. 1, p. 72.
- Spijker, J., Graaf, R. de, Bijl, R., Beekman, A., Ormel, J. and Nolen, W. (2002) 'Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)', *Br J Psychiatry*, vol. 181, no. 3, pp. 208–213.
- Stadelmann-Nessler, C. and Brück, W. (2015) 'Pathologie und Pathophysiologie', in Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H. and Köhler, W. (eds) *Multiple Sklerose*, 6th edn, München, Elsevier, Urban & Fischer, pp. 31–37.
- Stanton, B. R., Barnes, F. and Silber, E. (2006) 'Sleep and fatigue in multiple sclerosis', *Mult Scler*, vol. 12, no. 4, pp. 481–486.
- Stenager, E., Knudsen, L. and Jensen, K. (1991) 'Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis', *Acta Neurol Scand*, vol. 84, no. 3, pp. 197–200.
- Strober, L. B. and Arnett, P. A. (2015) 'Depression in multiple sclerosis: The utility of common self-report instruments and development of a disease-specific measure', *J Clin Exp Neuropsychol*, vol. 37, no. 7, pp. 722–732.

- Swanton, J. K., Fernando, K., Dalton, C. M., Miszkiet, K. A., Thompson, A. J., Plant, G. T. and Miller, D. H. (2006) 'Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, no. 7, pp. 830–833.
- Szymanski, J. S. (1918) 'Aktivität und Ruhe bei Tieren und Menschen', *Zeitschrift fuer allgemeine Physiologie*, vol. 18, pp. 105–162.
- Talley, C. (2004) 'The history of the (re)naming of multiple sclerosis', *J Hist Neurosci*, vol. 13, no. 4, p. 351.
- Tellez, N., Rio, J., Tintore, M., Nos, C., Galan, I. and Montalban, X. (2005) 'Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS?', *Mult Scler*, vol. 11, no. 2, pp. 198–202.
- Thompson, A. (1997) 'Primary progressive multiple sclerosis', *Brain*, vol. 120, no. 6, pp. 1085–1096.
- Tonetti, L., Pasquini, F., Fabbri, M., Belluzzi, M. and Natale, V. (2008) 'Comparison of two different actigraphs with polysomnography in healthy young subjects', *Chronobiol Int*, vol. 25, no. 1, pp. 145–153.
- Tryon, W. W. (2004) 'Issues of validity in actigraphic sleep assessment', *Sleep*, vol. 27, no. 1, pp. 158–165.
- van Someren, E. J. W. (2007) 'Improving actigraphic sleep estimates in insomnia and dementia: how many nights?', *J Sleep Res*, vol. 16, no. 3, pp. 269–275.
- Veauthier, C., Gaede, G., Radbruch, H., Wernecke, K.-D. and Paul, F. (2016) 'Poor Sleep in Multiple Sclerosis Correlates with Beck Depression Inventory Values, but Not with Polysomnographic Data', *Sleep Disord*, pp. 1–5.
- Veauthier, C. and Paul, F. (2016) 'Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose: Ein Behandlungsalgorithmus', *Nervenarzt*, vol. 87, no. 12, pp. 1310–1321.
- Vitkova, M., Gdovinova, Z., Rosenberger, J., Szilasiova, J., Nagyová, I., Mikula, P., Krokavcova, M., Groothoff, J. W. and van Dijk, J. P. (2014) 'Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration', *Disabil Health J*, vol. 7, no. 4, pp. 466–471.
- Weiland, T. J., Jelinek, G. A., Marck, C. H., Hadgkiss, E. J., van der Meer, D. M., Pereira, N. G. and Taylor, K. L. (2015) 'Clinically significant fatigue: prevalence and associated factors in an international sample of adults with multiple sclerosis recruited via the internet', *PloS one*, vol. 10, no. 2, 1-18.
- Weinsshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P. A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. and Ebers, G. C. (1989) 'The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study', *Brain*, vol. 112, no. 1, pp. 133–146.
- Weissert, R. (2013) 'The immune pathogenesis of multiple sclerosis', *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 8, no. 4, pp. 857–866.
- Wichniak, A., Skowerska, A., Chojnacka-Wójtowicz, J., Taflński, T., Wierzbicka, A., Jernajczyk, W. and Jarema, M. (2011) 'Actigraphic monitoring of activity and rest in schizophrenic patients treated with olanzapine or risperidone', *J Psychiatr Res*, vol. 45, no. 10, pp. 1381–1386.
- Wichniak, A., Wierzbicka, A. and Jernajczyk, W. (2011) 'Patients with insomnia and subthreshold depression show marked worsening of insomnia after discontinuation of

sleep promoting medication', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 35, no. 7, pp. 1671–1676.

Wilcoxon, F. (1945) 'Individual Comparisons by Ranking Methods', *Biometrics Bulletin*, vol. 1, no. 6, p. 80.

World Health Organization (1993) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research* [Online], Geneva, World Health Organization. Available at <http://site.ebrary.com/lib/academiccompletitles/home.action>.

World Health Organization (2008) *Atlas: Multiple sclerosis resources in the world, 2008* [Online], Geneva Switzerland, World Health Organization. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43968/1/9789241563758\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43968/1/9789241563758_eng.pdf) (Accessed 22 September 2017).

Ziemssen, T. (2009) 'Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue', *J Neurol Sci*, vol. 277, pp. 37–41.

Zung, W. W. (1965) 'A Self-Rating Depression Scale', *Arch Gen Psychiatry*, vol. 12, no. 1, p. 63.

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Weißert für seine unermüdliche wissenschaftliche und methodische Unterstützung und seine hervorragende Betreuung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Prof. Dr. Thomas-Christian Wetter und Dr. Roland Popp, die diese Arbeit erst möglich machten und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt haben.

Ebenfalls möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern, Günter und Hedwig Mertel, die mir mein Studium durch ihre ständige Stärkung, Motivation und Unterstützung ermöglicht haben, herzlich danken.

Besonderer Dank und die Widmung dieser Arbeit gilt meiner kleinen Familie: meinem Mann, Stephan May, der mich uneingeschränkt, liebevoll und vielseitig während meines Studiums und dem Prozess der Dissertation unterstützte sowie unserem Sohn, Jonas May, der unser Leben in einer Art und Weise bereichert, wie ich es mir schöner nicht hätte vorstellen können.