

Antrags- Nr. der EK-Freiburg 224/13
Titel: WAKE-UP Pilotstudie „Mentales Training für MS-Patienten mit Fatigue“
Projektleitung: G. Schluh, Prof. Dr. Sebastian Rauer

Wir berichten über das Ergebnis der in unserer Abteilung durchgeführten Pilotstudie.

60-90% alle Patienten mit Multipler Sklerose (MS) leiden unter pathologischer Erschöpfung, Kraftverlust und eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit. Chronische Erschöpfung gehört mit >50% zu den Frühsymptomen einer MS, auch ein Schub kann mit verstärkter Müdigkeit einhergehen (s. Hufschmidt 2013). Fatigue kann die Arbeitsfähigkeit bzw. Teilhabe am Arbeitsleben drastisch einschränken. Der Krankheitsbeginn ist zumeist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, daher gehört MS zu den neurologischen Erkrankungen, die am häufigsten zu Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung führen (Stuke 2009). Fatigue tritt auch bei anderen neurologischen Krankheiten wie z.B. Parkinson (30-60%), Schlaganfall (36-77%) oder SHT (45-73%) auf, vgl. Kluger 2013.

Bislang gibt es noch keine etablierte medikamentöse Behandlung. Die Forschungsgruppe um Dr. Grossmann (Neurology 75, 2010 pg. 1141-1149) hat eine randomisiert-kontrollierte Studie mit 150 MS-Patienten durchgeführt, bei der ca. 70 Patienten zusätzlich zur normalen Behandlung an einem Mindfulness-based stress reduction (MBSR) Training in der Gruppe teilnahm, während weitere 70 Patienten „nur“ die normale medizinische Behandlung bekam. Hierbei zeigte sich, dass die Lebensqualität durch das Training signifikant verbessert werden konnte.

Anknüpfend an die zitierten Ergebnisse haben wir an der Neurologischen Universitätsklinik eine Pilotstudie für Patienten mit schubförmiger oder sekundär progredienter MS durchgeführt.

Im Unterschied zur zitierten Studie von Grossmann haben wir ausschließlich MS-Patienten mit chronischer MS-bedingter Fatigue eingeschlossen, die nicht unter einer behandlungsbedürftigen Depression oder einer anderen psychiatrischen Erkrankung litten. Desweiteren wurde die kognitive Leistungsfähigkeit in Form konkreter Übungsaufgaben gezielt trainiert.

Das Training hatte den Charakter einer Patientenschulung. Es wurde in Form eines 6-Wochen-Kurs im ambulanten Setting durchgeführt mit 1,5 Stunden Unterricht pro Woche plus Hausaufgaben. Der Unterricht fand in kleinen Gruppen von jeweils 5-6 Patienten statt. Hierdurch konnten die Patienten intensiv gefördert werden.

Lernziel: Beim Unterricht wurde die Fähigkeit zur Selbstregulation und Aufmerksamkeitssteuerung geschult. Eine Unterrichtseinheit umfasste drei Teile

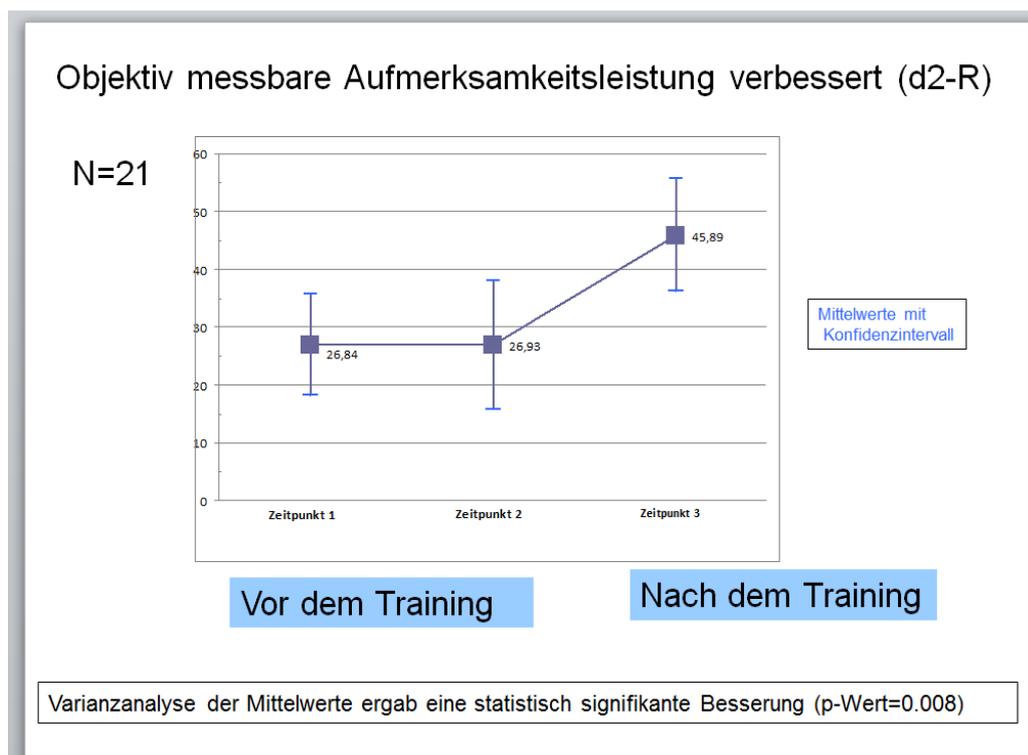
- A. Mindfulness (MBSR) als Methode wurde praktisch und theoretisch vermittelt.
- B. Die Patienten bekamen konkrete Aufgaben zur Bearbeitung, d.h. visuell und akustisch präsentierte Informationen in Form von komplexen Texten, Zeitungsartikeln, Grafiken usw.
- C. Austausch und Reflexion in der Gruppe

Studie

Insgesamt 23 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon konnten 19 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Das Ergebnis ist zusammengefasst wie folgt:

Primärer Endpunkt: kognitive Leistungsfähigkeit

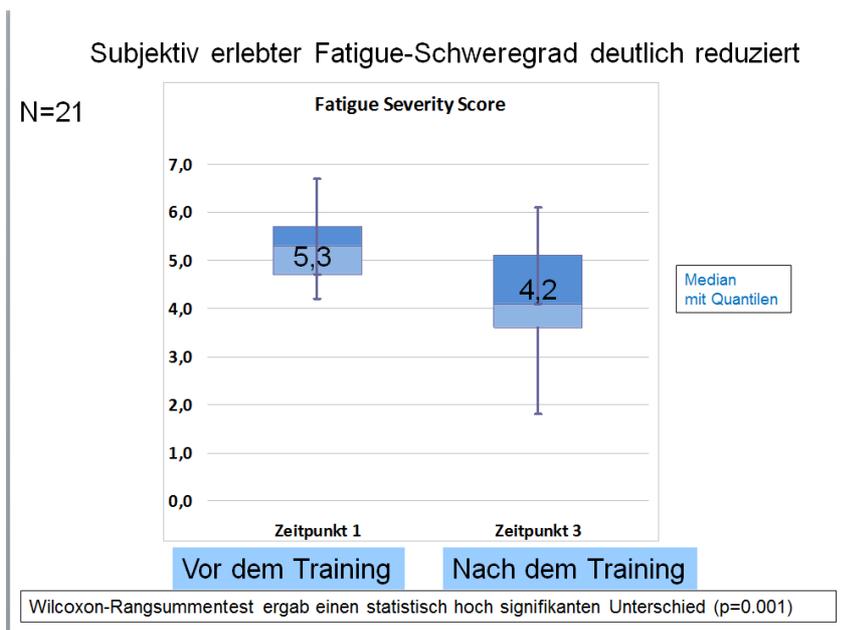
Die verbale Merkfähigkeit gemessen anhand des standardisierten neuropsychologischen Tests VLMT (Helmstadter) lag bei allen Patienten vor Beginn der Studie im Normbereich. Die selektive Aufmerksamkeit war Wirksamkeitsparameter und wurde anhand des d2-R Aufmerksamkeitsbelastungstest von Brickenkamp (2010) gemessen. Dieser standardisierte neuropsychologische Test ist unabhängig von Sprache, Intelligenz und Bildungsniveau und ähnelt in keiner Weise den beim Training verwendeten Aufgaben. Alle Patienten wurden dreimal getestet, zweimal vor Beginn der Intervention, einmal nach der Intervention. Ein reiner Übungseffekt konnte hierbei ausgeschlossen werden. Die Varianzanalyse der Mittelwerte ergab einen statistisch signifikanten Unterschied nach der Intervention im Vergleich zu vorher ($p=0,008$).



Sekundärer Endpunkt: Fatigue Schweregrad und Lebensqualität

Die Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens SF-36 (Ware) lag vor und nach dem Training unverändert im durchschnittlichen Bereich.

Das subjektiv erlebte Ausmass der Fatigue wurde anhand des im Klinischen Alltag etablierten Fatigue Severity Scores von Krupp (1989) gemessen. Der Schweregrad der Fatigue wird hierbei von den Patienten anhand von 9 Fragen auf einer Skala von 1-7 bewertet. Ein Gesamtscore von 1 bedeutet geringfügige „normale“ Erschöpfung, ein Score von 7 deutet auf eine hochgradige Erschöpfung hin. Die Patienten hatten vor dem Training (t1) im Median einen Fatigue-Schweregrad von 5,3 und nach dem Training (t3) einen Fatigue-Schweregrad von 4,2. Der Wilcoxon Rangsummentest ergab mit $p = 0.001$. ($<0,05$) einen statistisch hoch signifikanten Unterschied. Das bedeutet, die Patienten fühlten sich nach dem Training subjektiv weniger erschöpft und belastet.



Die **Wirksamkeit** konnte mit Vorbehalt belegt werden. Die Aussagekraft ist aufgrund der geringen Fallzahl allerdings sehr begrenzt. Die angestrebte Studienteilnehmeranzahl von insgesamt 34 Patienten wurde nicht erreicht.

Eine Meta-Analyse mehrerer randomisiert-kontrollierter Studien (Cochrane Review) von Ulrichsen et al. (2016) konnte in der Zwischenzeit belegen, dass ein MBSR-Training nach Kabat-Zinn chronische Fatigue infolge MS, Schädelhirntraum oder Schlaganfall positiv beeinflussen kann. Die Methode erfordert allerdings eine hohe Lernbereitschaft vonseiten der Patientn und eine konsequente

Anwendung im Alltag. Es handelt sich zudem um keine kurative Intervention, sondern um eine rehabilitative Massnahme, im Sinne einer Förderung adaptiver Bewältigungsstrategien.

Verhaltensbeobachtung: Bei fast allen teilnehmenden Patienten wurde eine maladaptive Reaktion auf die verminderte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit beobachtet, d.h. sie versuchten tendenziell, den krankheitsbedingten Kraftverlust durch vermehrte Kraftanstrengung zu kompensieren, vgl. hierzu auch die „effort regulation-Hypothese“ von Blackwood (1998). Dies kann die Erschöpfung noch zusätzlich verstärken und in gefühltem Kontrollverlust, Überforderung oder Stresszuständen resultieren. MBSR als Methode kann die adaptive Bewältigung fördern und dürfte die Wirksamkeit erklären. Ein wichtiges Lernziel stellt somit die Herausbildung realistischer Ziele dar, die Patienten sollen sich selber als wirksam erleben, vgl. hierzu auch das Ergebnis einer Studie von Penner (2007), nach der Fatigue negativ korreliert ist mit dem Parameter „action control“ (Selbstwirksamkeitserwartung).

Akzeptanz

Sehr gut. Fast alle teilnehmenden Patienten profitierten nach eigener Aussage von dem Training. Die Anwesenheitsrate war mit 95% in jeder Stunde sehr hoch, Die Rückmeldung der Patienten zur praktischen Gestaltung des Trainingsprogramms war sehr positiv. Das Training bot den Patienten die Chance, in einem geschützten Rahmen MBSR als Methode zu lernen und diese anhand konkreter Aufgaben anzuwenden, Probleme anzusprechen und Lösungswege zu erarbeiten. Die Gruppe stellte hierbei eine leistungsfreie, supportive Lernumgebung dar, in der die Patienten gezielt gefördert werden konnten.

Machbarkeit

problematisch: Einerseits fehlt es an Angeboten im ambulanten Setting, andererseits gestaltete sich die Durchführung schwieriger als erwartet. Für viele Patienten stellte die Wegstrecke von > 3 km stellte eine zu grosse Belastung dar, dass sie trotz Interesse nicht an dem Training teilnehmen konnten. Aus diesem Grund wurde die Pilotstudie nicht fortgesetzt.

Referenzen

- Blackwood S. et al. (1998) Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:541-546
- Brickenkamp R. et al. (2010). Test d2-R: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Revidierte Fassung. (1.Auflage). Göttingen: Hogrefe Verlag
- Grossman P. et al. (2010) MS quality of life, depression and fatigue improve after mindfulness training. *Neurology* 75:1141-1149
- Helmstadter C., et al. (2001). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH
- Hufschmidt A., Lücking C., Rauer S. (2013) *Neurologie compact*. Thieme Verlag Stuttgart 6. Auflage
- Kabat-Zinn J. Mindfulness-Based Interventions in Context: Past, Present, and Future *Clinical Psychology Science and Practice* 10: 144–156, 2003
- Kluger B., et al, 2013 Fatigue and Fatigability in neurological diseases. *Neurology*, 80(4), 409-16
- Krupp LB. et al. (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematoses. *Archives of Neurology* 46:1121-1123
- Penner IK. et al. (2007) Fatigue in multiple sclerosis, relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Multiple Sclerosis* 13:1161-1167
- Stuke K. et al. (2009) Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *Journal of Neurology*; 256: 1932–1935
- Ulrichsen K. (2016) Clinical utility of a mindfulness training in the treatment of fatigue after stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis *Frontiers in Psychology: Volume 7, Artikel 912*
- Ware JE. et al. (1993) SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. New England Medical Center, The Health Institute, Boston, MA