



MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Kognitive Leistungsentwicklung und der Einfluss von
Depression auf die kognitive Leistung bei Personen mit
Multipler Sklerose

verfasst von | submitted by
Moritz Steurer BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien | Vienna, 2024

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree
programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 066 840

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree
programme as it appears on the student
record sheet:

Masterstudium Psychologie

Betreut von | Supervisor:

Dipl.-Psych. Dr. Jennifer Randerath

Danksagung

Diesen Teil meiner Arbeit möchte ich all jenen Personen widmen, die mich während der Erstellung bzw. im laufenden Prozess unterstützt haben und stets aufbauende Worte gefunden haben. Hierbei gilt ein besonderer Dank meiner Familie, meinen Freund:innen sowie meinen Kolleg:innen, die bei der Auswertung und Erhebung der Daten eine große Hilfe waren. Allen voran mein geschätzter Kollege Lukian ist durch unseren ständigen Austausch sowie die gemeinsamen Stunden, in denen Daten ausgewertet wurden oder über die vorliegende Arbeit diskutiert wurde, ein guter Freund geworden, für dessen Unterstützung und Präsenz ich sehr dankbar bin. Darüber hinaus möchte ich mich sehr herzlich bei Priv.-Doz. Mag. Dr. Gisela Pusswald, MSc. für die enge Zusammenarbeit im Zuge der Erhebung sowie der Auswertung der Daten am AKH bedanken. Abschließend möchte ich meiner Betreuerin Dr. Jennifer Randerath einen großen Dank aussprechen. Der gemeinsame Austausch, geprägt durch Wertschätzung sowie die konstruktiven Beiträge waren essenziell für den Prozess der Entstehung und Fertigstellung meiner Masterarbeit.

Moritz Steurer

Rom, Juli 2024

Anmerkung

Die vorliegende Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit meinem Kollegen Lukian Goth durchgeführt. An dieser Stelle ist es wichtig zu betonen, dass es innerhalb unserer beiden Masterarbeiten Überlappungen bezüglich der verwendeten Literatur, statistischen Analyse sowie bei der Beschreibung der Testverfahren geben kann. Obwohl sich die Arbeiten inhaltlich durch unterschiedliche Schwerpunktsetzung zwar unterscheiden können, jedoch Gemeinsamkeiten auftreten können, sollen diese nicht als Plagiat interpretiert werden sondern sind vielmehr dem Grund geschuldet, dass gemeinsam an derselben Studie gearbeitet wurde. Somit waren jegliche psychologische Verfahren für die Arbeiten gleich sowie auch die der statistischen Analyse zugrundeliegende Stichprobe.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	8
2.THEORETISCHER HINTERGRUND	9
2.1 DEFINITION UND PATHOGENESE.....	9
2.2 ÄTIOLOGIE	9
2.3 EPIDEMIOLOGIE	10
2.4 KRANKHEITSVERLAUF	11
2.5 DIAGNOSTIK	13
2.6 BEHANDLUNG	14
2.7 SYMPTOMATIK.....	15
2.8 NEUROPSYCHOLOGIE.....	15
2.8.1 Kognition bei MS.....	15
2.8.2 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.....	16
2.8.3 Exekutive Funktionen	16
2.8.4 Gedächtnis	17
2.8.5 Aufmerksamkeit.....	17
2.8.6 Kognition im Schub und stabilem Krankheitsverlauf.....	18
2.8.7 Kognition im längsschnittlichen Verlauf.....	18
2.8.8 Depression bei MS.....	19
2.8.9 Zusammenhang zwischen Kognition und Depression bei MS.....	20
2.9 WISSENSCHAFTLICHE UND PRAKTISCHE RELEVANZ	20
3. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN.....	22
3.1 FRAGESTELLUNG 1	22
3.2 HYPOTHESE 1	23
3.3 FRAGESTELLUNG 2	23
3.4 HYPOTHESE 2	23
4. METHODIK	23
4.1 BESCHREIBUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN STUDIE	23
4.2 UNTERSUCHUNGSINSTRUMENTE	24
4.2.1 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.....	24
4.2.2 Aufmerksamkeit.....	25
4.2.3 Exekutive Funktionen	26
4.2.4 Verbales Gedächtnis.....	28
4.2.5 Visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit und visuelle Gedächtnisleistungen.....	29
4.2.6 Fragebögen	30
4.3 STICHPROBENBESCHREIBUNG	31
4.4 BESCHREIBUNG DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG.....	32
5. ERGEBNISSE	34
5.1 KOGNITIVE LEISTUNGSENTWICKLUNG ÜBER DIE ZEIT	34
5.2.1 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.....	36
5.2.2 Visuelle Gedächtnisleistung & visuell räumliche Konstruktionsfähigkeit.....	37
5.2.3 Verbales Gedächtnis.....	39

5.2.4 Aufmerksamkeit.....	40
5.2.5 Exekutive Funktionen	42
5.3 AUSWIRKUNG VON DEPRESSION AUF DIE KOGNITIVEN LEISTUNGSPARAMETER ÜBER DIE ZEIT	45
5.4 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	48
6. DISKUSSION	50
6.1 KOGNITIVE LEISTUNGSVERLAUF ÜBER DIE 3 MESSZEITPUNKTE	50
6.2 EFFEKT VON DEPRESSION AUF DIE KOGNITION	52
6.3 ISOLATED COGNITIVE RELAPSES	53
6.4 LIMITATIONEN	54
6.5 AUSBLICK.....	56
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	58
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75
9. TABELLENVERZEICHNIS	75

Abstract (Deutsch)

Ziel: In der vorliegenden Studie sollte die kognitive Leistungsentwicklung von Personen mit Multipler Sklerose (PmMS) von der Akutphase über 1.5 Jahre untersucht werden. Darüber hinaus soll der Einfluss von Depression auf die Kognition bei PmMS geklärt werden. Ein besonderer Fokus der Arbeit liegt auf der Erfassung der kognitiven Leistungen im Akutschub sowie im stabilen Krankheitsverlauf.

Methode: PmMS mit vorwiegend schubförmig remittierendem Verlaufstyp wurde zu 3 Messzeitpunkten (Akutschub, nach 6 Monaten und nach 1.5 Jahren) eine neuropsychologische kognitive Testbatterie vorgelegt. Darüber hinaus wurde mittels Fragebogen (BDI-II) der Grad der Depressivität zu jedem der 3 Messzeitpunkte erhoben. Die Daten wurden sodann in einem Mehrebenenmodell statistisch untersucht.

Ergebnisse: Die statistische Analyse der vorliegende Studie hat gezeigt, dass sich die Leistungen der Proband:innen innerhalb der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT), beim *Verzögerten Abruf* im Bereich des visuell-räumlich Gedächtnis (BVMT-R; ROCF) sowie innerhalb exekutiver Funktion (HAMASCH 5-Punkte-Test) und bei Gedächtnisparameter bei denen die *Lernkurve* im Vordergrund steht (VLMT) signifikant vom Akutschub im Vergleich zum stabilen Krankheitsverlauf verbessern. Andere kognitive Domänen wie Aufmerksamkeitsparameter oder auch sprachliche Fähigkeiten haben keine signifikanten Leistungsveränderungen über die Zeitpunkte gezeigt. Depression hatte einen negativen Effekt auf Aufmerksamkeitsparameter, genauer auf die *Alertness mit und ohne Warnsignal* (TAP). Zudem konnte auch ein signifikanter Effekt innerhalb des Subtests *Zahlen nachsprechen sequentiell* (WAIS-IV) gefunden werden. Während der Modellfit durch Hinzunahme des Prädiktors Depression zwar grundsätzlich innerhalb jeder kognitiven Domäne signifikant besser wurde konnten jedoch keine weiteren signifikanten Effekte der Depression auf die Kognition gefunden werden.

Schlussfolgerung: Kognitive Domänen wie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis- und Lernparameter sowie teilweise Bereiche der exekutiven Funktionen scheinen sich vom Akutschub im Vergleich zum stabilen Krankheitsverlauf signifikant zu verbessern. Andere Bereiche wie Aufmerksamkeit sowie sprachliche Fähigkeiten sind dabei innerhalb eines Schubs bzw. im stabilen Krankheitsverlauf nicht von Veränderung betroffen. Der Depressionsscore der Teilnehmer:innen hat sich zu den 3 Messzeitpunkten nicht signifikant verändert. Bei Einschluss der Depression als Einflussfaktor konnte ein negativer Effekt auf Aufmerksamkeitsparameter wie die *Alertness* gefunden werden.

Abstract (English)

Objective: The aim of this study was to investigate the development of the cognitive performance of persons with multiple sclerosis over a period of 1.5 years. In addition, the influence of depression on cognition in people with multiple sclerosis should be clarified. A particular focus of the study was on the assessment of cognitive performance during acute relapse in comparison to the stable course of the disease.

Methods: In this longitudinal study, MS patients with a predominantly relapsing-remitting course were given a neuropsychological cognitive test battery covering 3 measurement points (acute relapse, after 6 months and after 1.5 years). In addition, a questionnaire (Becks Depression Inventory-II) was used to assess the degree of depression at each of the 3 measurement points. The data was then statistically analyzed in a multilevel model.

Results: The statistical analysis of the present study has shown that the performance within the information processing speed (SDMT), for the *delayed recall* in the area of visual-spatial memory (BVM-T-R; ROCF) as well as within executive functions (HAMASCH-5Punkte-Test) and in memory parameters where the learning curve is in the foreground (VLMT) improved significantly from the acute episode compared to the performance in the stable course of the disease. With regard to other cognitive domains such as attention parameters or language skills, no significant changes in performance were observed over the time points. The degree of depression had a negative effect on attention parameters and more specifically on *Alertness mit und ohne Warnsignal* (TAP). Furthermore, a significant effect was also found within the subtest *Zahlen nachsprechen sequentiell* (WAIS-IV). While the model fit improved significantly by adding the predictor depression within each cognitive domain, no further significant effects of depression on cognition were found.

Conclusion: Cognitive domains such as information processing speed, memory and learning as well as some areas of executive functions appear to improve significantly from the acute episode compared to the stable course of the disease. Other areas, such as attention and language skills, are not as affected by changes during an episode or during the stable course of the disease. The participants' depression score did not change significantly at the 3 measurement points. When depression was included as an influencing factor, a negative effect on attention parameters such as alertness was found.

1. Einleitung

Multiple Sklerose stellt eine progressive Krankheit des Zentralen Nervensystems dar, welche durch ausbreitende Läsionen bzw. Plaques im Gehirn sowie Rückenmark gekennzeichnet ist (Benedict et al., 2020; Heled et al., 2021). Diese Krankheit geht mit einer vielfältigen Symptomatik einher, die sowohl physische als auch psychische Veränderungen mit sich bringt (McKay et al., 2022). Kognitive Beeinträchtigungen treten bei bis zu 70 % der PmMS auf (Giedraitiene et al., 2018). Diese kognitiven Defizite können sich in jedem Krankheitsstadium bemerkbar machen und sind zudem innerhalb des schubförmig-remittierenden Verlaufstyp mit einer hohen Prävalenz vertreten (Amato et al., 2010; Cortese et al., 2016). Typischerweise sind vor allem Beeinträchtigungen in den kognitiven Domänen wie etwa Gedächtnis, exekutive Funktionen, visuell-räumliche Fähigkeiten und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie Aufmerksamkeit zu sehen (Bobholz & Rao, 2003). Kognitive Defizite haben weitreichende negative Auswirkungen auf das alltägliche Leben der Personen wie auf die Fähigkeit den Haushalt zu führen, einer Beschäftigung/Arbeit nachzugehen sowie auf die grundsätzliche Teilnahme am gesellschaftlichen Leben. Dies hat einen negativen Einfluss auf deren allgemeine Lebensqualität (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Obgleich der negativen Folgen auf die Lebensqualität sowie auch auf die Krankheitsprognose und den Behinderungsgrad werden kognitive Beeinträchtigungen oftmals übersehen bzw. bleiben unbehandelt (Giedraitiene et al., 2018). Zudem kommt es nur zu einer unregelmäßigen Erfassung der Kognition im klinischen Alltag verbunden mit fehlenden Follow-Up Untersuchungen (Giedraitiene et al., 2018). Kognitive Leistungen werden vermehrt mittels Querschnittsstudien untersucht und längsschnittliche Studien stellen eine Seltenheit dar (Castrogiovanni et al., 2023). Dagegen beschreiben Benedict et al. (2014) die wissenschaftliche Lücke in Bezug auf die Erfassung der Kognition im akuten Krankheitsschub.

Affektive Störungen, wie Depressionen sind bei PmMS häufiger vertreten als in der Allgemeinbevölkerung und werden mit Prävalenzen zwischen 35-50 % in Bezug auf eine klinisch- relevante Symptomatik beschrieben (Boeschoten et al., 2017; Siegert, 2005). Neben einem höheren Level körperlicher Beeinträchtigung, geringem Einkommen, einem progressiven Krankheitsverlauf sowie sozialer Isolation stellt die Schwere einer Depression einen Risikofaktor in Bezug auf Suizid dar (Pompili et al., 2012). Obgleich der hohen Prävalenzen kognitiver Beeinträchtigungen sowie Depressionen bei PmMS ist die Beziehung zwischen diesen beiden Faktoren unklar sowie die Literatur inkonsistent (Arnett, 2005)..

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Untersuchung der kognitiven Leistungsentwicklung über einen Zeitraum von 1.5 Jahren. Hierbei soll genauer untersucht werden wie sich die Kognition während dem Akutschub im Vergleich zum stabilen Krankheitsverlauf verhält. Darüber hinaus liegt ein Augenmerk dieser Arbeit auf der Untersuchung der oben erwähnten Einflussgröße Depression auf die kognitiven Leistungen der Proband: innen über die 3 Messzeitpunkte.

2.Theoretischer Hintergrund

2.1 Definition und Pathogenese

Die Multiple Sklerose ist eine entzündliche-demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems und zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter (Benedict et al., 2020; Pusswald & Vass, 2011). Wenn autoreaktive T-Lymphozyten auf ihr spezifisches Antigen treffen setzen diese durch Aktivierung Botenstoffe frei. Folgend werden sodann Entzündungsreaktionen durch Makrophagen, sogenannte Fresszellen, sowie B-Lymphozyten begünstigt (Limmroth & Sindern, 2004; Pusswald & Vass, 2011). Durch diese Prozesse werden sowohl das Axon, als auch die das Axon umschließende Myelinscheiden und Oligodendrozyten maßgeblich geschädigt. Dies führt zur Unterbrechung der neuronalen Impulsweiterleitung bzw. zu klinisch manifestierten Funktionsausfällen (Pusswald & Vass, 2011). Dadurch entstehende Läsionen sind vor allem im Rückenmark, Kleinhirn, Hirnstamm, Sehnerv sowie in der Nähe der Gehirnventrikel zu verorten (Wiendl & Kieseier, 2010).

2.2 Ätiologie

Die mit der Krankheit einhergehenden Veränderungen mitsamt des klinischen Bilds der Multiplen Sklerose sind seit der Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt doch ist bis heute die Ätiologie der Erkrankung nicht geklärt (Pusswald & Vass, 2011). Dennoch wird davon ausgegangen, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, die durch umweltbedingte und genetische Einflüsse ausgelöst wird (Ascherio & Munger, 2007a, 2007b). MS stellt zwar keine Erbkrankheit dar, jedoch kommt die genbedingte Einflusskraft durch Häufung von Krankheitsfällen innerhalb von Familien zum Vorschein. Das absolute Risiko, an der Krankheit zu erkranken, liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 2-5 %, jedoch erhöht sich dieses um das 10- bis 50-Fache bei Verwandten ersten Grades von PwMS (Garg & Smith, 2015). Die eindeutige Bestimmung der für die Anfälligkeit ursächlichen Gene ist bis heute nahezu ungeklärt (Hoffmann et al., 2009). Darüber hinaus erklärt die genetische Anfälligkeit

auch nicht die Veränderung des Erkrankungsrisikos, welche mit Migration einhergehen kann, was wiederum umweltbedingte Faktoren in den Vordergrund rückt (Garg & Smith, 2015).

In Bezug auf eine erfolgte Migration gleicht das Erkrankungsrisiko jenem des Herkunftslandes, wenn der Faktor Alter nicht miteinbezogen wird (Hoffmann et al., 2009). Anders verhält es sich, wenn das Alter, indem die Migration erfolgte, berücksichtigt wird.

Personen unter 15 Jahren verringern bei Migration in ein Land mit geringerem Erkrankungsrisiko dieses während Migranten über 15 Jahren das Erkrankungsrisiko des Herkunftslandes beibehalten (Alter et al., 1996; Dean & Kurtzke, 1971).

Als mögliche Krankheitsursachen werden auch oft Infektionserkrankungen im Säuglings- und Kindesalter gesehen (Hoffmann et al., 2009; Pusswald & Vass, 2011). In diesem Zusammenhang wurde vor allem über den Einfluss möglicher Erreger wie Röteln, Masern, Mumps und Varizellen diskutiert (Granieri & Casetta, 1997).

Andere viel diskutierte potenzielle Ursachen für die Manifestation der Krankheit stellen Zigarettenkonsum, Vitamin D-Mangel, Sonnenexposition sowie Stress und Ernährung dar (Ascherio & Munger, 2007b; Coo & Aronson, 2004; Hernán et al., 2005; Marrie, 2004; Mikaeloff et al., 2007).

2.3 Epidemiologie

MS weist weltweit eine heterogene Prävalenz auf (Leray et al., 2016; Pusswald & Vass, 2011). So zeigt sich eine niedrige Häufigkeitsrate in Gebieten nahe dem Äquator wie etwa Japan, Zentralafrika und Südamerika, wohingegen die Prävalenz in Richtung der Erdpole auf beiden Hemisphären zunimmt (Hoffmann et al., 2009; Pusswald & Vass, 2011). In Nordamerika, Kanada sowie in Europa zeigen sich höhere Prävalenzraten (Leray et al., 2016; Pusswald & Vass, 2011). Laut dem *Multiple Sklerose Atlas* (2020) der *Internationalen Föderation für Multiple Sklerose* beträgt die Prävalenzrate in Europa 133 pro 100.000 Einwohner:innen, während in der WHO-Region Amerika, welche Nordamerika und Südamerika einschließt, 112 pro 100.000 Einwohner:innen an MS erkranken. Weltweit sind 2,8 Millionen Menschen von Multipler Sklerose betroffen (Strasser, 2022). Diese Schätzung ist im Vergleich zu 2013 um 30 % höher (Strasser, 2022), wobei die MS-Prävalenzraten seit 2013 in allen WHO-Regionen gestiegen sind (Walton et al., 2020). In Bezug auf Österreich lag die Punktprevalenz 2020 bei 13.500 Menschen, die an MS erkrankt waren (Strasser, 2022).

Weltweit gesehen sind Frauen mindestens doppelt so häufig von der Krankheit betroffen als Männer und darüber hinaus ist dieses Verhältnis in einigen Ländern um das 4-

fache höher (Leray et al., 2016). Laut Strasser (2022) waren im Jahr 2020 in Österreich 69 % der PmMS Frauen und 31 % der Männer.

Diese Schätzung der Inzidenzraten sind jedoch kritisch zu betrachten und stellen eine Unterschätzung dar, weil Inzidenzraten aus einigen Ländern fehlen und diese Daten vor allem aus Ländern mit hohem Einkommen und hoher Prävalenzrate berichtet werden. Grundsätzlich gilt es zu sagen, dass der Anstieg innerhalb der Häufigkeitsraten neben anderen Faktoren auch unter dem Gesichtspunkt steigender Lebenserwartung, genaueren Diagnosemöglichkeiten, verbesserten Zählmethoden sowie einer wachsenden Bevölkerung zu sehen ist (Strasser, 2022).

2.4 Krankheitsverlauf

Bei 85 % derjenigen, die später an MS erkranken, beginnt der klinische Verlauf mit einer akuten oder subakuten Episode neurologischer Auffälligkeit durch Läsionen der weißen Substanz (Miller et al., 2005). Dieses Ereignis, namentlich *Klinisch -Isoliertes Syndrom* (KIS), ist dadurch gekennzeichnet, dass die Episode mindestens 24 Stunden andauern muss und keine Infektion oder Fieber vorhanden sein dürfen (Thompson et al., 2018).

Erscheinungsformen eines KIS stellen die Optikusneuritis sowie das Hirnstamm-Syndrom oder die partielle Myelopathie dar (Miller et al., 2005; Thompson et al., 2018). Zudem verkörpert das KIS bei folgender MS-Diagnose den ersten Schub der Patient:innen (Thompson et al., 2018). Ein Klinisch- Isoliertes Syndrom kann aber muss nicht auf eine zukünftige Entwicklung der Krankheit hinweisen (McDonald et al., 2001).

Wenn sich ein einzelner Schub von Patient:innen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigt, spricht man von einem *Radiologisch-Isolierten Syndrom* (RIS) (Benedict et al., 2020).

Man spricht von einem Schub wenn es zu akuten neurologischen Verschlechterungen kommt, jedoch andere Ursachen wie eine Infektion ausgeschlossen werden können (Limmroth & Sinden, 2004). Darüber hinaus muss die eben erwähnte Verschärfung der Symptome mindestens 24 Stunden anhalten sowie eine Zeitspanne von einem Monat zwischen einem erneuten Schub vorliegen (Limmroth & Sinden, 2004; Poser et al., 1983). Schübe dauern über einige Wochen an, wobei sich die Verschlechterungen nach ein paar Wochen bzw. Monaten meist wieder zurückbilden und ebendiese Krankheitsschübe zeigen sich ca. einmal alle ein bis zwei Jahre (Limmroth & Sinden, 2004; Pusswald & Vass, 2011).

Der Verlauf der MS unterscheidet sich innerhalb der Patient:innen sehr stark (Benedict et al., 2020). Trotz dieser Variabilität wurden auffällige Muster entdeckt, sodass man prinzipiell zwischen einem schubförmigen bzw. chronisch progredienten Verlauf

unterscheidet. Genauer wird das Krankheitsbild in 4 unterschiedliche Verlaufsformen unterteilt: schubförmig-remittierend, primär chronisch-progredient, sekundär chronisch progredient sowie progredient-schubförmig (Limmroth & Sintern, 2004).

Während sich die Multiple Sklerose bei ca. 85 % der Betroffenen durch einen schubförmigen Verlauf kennzeichnet, weisen 15 % von Beginn an einen progredienten Verlauf auf (Pusswald & Vass, 2011). Kommt es innerhalb des schubförmigen Verlauf zu Remissionen, das heißt zu einer Rückbildung bzw. Verbesserung der Symptome bzw. einem stabilen Verlauf zwischen den Schüben so spricht man von einem schubförmig-remittierenden Krankheitsverlauf (siehe Abb.1)(Lublin et al., 1996).

Wenn es jedoch unabhängig von den Schüben zu einem Voranschreiten der Krankheit kommt so weisen die Patient:innen einen sekundär-progredienten Verlauf (SPMS) auf (siehe Abb.1). Der primär chronisch progrediente Verlaufstyp (PP-MS) ist durch eine Krankheitsprogression gekennzeichnet, welche von Beginn an ohne eine Manifestation von Schüben besteht (siehe Abb. 1). Können bei einem progredienten Verlauf deutliche Schübe festgestellt werden so spricht man von der seltensten Verlaufsform, nämlich dem progredient schubförmigen Verlauf (Limmroth & Sintern, 2004).

Nach etwa 10 Jahren kommt es bei anfänglich schubförmigem Verlauf der Patient:innen meist zu einem progredienten Verlauf (Limmroth & Sintern, 2004).

PwMS weisen ein höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf und zeigen eine zwischen 7-14 Jahren geringere Lebenserwartung (Bronnum-Hansen, 2004; Kip et al., 2016; Scalfari et al., 2013).

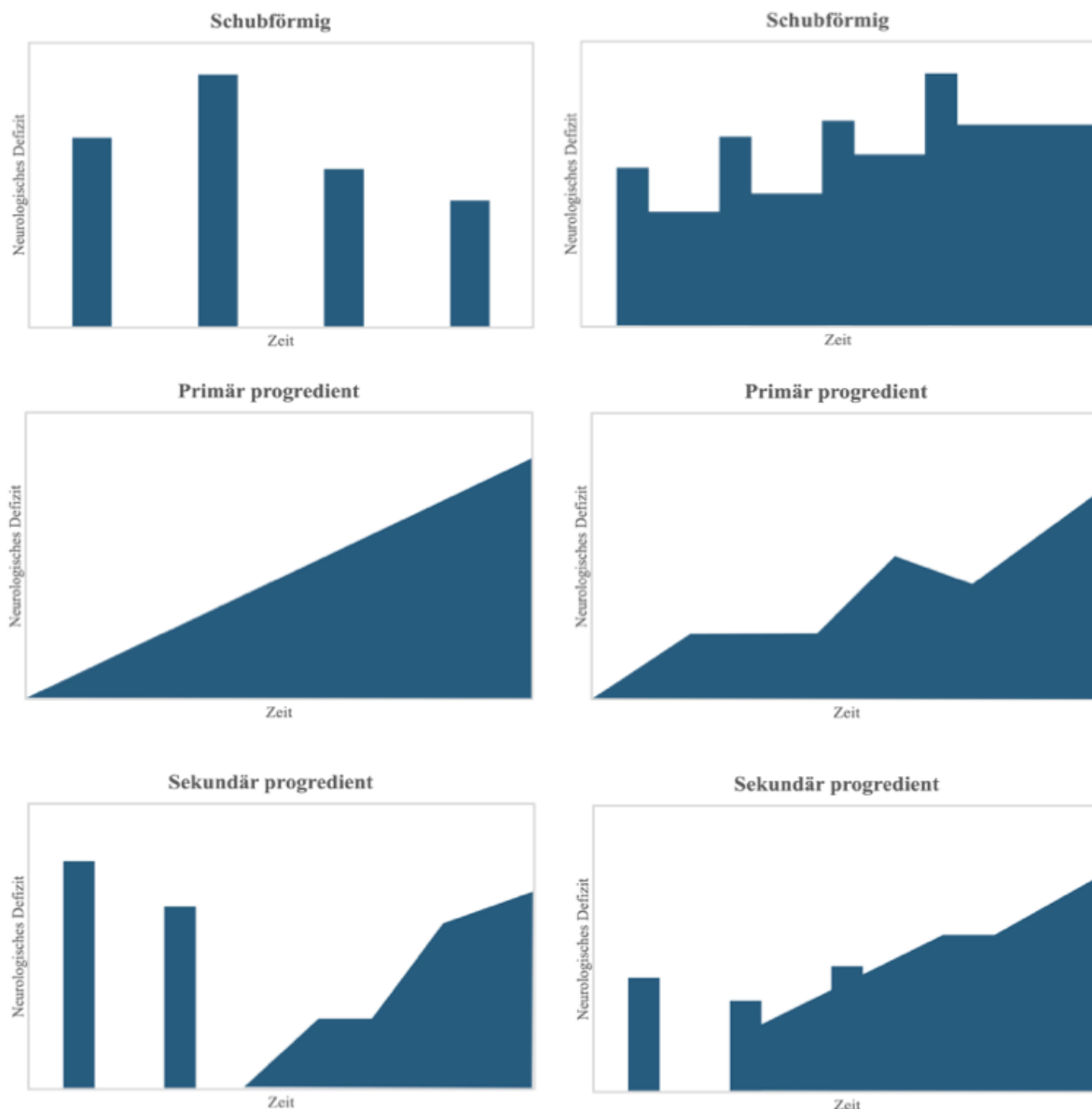


Abbildung 1: Verlaufsformen der MS

Quelle: In Anlehnung an Pusswald und Vass, 2011, S. 332

2.5 Diagnostik

Ziel der Diagnostik ist die Erfassung bzw. Quantifizierung der klinischen Symptomatik um eine frühe und sichere Diagnose ableiten zu können (Kip et al., 2016).

Für die Diagnosestellung gibt es nicht ein einzelnes Diagnoseinstrument. Entscheidend ist das klinische Erscheinungsbild, welches durch bildgebende Verfahren sowie der Untersuchung der cerebrospinalen Flüssigkeit, Antwort auf eine mögliche Erkrankung liefert (Garg & Smith, 2015). Eine große Rolle spielt hier die Kernspintomographie, welche durch den Nachweis von Kontrastmittelspeicherung Informationen zur Krankheitsaktivität liefert. Dadurch können zudem die räumliche

Dissemination der Läsion sowie axonale Pathologie, Myelin-Auflösung aber auch Remyelinsation aufgezeigt werden (Pusswald & Vass, 2011).

Die am häufigsten verwendeten diagnostischen Kriterien stellen die sogenannten *McDonald-Kriterien*, welche 2001 vorgestellt und zuletzt 2017 überarbeitet wurden, dar (Garg & Smith, 2015; Thompson et al., 2018). Die Kriterien beinhalten unter Berücksichtigung der klinischen und bildgebenden Daten, sowohl die räumliche als auch die zeitliche Ausbreitung der Läsionen (Garg & Smith, 2015).

Zur Feststellung des Schweregrads der Behinderung bei PmMS hat die von Kurtzke (1983) entwickelte *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) eine vorrangige Bedeutung (Hoffmann et al., 2009; Kip et al., 2016; Limmroth & Sindern, 2004). Hierbei werden 8 Funktionssysteme wie etwa die pyramidale, zerebelläre, sensorische und visuelle Funktion bzw. die Hirnstamm-, Blasen-, und Darmfunktion, die Gehfähigkeit sowie andere Funktionen für das Ausmaß der Beeinträchtigung untersucht und bewertet (Hoffmann et al., 2009). Nach erfolgter Untersuchung wird der Grad der Beeinträchtigung auf der EDSS-Ratingskala beginnend mit einem Score von 0,0 (normaler neurologischer Befund) bis 10,0 (Tod in Folge der MS) eingestuft (Hoffmann et al., 2009; Kip et al., 2016).

Darüber hinaus muss innerhalb des diagnostischen Prozesses differentialdiagnostisch vorgegangen und hier vor allem Stoffwechselerkrankungen oder auch funktionelle, nicht organische Beschwerden ausgeschlossen werden (Pusswald & Vass, 2011).

2.6 Behandlung

Die Behandlung der Multiplen Sklerose gliedert sich in vier ineinander übergreifende Säulen (Pusswald & Vass, 2011). Diese beinhalten die Therapie eines akuten Schubes, bei der meist intravenös Glukokortikoide wie etwa Methylprednisolon verabreicht werden, welche entzündungshemmend wirken (Berkovich, 2013; Garg & Smith, 2015; Hoffmann et al., 2009).

Die zweite Säule stellt die Intervalltherapie dar, bei welcher für die langfristige Krankheitsmodifikation und Schubprophylaxe immunmodulierende sowie immunsuppressiv wirkende Substanzen wie Beta-Interferone und Glatiramerazetat eingesetzt werden (Garg & Smith, 2015; Hoffmann et al., 2009; Pusswald & Vass, 2011).

Die symptomatische Therapie umfasst die Linderung bestimmter Symptome wie etwa Blasenfunktionsstörungen, Schmerzen und Spastiken (Garg & Smith, 2015).

Zusätzlich zu den zuvor erwähnten Bereichen der Behandlung kommt es zu Maßnahmen der neurologischen Rehabilitation wie etwa dem Einsatz von Ergotherapie, Physiotherapie sowie neuropsychologischem Training (Pusswald & Vass, 2011).

2.7 Symptomatik

Interindividuell ist die Symptomatik bei MS von großer Unterschiedlichkeit geprägt, welche zudem im Verlauf der Erkrankung variieren kann (Wiendl & Kieseier, 2010)

Unterschiedliche von der MS betroffene Bereiche des ZNS führen zu einer Vielzahl an Symptomen wie beispielsweise Lähmungen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen sowie Koordinationsstörungen und Blasenstörungen (Wiendl & Kieseier, 2010). Darüber hinaus kommt es zu kognitiven Beeinträchtigungen, Depression und Fatigue (Sommer, 2007).

Fatigue stellt das am häufigsten berichtete Symptom bei Multipler Sklerose dar und wird als ein Gefühl von Müdigkeit, Erschöpfung und einem Mangel an Energie beschrieben (Krupp, 2006; Minden et al., 2006).

2.8 Neuropsychologie

2.8.1 Kognition bei MS

Kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den häufigsten Symptomen mit einer schätzungsweisen Prävalenz von 40-65 % (Bobholz & Rao, 2003). Üblicherweise werden kognitive Beeinträchtigungen angenommen, wenn die Testleistung 1,5 Standardabweichungen unter den Normwerten liegt und man zudem für etwaige demographische Variablen wie Alter und Bildungsgrad kontrolliert hat (Benedict et al., 2020). Das Ausmaß sowie die Gestalt kognitiver Beeinträchtigungen sind sehr unterschiedlich. Dies ist sowohl zu Beginn der Erkrankung als auch im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung zu sehen. Neben dem Bestehen kognitiver Beeinträchtigungen im frühen Stadium der Krankheit sind diese Defizite auch bei den unterschiedlichen Verlaufsformen der MS auszumachen und zudem innerhalb des Klinisch-Isolierten Syndroms (D'Amico et al., 2016). In einer Studie von Ruet et al. (2013) wurde gezeigt, dass PmMS mit primär chronisch-progredienter Verlaufsform im Vergleich zu PmMS mit schubförmig-remittierendem Verlauf häufiger kognitive Beeinträchtigungen und zugleich auch schwerwiegendere Defizite innerhalb der Kognition aufweisen.

Typischerweise sind vor allem Beeinträchtigungen in den kognitiven Domänen wie Gedächtnis, exekutive Funktionen, visuell-räumliche Fähigkeiten und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie Aufmerksamkeit zu sehen (Bobholz & Rao, 2003). Dabei treten am häufigsten Defizite innerhalb der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und dem visuellem Lernen bzw. Gedächtnis auf (Benedict et al., 2006; Rao et al., 1991). Während sprachliche Fähigkeiten selten betroffen sind (Bobholz & Rao, 2003), legen andere Studienergebnisse nahe, dass die semantische

Wortflüssigkeit doch öfter beeinträchtigt ist (Brandstadter et al., 2020; Jakimovski et al., 2019). In Bezug auf Geschlechtsunterschiede innerhalb kognitiver Leistungen bei PmMS haben Beatty & Aupperle (2002) gezeigt, dass Männer schlechtere Ergebnisse innerhalb des verbalen und nonverbalen Gedächtnis sowie in der Visuokonstruktion erreicht haben. Kognitiven Beeinträchtigungen können zu verminderter Erwerbstätigkeit, dem Abfall von sozialen Aktivitäten, sexueller Dysfunktion sowie eingeschränkter Lebensqualität führen (Glanz et al., 2010; Rao et al., 1991).

2.8.2 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit setzt sich aus dem Arbeitsgedächtnis, also der Fähigkeit Informationen für einen kurzen Zeitraum zu behalten und manipulieren sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit, bei der die Geschwindigkeit in Bezug auf die Verarbeitung der Informationen im Vordergrund steht, zusammen (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Oreja-Guevara et al., 2019). Es wird hervorgehoben, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit das primäre Defizit im Vergleich zum Arbeitsgedächtnis innerhalb dieser Domäne darstellt (DeLuca et al., 2004; Forn et al., 2008). Zudem kann eine langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit als Hinweis für das schlechtere Abschneiden von PmMS im Hinblick auf andere Testverfahren zur Erfassung der Kognition gesehen werden (Forn et al., 2008; Pusswald & Vass, 2011).

2.8.3 Exekutive Funktionen

Seiferth et al. (2007) halten fest, dass die exekutiven Funktionen kognitive Prozesse darstellen, welche mittels der Koordination, Kontrolle sowie Steuerung sogenannter Subprozesse höhere Ziele erreichbar machen. Zu den Teilbereichen der exekutiven Funktionen zählt neben dem Arbeitsgedächtnis, der Inhibition, dem Monitoring, den Planungsprozessen, der Entscheidungsfindung auch die kognitive Flexibilität dazu (Seiferth et al., 2007).

Drew et al. (2008) führen exekutive Defizite in den Bereichen Flexibilität, Schlussfolgern, Flüssigkeit und Inhibition mit 17 % an. Darüber hinaus konnten Henry und Beatty (2006) zeigen, dass PmMS Defizite in den Bereichen phonemischer sowie semantischer Flüssigkeit aufweisen. Zudem weisen PmMS eine Verringerung der kognitiven Flexibilität auf, welche durch eine geringe figurale und verbale Flüssigkeit sichtbar wird (Pusswald & Vass, 2011). Defizite innerhalb der exekutiven Funktionen bringen für PmMS erhebliche Probleme in der Bewältigung der alltäglichen Aktivitäten mit sich (Pusswald & Vass, 2011; Ruet & Brochet, 2020).

2.8.4 Gedächtnis

Defizite im Hinblick auf das Gedächtnis werden oft als die am häufigsten betroffene Domäne der Kognition beschrieben und diese Beeinträchtigungen werden im Vergleich zu anderen Domänen öfter von PmMS berichtet (Arnett & Strober, 2011; Grafman et al., 1990). Dabei zeigen sich vor allem Defizite innerhalb des *verzögerten Abrufs* im Bereich des visuellen Gedächtnis (Benedict et al., 2006). Zudem ist das *episodische Gedächtnis* häufig betroffen (Benedict et al., 2020; Stegen et al., 2010). Prävalenzen werden hierbei zwischen 30-60 % angegeben (Benedict et al., 2006; Rao et al., 1993).

Arnett und Strober (2011) heben hervor, dass im Vergleich zu Personen mit Alzheimer PmMS grundsätzlich gelernte Informationen behalten. Probleme liegen eher beim Enkodieren und Abruf verbaler oder visueller Stimuli. Zudem geben PmMS weniger Informationen im Vergleich zu Normstichproben beim sofortigen Abruf wieder. Der verzögerte Abruf ist beeinträchtigt weil schon zu Beginn weniger Informationen behalten (Arnett & Strober, 2011). Stegen et al. (2010) führen an, dass die initiale Lernphase MS-Patient:innen von gesunden Kontrollpersonen unterscheidet. Im Vergleich zu Kontrollgruppen weisen Patient:innen bei mehreren Lerndurchgängen eine ähnliche Lernkurve auf, jedoch erinnern sie sich bei den ersten Durchgängen an weniger Informationen (Arnett & Strober, 2011).

2.8.5 Aufmerksamkeit

Zu Beginn der Erkrankung können Beeinträchtigungen innerhalb der Aufmerksamkeit als erste Erscheinungsform einer kognitiven Verschlechterung sichtbar werden (Pusswald & Vass, 2011). Hierbei zeigen PmMS meist Schwierigkeiten bei Aufgaben, die eine rasche Informationsverarbeitung benötigen und bei denen das Arbeitsgedächtnis sowie das Lenken der Aufmerksamkeit und die Erfassung visueller Stimuli im Vordergrund stehen (Arnett & Strober, 2011). Leistungen bei Aufgaben zur Messung der Aufmerksamkeit stehen mit dem Arbeitsgedächtnis sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit in einem Zusammenhang (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Die geteilte, anhaltende sowie selektive Aufmerksamkeit sind die häufigsten Beeinträchtigungen innerhalb der Aufmerksamkeit (Oreja-Guevara et al., 2019). Geringere Leistungen bei PmMS konnten sowohl innerhalb der Daueraufmerksamkeit als auch geteilten Aufmerksamkeit gezeigt werden (Mccarthy, 2005). Zudem wurde ein langsames Antwortverhalten bei der geteilten Aufmerksamkeit im Vergleich zur Messung der anhaltenden Aufmerksamkeit entdeckt (Mccarthy et al., 2005). Studienergebnisse haben auch längere Antwortzeiten von PwMS bei Erfassung der phasischen Alertness im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt (Tinnefeld et al., 2005). Typischerweise weisen

PmMS keine Probleme im Hinblick auf die Aufmerksamkeitsspanne, welche durch die Wiedergabe von Zahlenfolgen gemessen wird, auf (Arnett & Strober, 2011; Rao et al., 1991). PmMS mit Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, Konzentration und verlangsamter Informationsverarbeitung geben oft an Schwierigkeiten zu haben, einem Gespräch oder einer Fernsehsendung zu folgen, sowie arbeitsbezogene Aufgaben zu erfüllen (Arnett & Strober, 2011).

2.8.6 Kognition im Schub und stabilem Krankheitsverlauf

In der Vergangenheit haben sich einige Studien zur Aufgabe gemacht bestimmte kognitive Leistungsparameter bei PmMS im Schub sowie im stabilen Krankheitsverlauf zu untersuchen und vergleichen (Benedict et al., 2014, Foong et al., 1998; Giedraitiene et al., 2018; McKay et al., 2022, Morrow et al., 2011).

In der Studie von Morrow et al. (2011) zeigten PmMS während eines akuten Schubes eine Verschlechterung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Zu einem ähnlichen Ergebnis ist es auch in der Studie von Benedict et al. (2014) gekommen in welcher PmMS jedoch nach einem drei Monate späteren Follow-Up Termin keinen Unterschied mehr in den Leistungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gezeigt haben. Ein Rückgang der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit konnte bei PmMS bis zu einem Monat vor Schubbeginn festgestellt werden. Dieser Rückgang war bis zu 1.5 Jahre danach noch festzustellen (McKay et al., 2022). Im Vergleich zu den Leistungen im Akutschub zeigten PmMS im Gedächtnis sowie in der Aufmerksamkeit Verbesserungen bei einem Follow-Up Termin (Foong et al., 1998). Giedraitiene et al. (2018) haben die kognitive Leistung von PmMS im Akutschub, einen Monat und 3 Monate später mithilfe der BICAMS-Testbatterie (SDMT, BVMT-R und CVLT-II) untersucht und haben eine Verbesserung der Testscores nach einem Monat entdeckt. Während die Testergebnisse beim CVLT-II drei Monate nach dem Schub im Vergleich zu den Werten nach einem Monat signifikant höher waren, konnte dies nicht für den SDMT sowie den BVMT-R gezeigt werden.

2.8.7 Kognition im längsschnittlichen Verlauf

Der längsschnittliche Leistungsverlauf der Kognition war in der Vergangenheit häufig Gegenstand einiger Studien, jedoch wurde hierbei nie die Leistung im Akutschub erhoben (Borghi et al., 2016; Damasceno et al., 2020; Eijlers et al., 2018; Heled et al., 2021; Piras et al., 2003; Skorve et al., 2020).

In einer Studie von Piras et al. (2003) haben sich innerhalb einer Baseline-Erhebung

geringe kognitive Beeinträchtigungen in Bezug auf die Aufmerksamkeit sowie dem kurz- und langfristigen visuell-räumlichen Gedächtnis gezeigt, während bei einem Follow-Up Termin nach ca. 8 Jahren eine Verschlechterung des verbalen Langzeitgedächtnis beim *Wechsler Deterioration Index* der *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) gefunden wurde. Dieser Verschlechterungsindex beinhaltet Tests zur Messung der Aufmerksamkeit, des verbalen sowie visuell-räumlichen Kurz- und Langzeitgedächtnis und des abstrakten Denkens (Piras, 2003). Borghi et al. (2016) haben eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei PmMS nach einem Jahr sowie zwei Jahren im Vergleich zu einer Baseline Messung feststellen können. Darüber hinaus hat sich bei neu diagnostizierten PmMS neben der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auch das verbale Gedächtnis 12 Monate nach der Baseline Messung verbessert, das visuell-räumliche Gedächtnis blieb hierbei über 2 Jahre unverändert (Skorve et al., 2020).

Heled et al. (2021) haben eine Verschlechterung der exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Längsschnitt bei PmMS mit RRMS gefunden. Eijlers et al. (2018) haben zudem eine kognitive Verschlechterung bei einem Follow-Up Termin 5 Jahre nach einer Baseline- Erhebung beschrieben. Zudem heben Damasceno et al. (2020) hervor, dass bei der Untersuchung von 42 RRMS- Patient:innen ca. die Hälfte nach 6 Jahren eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit aufgewiesen hat.

2.8.8 Depression bei MS

Affektive Störungen, wie Depressionen sind bei PmMS häufiger vertreten als in der Allgemeinbevölkerung und werden von Boeschoten et al. (2017) mit einer Prävalenz von 35 % beschrieben. Siegerth (2005) führt Depressionen bei PmMS mit Prävalenzen von ungefähr 50 % über die gesamte Lebensspanne an. Pusswald und Vass (2011) geben als mögliche Gründe für das erhöhte Auftreten von Depressionen bei MS etwa Frustration beim Erleben von Überlastung aufgrund von Umwelтанforderungen an. Auch spielt hierbei die stressbedingte Reaktion auf die Diagnose, welche durch den ungewissen Verlauf der Krankheit und Hoffnungslosigkeit herbeigeführt werden kann, eine Rolle. Zusätzlich können Depressionen auch als Folge der Demyelinisierungsprozesse sowie als medikamentenbedingte Nebenwirkung in Erscheinung treten (Pusswald & Vass, 2011).

Die Schwere einer Depression stellt neben einem höheren Level körperlicher Beeinträchtigung, geringem Einkommen, einem progressiven Krankheitsverlauf sowie sozialer Isolation einen Risikofaktor in Bezug auf Suizid dar (Pompili et al., 2012).

2.8.9 Zusammenhang zwischen Kognition und Depression bei MS

Frühere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Depression finden (De Luca et al., 1994; Krupp et al., 1994, Rao, 1991). Nun zeichnet sich jedoch immer mehr eine Studienlage ab, welche den negativen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Depression beschreibt (Feinstein, 2006).

Altieri et al. (2023) haben kleine Effektstärken für den Zusammenhang von Depression und verbalem Gedächtnis, räumlichem Gedächtnis und Wortflüssigkeit gefunden. Mittlere Effektstärken wurden für Depression und Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie Arbeitsgedächtnis berichtet.

Einen prädiktiven Wert hatte die Depression genauer für das verbale sowie visuell-räumliches Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Nunnari et al., 2015). Diamond et al. (2008) haben in ihrer Studie aufgezeigt, dass sowohl höhere Depressions- und Fatiguewerte mit verlangsamer Informationsverarbeitung assoziiert sind. Ähnlich waren in einer weiteren Studie höhere Depressionswerte mit geringeren Leistungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert (Marrie et al., 2021). PwMS mit hohen Depressionswerten benötigten zudem mehr Lerndurchgänge in einem verbalen Gedächtnistest als PmMS mit niedrigen Depressionswerten sowie Personen einer gesunden Kontrollgruppe (Demaree et al., 2003). Negativ korreliert waren Depression und Leistungen innerhalb der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, des Gedächtnis und der exekutiven Funktion (Golan, 2018). Zudem waren bei PmMS mit RRMS und depressiver Symptomatik geringere Leistungen innerhalb der exekutiven Funktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie im visuell-räumlichen Gedächtnis im Vergleich zu PmMS ohne depressiver Symptomatik festzustellen (Morrow et al., 2016).

2.9 Wissenschaftliche und praktische Relevanz

In den vergangenen Jahren hat die kognitive Komponente innerhalb von MS ein immer größer werdendes wissenschaftliches Interesse an dessen Erforschung mit sich gebracht (Heled et al., 2021). Im klinischen Alltag zeigte sich jedoch eine unregelmäßige Erfassung der Kognition sowie ein Ausbleiben von Follow-Up Untersuchungen (Giedraitiene et al., 2018). Dies, trotz der hohen Prävalenz sowie der negativen Folgen auf die Lebensqualität von PmMS. Defizite in der kognitiven Leistung werden auch als Zeichen für akute Krankheitsaktivität gesehen und stellen deswegen ein wichtiges Screening-Tool im klinischen Alltag dar. Kognitive Veränderungen nicht oder unzureichend zu erfassen könnte hilfreiche Rehabilitationsprogramme verzögern (Benedict et al., 2020). Zudem dient das Monitoring der kognitiven Leistung als vielversprechendes Werkzeug zum Verständnis des

Krankheitsverhaltens (Sumowski et al., 2018).

Benedict et al. (2014) hielten eine wissenschaftliche Lücke in Bezug auf die Erfassung der Kognition im Akutschub bei PmMS fest. Dabei zeigten Giedraitiene et al. (2018), dass innerhalb eines Akutschubs die Kognition beeinträchtigt sein kann und danach im stabilen Krankheitsverlauf normalerweise wieder remittiert. Ein Bedarf nach Längsschnittstudien ist gegeben, da in der Vergangenheit kognitive Leistungen meist querschnittlich untersucht wurden (Castrogiovanni et al., 2023). Studien haben sich im Hinblick auf die Untersuchung der kognitiven Leistungsentwicklung auf einen Zeitraum von 3 Monaten nach einem Akutschub konzentriert (Benedict et al., 2014; Giedraitiene et al., 2018; Morrow et al., 2011). Eine Besonderheit der vorliegenden Studie liegt hierbei bei der Berücksichtigung eines längeren Zeitraums (1.5 Jahren) nach dem Akutschub um Schwankungen/Veränderungen im längsschnittlichen Verlauf zu berücksichtigen. Während die Studie von Morrow et al. (2011) einen retrospektiven Charakter hatte, keine Personen mit optischer Neuritis trotz Verwendung des SDMT ausschloss, zeichnet sich die vorliegende Studie ähnlich wie jene von Benedict et al. (2014) durch das prospektive Studiendesign und dem Studienausschluss bei nicht ausreichendem Visus aus.

Weinstock und Benedict (2022) beschreiben die Lücke an Forschung in Bezug auf kognitive Domänen fernab von der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die während des Akutschubs betroffen sein könnten. In diesem Zusammenhang zeichnet sich diese Studie neben dem Einbezug der gängigsten und sensitivsten Testverfahren wie etwa des *SDMT*, *BVMT-R* und des dem *CVLT* ähnlichem Testverfahren *VLMT*, durch eine von Dr. Pusswald zusammengestellte kognitive Testbatterie mit weiteren gut validierten neuropsychologischen Tests zur Erfassung der exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit- und Gedächtnisparameter sowie der räumlich-konstruktiven Komponente aus. Im Fokus dieser Arbeit steht folgend die kognitive Leistungserfassung im Akutschub sowie im stabilen Krankheitsverlauf für ein besseres Verständnis der kognitiven Leistungsentwicklung über die Zeit.

Darüber hinaus kann diese Studie auch einen Beitrag zu dem in den letzten Jahren aufgekommenen Phänomen der *Isolated Cognitive Relapses*, welche Pardini et al. (2014) als kognitiven Verfall in der Abwesenheit anderer klinischer Symptomatik mit einhergehendem Läsionsbefund, sichtbar im MRT, beschreiben, liefern. Zukünftige Studien könnten sich hierbei auf dieses Phänomen konzentrieren und hierbei etwa auf die Erfassung kognitiver Defizite bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Verschlechterung des EDSS-Score sowie dem Bestehen positiver Gadolinium-Befunde.

Psychologische Komorbiditäten wie etwa Depressionen sowie Angststörungen müssen

bei der Untersuchung der Kognition von MS-Patient:innen aufgrund deren Einflussstärke sowie bei der Interpretation von neuropsychologischen Ergebnissen berücksichtigt werden (Weinstock & Benedict, 2022). Zudem sind diese Krankheitsbilder häufiger bei Personen mit Multipler Sklerose zu finden als in der Normalbevölkerung (Boeschoten et al., 2017). Die wissenschaftliche Literatur über die Beziehung kognitiver Beeinträchtigung sowie Depressionen ist jedoch inkonsistent sowie unklar und dies ob der hohen Prävalenzen (Arnett, 2005). Bei der Untersuchung dieser beiden Faktoren konnten einige vergangene Studien keine Zusammenhänge zeigen (Deluca et al., 1994; Krupp et al., 1994; Rao et al., 1991), während ein negativer Zusammenhang jedoch durch andere Studienergebnisse gestützt wird (Demaree et al., 2003; Golan et al., 2018; Landrø et al., 2004; Marrie et al., 2021; Morrow, 2016; Siegert, 2005; Whitehouse, 2019). Aus der inkonsistenten Studienlage ist in diesem Zusammenhang ein Bedarf gegeben die Beziehung zwischen diese beiden Faktoren näher zu untersuchen. Dieser Themenbereich erfährt sogleich auch hohe praktische Relevanz durch die negativen Auswirkungen von Depressionen auf die erkrankten Personen. Depressionen führen neben anderen Faktoren wie etwa einer verringerten physischen Betätigung, der Unfähigkeit ein selbstständiges Leben zu führen gepaart mit einer krankheitsbedingten sozialen Isolation zu einer erhöhten Suizidgefahr bei PmMS (Pompili et al., 2012).

Ein weiterer thematisch wichtiger Bereich ist jener der kognitiven Rehabilitation. Hierbei wird durch meist intensive kognitive Trainingsprogramme versucht die kognitiven Funktionen wiederherzustellen bzw. Strategien zur Kompensation dieser zu vermitteln um Folgen von kognitiven Einbußen auf die Lebensqualität einzudämmen (Weinstock & Benedict, 2022). Jedoch ist die Wirkung solcher Interventionen nur gering bzw. inkonsistent, wie einige Übersichtsarbeiten zeigen (Das Nair et al., 2016; Mitolo et al., 2015; Rosti-Otajärvi & Hämäläinen, 2014). Die Ergebnisse dieser Studie zum kognitiven Leistungsverlauf vom Akutschub bis hin zur Leistung im stabilen Krankheitsverlauf können dazu beitragen kognitive Leistungsverläufe besser zu verstehen um so zu einem geeigneten Zeitpunkt mit einem kognitiven Trainingsprogramm zu starten, damit in weiterer Folge die Lebensqualität der PmMS gefördert wird bzw. erhalten bleibt.

3. Fragestellungen und Hypothesen

3.1 Fragestellung 1

Wie verlaufen die kognitiven Leistungsparameter von PmMS im Akutschub im Vergleich zum stabilen Krankheitsverlauf?

3.2 Hypothese 1

Die kognitiven Leistungen im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis sowie den exekutiven Funktionen verbessern sich signifikant vom Akutschub im Vergleich zum stabilen Krankheitsverlauf (6 Monate, 1.5 Jahre).

3.3 Fragestellung 2

Welchen Einfluss hat Depression auf die kognitiven Leistungen von MS-Patient:innen über die Zeit?

3.4 Hypothese 2

Depression steht in einem signifikant negativen Zusammenhang mit den kognitiven Leistungen im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis sowie den exekutiven Funktionen über die Zeit (Akutschub, 6 Monate, 1.5 Jahre).

4. Methodik

4.1 Beschreibung der wissenschaftlichen Studie

Im Juni 2019 wurde eine wissenschaftliche Studie mit dem Titel „*Cognitive dysfunction during acute inflammation in multiple sclerosis: cognitive relapse or mere sickness behavior – a single center pilot study*“ am Allgemeinen Krankenhaus Wien (AKH) nach Erhalt des Ethikvotums durch die Medizinische Universität Wien gestartet. Die Forschungsleitung übernahm Dr. med. univ. Tobias Monschein. Die vorliegende Arbeit ist in ebendieser Studie eingebettet.

Teilnehmer:innen wurden über die neurologische MS Spezialambulanz des AKH rekrutiert. Hierbei wurden PmMS sowie neudiagnostizierte Personen mit akutem MS-Schub bzw. klinisch isoliertem Syndrom zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Die zu erfüllenden Inklusionskriterien bestanden aus einem MS-Schub, guten Deutschkenntnissen, einem Visus über 0.8 sowie einer Altersgrenze zum Teilnahmeeinschluss von über 18 Jahren. Darüber hinaus sollte bei Studienbeginn und aktuellem Schub zum ersten Messzeitpunkt noch keine medikamentöse Kortisonbehandlung erfolgt sein. Folgend haben die Ausschlusskriterien eine aktuelle Kortison-Behandlung sowie ein Studieneintrittsalter von unter 18 Jahren beinhaltet.

Die Studienleitung ging abseits den in dieser Arbeit verfolgten Fragestellungen zudem anderen Studienzielen nach. Dies schließt etwa die Untersuchung, ob kognitive Defizite ein vorübergehendes Krankheitsverhalten in Bezug auf einen Schub darstellen oder als anhaltende Prädiktoren für Progression der Krankheit zu betrachten sind, ein. Im Kontext kognitiver Beeinträchtigungen wurden auch kurz- und langfristige individuelle prädiktive Werte von Bio- Markern wie etwa individuelle Werte nach erfolgter optischer Kohärenztomographie oder Magnetresonanztomographie untersucht.

Nach einer neurologischen Eingangsuntersuchung wurde im Akutschub, welcher den ersten von drei Messzeitpunkten darstellt, eine kognitive Testbatterie den Proband:innen vorgelegt. Diese Testbatterie orientiert sich an der Testbatterie *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS; Benedict et al., 2012). Die Testbatterie besteht aus dem SDMT (Smith, 1982), dem BVMT-R (Benedict, 1997) sowie dem CVLT –II (Delis et al., 1987) und weist eine Sensitivität von 94 % sowie eine Spezifität von 84 % auf (Benedict et al., 2012). Die BICAMS wurde in dieser Studie von Priv.-Doz. Mag. Dr. Pusswald, MSc um weitere Testverfahren ergänzt und modifiziert. Im nächsten Kapitel werden diese Tests erläutert (siehe Kapitel 4.2). Innerhalb dieser neuropsychologischen Testbatterie wurde auch die Depressivität erfasst. Zudem sollten die Proband:innen zuhause unterschiedliche Fragebögen ausfüllen, welche diese zu jedem Messzeitpunkt mitgebracht haben. Diese hatten Fatigue, Persönlichkeitseinschätzungen sowie Fragen zur Lebensqualität und Ängstlichkeit zum Inhalt.

Follow-Up Termine fanden sowohl nach 6 Monaten als auch nach 1.5 Jahren statt. Zu jedem Messzeitpunkt war die Vorgangsweise gleich. Im Ausmaß einer Routine-Untersuchung nach 3,5 Jahren können die Proband:innen abermals die kognitive Testbatterie ausführen. Die Bearbeitung der Testbatterie dauerte ungefähr 90 Minuten.

Die eingeschlossenen Patient:innen wurden umfassend über die Studie informiert und konnten nach Unterschrift des Studienprotokolls als Teilnehmer:innen aufgenommen werden. Ein Rückzug aus der Studie war und ist zu jedem Zeitpunkt möglich und dies ohne Mitteilung oder Begründung. Die gesammelten Daten der Patient: innen wurden gemäß dem aktuellen Datenschutzbestimmungen erfasst und gespeichert. Bis zum heutigen Stand (Juli, 2024) läuft die Studie noch.

4.2 Untersuchungsinstrumente

4.2.1 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde in dieser Studie mithilfe des

Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Smith, 1982) gemessen. Den Proband:innen wird hierbei eine Seite vorgelegt, auf dieser oben eine Vorlage zu sehen ist, welche die Ziffern 1-9 mit Symbolen verbindet. Weiter unten auf dem Blatt folgen dann in Reihen angeordnet lediglich Symbole und die Aufgabe besteht darin ebendiesen Symbolen die oben im Testschlüssel entsprechenden Zahlen zuzuordnen. Nach einem Übungsdurchlauf unter Anleitung von 10 Aufgaben haben die Proband:innen 90 Sekunden für die Testaufgabe Zeit (Benedict et al., 2017). Die Leistung wird folgend anhand der Gesamtanzahl der korrekten Antworten gemessen (Benedict et al., 2008).

In einer Stichprobe von PwMS konnte ein Koeffizient von 0.97 für die Test-Retest Reliabilität festgestellt werden (Benedict, 2005). Es konnte gezeigt werden, dass der *SDMT* gut für das wiederholte Testen geeignet ist und nur geringe Lerneffekte in der Höhe von 0.2 Standardabweichungen festzustellen sind (Benedict et al., 2008). In einer Studie von Parmenter et al. (2007) zur Untersuchung des *SDMT* als Screening Verfahren hat ein Ergebnis von 55 Punkten oder niedriger 72 % der Patient:innen erfassen können, was in einer Spezifität von 0.60 sowie Sensitivität von 0.82 gemündet hat.

Wenn sich der Testwert mehr als 1.5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der entsprechenden Normvergleichsgruppe befindet, spricht man von einer klinisch auffälligen Testleistung im *SDMT*. Eine relevante klinischen Verschlechterung bei Follow-Up Terminen ist gegeben, wenn sich die Testleistung um 4 Rohwerte vermindert hat (Smith, 1982).

Die Durchführung des *SDMT* kann sowohl mündlich als auch schriftlich erfolgen (Benedict et al. 2017). In der vorliegenden Studie wurde zu Messzeitpunkt 1 im akuten Schub die schriftliche Version verwendet und sodann für eine optimale Vergleichbarkeit auch für die zwei weiteren Messzeitpunkte auf diese Version zurückgegriffen.

4.2.2 Aufmerksamkeit

Zur Erfassung der Aufmerksamkeit der Proband:innen wurde auf die *computerbasierte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP; Zimmermann & Fimm, 2019) zurückgegriffen. Es wurde hierbei eine Auswahl an in der Testbatterie integrierten Subtests den Proband:innen zur Durchführung vorgelegt. Auf ebendiese Untertests, nämlich *Alertness*, *Go/NoGo* sowie *geteilte Aufmerksamkeit* wird nun im Folgenden näher eingegangen.

Der Subtest *Alertness* misst Reaktionsgeschwindigkeiten und beinhaltet zwei Aufgaben. Eine Bedingung mitsamt des Kennwerts *Alertness ohne Warnton* erhebt die Reaktionsbereitschaft sowie allgemeine Aktivierung. Den Proband:innen wird in dieser Bedingung über einen Computerbildschirm ein immer wiederkehrendes aufblinkendes Kreuz dargeboten, wobei die Aufgabe darin besteht, durch das Drücken einer Taste auf den Stimuli

zu reagieren. Im Vergleich zur ersten Bedingung wird bei der Erfassung des Kennwerts *Alertness mit Warnton* die Reaktionsgeschwindigkeit erfasst, sobald die Proband:innen nach dem Ertönen eines Warntons und der Darbietung des Kreuzes auf dem Bildschirm die Computertaste gedrückt haben. Die Erhöhung der Aufmerksamkeit aufgrund des implementierten Hinweisreizes wird durch eine Differenzbildung der oben beschriebenen Kennwerte erreicht und sodann als Parameter *Kennwert phasische Alertness* bezeichnet (Zimmermann & Fimm, 2019).

Innerhalb des Subtests *Go/NoGo* liegt der Fokus auf der Erfassung der Impulskontrolle sowie der Fähigkeit eine Reaktion zu unterlassen, wenn ein irrelevanter Stimulus dargeboten wurde. Hierbei liegt die Schwierigkeit darin, eine selektive Reaktion auf einen Stimulus darzubieten, jedoch auf einen optisch ähnlichen Alternativstimulus nicht zu reagieren bzw. den Impuls zu einer Reaktion zu unterbinden. Begangene Fehler werden gemessen und dienen hierbei als relevante Kennwerte, welche sich entweder durch das Auslassen einer adäquaten Reaktion oder einer Reaktion nach Darbietung von Distraktoren zeigen (Zimmermann & Fimm, 2019). Während der *Go/NoGo* neben der Aufmerksamkeit auch die Inhibition misst, wurde in dieser Studie entschieden diesen Test als Aufmerksamkeitsparameter zu behandeln (Morooka et al., 2012).

Der Untertest *Geteilte Aufmerksamkeit auditiv* sowie *Geteilte Aufmerksamkeit visuell* der *TAP* misst die Fähigkeit der Teilnehmer:innen deren Aufmerksamkeit zu teilen und dies unter parallel stattfindenden Aufgaben. In Form einer *dual-task* Aufgabe müssen Proband:innen sowohl auf auditive als auch visuelle Stimuli achten und in der Folge eine angemessene Reaktion zeigen. So muss bei aufblinkenden Kreuzen, die zusammen eine bestimmte Form (Quadrat) darstellen, ein Tastendruck erfolgen sowie dasselbe Verhalten gezeigt werden, wenn zwei im Hintergrund laufende gleiche Töne wahrgenommen werden. Als Testwert dienen hier die Male wenn eine Reaktion als gewünschte Antwort auf visuelle bzw. auditive Teststimuli ausgeblieben ist (Zimmermann & Fimm, 2019).

4.2.3 Exekutive Funktionen

Zur Messung exekutiver Funktionen ist in der vorliegenden Stichprobe eine Auswahl an unterschiedlichen Testverfahren zur Anwendung gekommen. So wurde der *HAMASCH-5Punkte-Test* (H5PT-R; Haid et al. 2004) zur Durchführung eingesetzt. Der Test erfasst die figurale Flüssigkeit innerhalb der exekutiven Funktionen. Hierbei handelt es sich um ein Papier-Bleistift Format bei welchem den Untersuchungssubjekten ein Blatt mit 40 Kästchen, in welchen fünf immer gleich angeordnete Punkte zu sehen sind, vorgelegt wird. Die Aufgabe besteht darin viele unterschiedliche Figuren einzuzeichnen indem mindestens 2 Punkte

(einfache Figur) oder bis zu 5 Punkte (komplexe Figur) miteinander verbunden werden können. Für diese Aufgabenstellung hatten die Proband:innen 3 Minuten Zeit. Als individueller Leistungsparameter dient bei diesem Test die Gesamtanzahl der korrekten Figuren (Haid et al., 2004).

Darüber hinaus wurden aus der *Wechsler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS-IV) das Testverfahren *Zahlen nachsprechen* mit den Untertests *sequentiell* sowie *rückwärts* vorgegeben (Petermann & Wechsler, 2012). Innerhalb des Subtest *Zahlen nachsprechen sequentiell* müssen die Proband:innen die von den Testleiter:innen vorgesprochene Zahlenreihe in aufsteigender Reihenfolge wiedergeben. Hingegen liegt die Aufgabenstellung des Subtest *Zahlen nachsprechen rückwärts* darin, vorgegebene Zahlenfolge in umgedrehter Reihenfolge wiederzugeben. Das Testabbruchkriterium besteht in Bezug auf beide Untertests, wenn Proband:innen 2 aufeinanderfolgende Zahlenreihen nicht korrekt wiedergeben konnten. Während für den gesamten *WAIS-IV* eine Reliabilität von $r = .97$ vorliegt, befindet sich dieser Wert in Bezug auf die Untertests zwischen $r = .87$ und $r = .94$ (Petermann & Wechsler, 2014).

Zur Erfassung der Sprachproduktion sowie exekutiver Funktionen wurde der *Regensburger Wortflüssigkeits-Test* (RWT, Aschenbrenner et al., 2000) und hier genauer der Untertest *formallexikalische Wortflüssigkeit* eingesetzt. Innerhalb von 2 Minuten müssen die Proband:innen möglichst viele unterschiedliche Wörter nennen, die mit dem Anfangsbuchstaben *S* oder für die Parallelversion *B* beginnen. Einige Regeln mussten dabei von den Proband:innen beachtet werden, wie etwa das Verbot von Mehrfachnennungen oder Wortstammwiederholungen sowie die Verwendung von Eigennamen. Relevanter Kennwert war für diesen Test die Anzahl der korrekt produzierten Wörter nach Abzug der Fehler (Aschenbrenner et al., 2000). Für die vorliegende Studie wurde eine Parallelversion verwendet, sodass sich Proband:innen beim 3. Messzeitpunkt mit derselben Aufgabenstellung wie zum ersten Messzeitpunkt konfrontiert sahen.

Zudem wurde die kognitive Flexibilität durch zwei Untertests des *Regensburger Wortflüssigkeits-Tests* untersucht. Beim Untertest *semantisch kategorielle Flüssigkeit* bestand die Aufgabe darin, möglichst viele verschiedene Wörter, welche der Kategorie *Lebensmittel* oder für die Parallelversion der Kategorie *Tiere* zuzuordnen sind, zu nennen und dabei keine Mehrfachnennungen zu verursachen. Auch hier wurde als relevanter Kennwert die Gesamtanzahl der korrekt produzierten Wörter herangezogen. Zudem gab es wie auch schon bei der Messung der formallexikalischen Wortflüssigkeit eine Parallelversion für den zweiten Messzeitpunkt aber keine für den dritten Messzeitpunkt sodass für Zeitpunkt 1 und 3

dieselben Versionen herangezogen wurden (Aschenbrenner et al., 2000).

In Bezug auf den Untertest *semantischer Kategorienwechsel* mussten die Teilnehmer:innen abwechselnd möglichst viele verschiedene Wörter nennen, die abwechselnd einer Kategorie zugeordnet werden können. Es bestanden 2 Versionen für diesen Test. So sollten die Proband:innen zunächst eine Sportart und dann eine Frucht innerhalb der Version *Sportarten-Früchte* nennen. Eine Parallelversion beinhaltete die Kategorien *Kleidungsstücke-Blumen*. Eine Sonderregelung für die Kategorie Früchte bestand darin, dass hier sowohl alle Obst- als auch Gemüsesorten als korrekte Wörter zu zählen waren (Aschenbrenner et al., 2000).

4.2.4 Verbales Gedächtnis

Zur Messung des deklarativen Verbalgedächtnisses wurde der *Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT) eingesetzt (Helmstaedter et al., 2001). Filser et al. (2018) beschreiben den VLMT als eine deutsche Version des *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). Der VLMT erfasst sowohl die Lernkurve, das Enkodieren sowie die Abruf- und Wiedererkennungseistung. Den Proband:innen wird hierbei eine Liste mit 15 semantisch unabhängigen Wörtern vorgelesen, welche sodann aus dem Gedächtnis wiedergegeben werden soll. Hierbei kommt es insgesamt zu 5 Durchgängen, welche ausgewertet, die Leistung bei der die Lernkurve im Vordergrund steht, nämlich den *Faktor Lernen*, abbilden. Nach 30 Minuten müssen die Proband:innen ebendiese Liste aus dem Gedächtnis abrufen. dies stellt den *Faktor Konsolidierung* dar. Zudem besteht die Aufgabenstellung innerhalb des *Faktors Wiedererkennungseistung* darin unter einer Auswahl vorgegebener Wörter, die neben den zuvor gelernten Wörtern auch semantisch und phonetisch ähnliche Distraktoren enthält, die gelernten 15 Wörter korrekt wiederzuerkennen. Testleistungen zwischen den Prozenträngen 16 und 84 werden als durchschnittlich angesehen (Helmstaedter et al., 2001). Hierbei wurde wiederum für den zweiten Messzeitpunkt eine Parallelversion eingesetzt um Lerneffekte zu minimieren. Zum dritten Messzeitpunkt nach 1.5 Jahren wurde wieder auf die ursprüngliche Originalversion des ersten Messzeitpunkts zurückgegriffen.

Darüber hinaus wurde zur Erfassung des verbalen Gedächtnis der Subtest *Zahlen nachsprechen vorwärts* aus der *Wechsler Adult Intelligence Scale IV* (WAIS-IV) verwendet (Petermann & Wechsler, 2012). Hierbei müssen Proband:innen immer größer werdende Zahlenreihen nachsprechen. Das Abbruchkriterium ist gegeben, wenn 2 aufeinanderfolgende Zahlenreihen nicht richtig wiedergegeben werden können (Petermann & Wechsler, 2012).

4.2.5 Visuell-räumliche Konstruktionsfähigkeit und visuelle Gedächtnisleistung

Zur Erfassung des visuell räumlichen Gedächtnis sowie dem Lernen wurde der *Brief Visuospatial Memory Test-Revised* (BVMT-R) eingesetzt (Benedict, 1997). Hierbei wurde den Teilnehmer:innen ein Blatt mit 2x3 angeordneten geometrischen Figuren jeweils für 3 Durchgänge für 10 Sekunden vorgelegt. Anschließend müssen die Proband:innen die geometrischen Figuren aus dem Gedächtnis auf einem Blatt auf der richtigen Stelle einzeichnen. Neben diesen 3 Durchgängen wird dasselbe Prozedere nochmals nach 25 Minuten ohne erneute Vorlage der Figuren durchgeführt. Relevante Kennwerte sind hier neben dem *Faktor Lernen* auch der *Faktor Verzögerter Abruf*. Bei der Auswertung können zwischen 0 und 2 Punkte pro Figur vergeben werden. Wenn die Teilnehmer:innen eine Figur genau nachgezeichnet sowie an der richtigen Stelle platziert haben, bekomme diese die vollen 2 Punkte. Die Proband:innen erhalten einen Punkt, wenn die Figur an der richtigen Stelle teilweise richtig gezeichnet wurde oder diese an der falschen Stelle richtig gezeichnet wurde. Der Kennwert *Lernen* beschreibt die Fähigkeit sich visuell-räumliche Stimuli über mehrere Durchgänge einzuprägen und zu reproduzieren. Beim *Verzögertem Abruf* steht die Fähigkeit diese Informationen aus dem Langzeitgedächtnis abzurufen im Vordergrund. Zudem spiegelt der folgende Kennwert die enkodierten Informationen beim verzögerten Abruf nach 25 Minuten wieder. Für die 3 Lerndurchgänge werden Reliabilitäten zwischen .96 und .97 angegeben sowie eine Reliabilität von .97 in Bezug auf den verzögerten Abruf. Die Test-Retest Reliabilität für die 6 alternativen Formen liegen zwischen .60 für den ersten Durchgang und .84 für den dritten Durchgang. Der *BVMT-R* korreliert am stärksten mit anderen Tests zur Erfassung des visuell-räumlichen Gedächtnis und schwächer mit Tests zur verbalen Gedächtnisleistung (Benedict, 1997). In der vorliegenden Studie wurden für jeden Messzeitpunkt Parallelversionen eingesetzt.

Zusätzlich wurde die visuell räumliche Konstruktionsfähigkeit sowie das visuell-räumliches Gedächtnis mittels des *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (ROCF) in der vorliegenden Studie gemessen (Meyers & Meyers, 1995). Hierbei wird den Proband:innen eine komplexe geometrische Figur vorgelegt mit der Aufgabenstellung diese möglichst genau nach der Vorlage abzuzeichnen. Dabei gibt es eine zeitliche Begrenzung von 10 Minuten. Der daraus entstehende Kennwert wird als *Rey Copy* beschrieben. Zur Beurteilung der Visuokonstruktion wird die Zeichnung gemäß dem Auswertungsmanual mittels Punkten für einerseits Genauigkeit sowie andererseits Richtigkeit der Position der einzelnen Komponenten der Figur bewertet. Anschließend wird die Vorlage entfernt und die Testpersonen müssen die Figur aus dem Gedächtnis erneut auf einem Blatt einzeichnen.

Zudem müssen die Proband:innen diese Aufgabe erneut nach 30 Minuten durchführen. Es entstehen somit zwei Kennwerte, nämlich einerseits jener für den unmittelbaren Abruf *Rey Memory 1* und einer für den verzögerten Abruf *Rey Memory 2* nach 30 Minuten. Während der erste Durchgang vor allem visuokonstruktive Fähigkeiten misst, erfassen die zwei Gedächtnisaufgaben das visuell- räumliche Gedächtnis. Zwischen den Prozenträngen 16 und 84 befinden sich beim *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* durchschnittliche Ergebnisse. Darüberhinaus wird die Test-Retest Reliabilität mit Koeffizienten zwischen .76 und .89 angegeben (Meyers & Meyers, 1995). Für diesen Test wurde zu Messzeitpunkt 2 eine Parallelversion eingesetzt. Für den dritten Messzeitpunkt wurde auf die Originalversion zurückgegriffen.

4.2.6 Fragebögen

Neben der oben vorgestellten neuropsychologischen Testbatterie wurden zudem Fragebögen zur Einschätzung der Depressionssymptomatik, Fatigue, Lebensqualität, Angst- und MS-Symptomatik eingesetzt. Im Folgenden wird jedoch nur jener Fragebögen beschrieben, der für folgende Arbeit von Bedeutung war.

Um die Depressionssymptomatik der Proband:innen zu erfassen wurde das *Beck Depressions Inventar Revision II (BDI-II)* eingesetzt (Hautzinger et al., 2006). Dieses Selbstbeurteilungsinstrument erfasst die Schwere der Depressionssymptomatik mithilfe von 21 Items. Folgend wird zur Auswertung ein Summenwert der Items gebildet. Auf einer 4-stufigen Likert Skala von 0-3 schätzen die Proband:innen in welchem Ausmaß die Aussagen für diese in Bezug auf die letzten zwei Wochen zugetroffen haben. In diesem Zusammenhang lautet ein Beispielitem „*Pessimismus: 0- Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft., 1- Ich seh mutloser in die Zukunft als sonst., 2- Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird., 3- Ich glaube dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.*“.

Während die Cutoff-Werte für *keine Depression* zwischen 0-8 liegen, stellen Werte zwischen 9-13 eine *minimale Depression* dar, Summenwerte von 14-19 eine *leichte Depression*, von 20-28 eine *mittelschwere Depression* und Werte ab 29 eine *schwere Depression* dar. Die interne Konsistenz liegt bei psychiatrischen Stichproben zwischen 0.89 und 0.94 sowie bei nichtklinischen Stichproben im Bereich von 0.84 und 0.91 (Hautzinger et al., 2006).

4.3 Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe umfasste insgesamt 79 Teilnehmer: innen (N=79). Von diesen wurden 20 Personen aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen, die im Folgenden erläutert werden. Zwei Teilnehmer:innen erhielten zunächst eine Diagnose für einen vermeintlichen MS-Schub, wurden jedoch im Studienverlauf ausgeschlossen. Bei anderen zwei Personen konnte die Multiple Sklerose im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden. Eine Person wurde ausgeschlossen, weil eine zweite Messung fehlte. Eine andere Person musste die Studie wegen eines Umzugs verlassen und konnte somit nicht weiter teilnehmen. Vier Personen reichten keine Fragebögen ein, und eine Person wurde ausgeschlossen, weil sie keine Deutschkenntnisse hatte. Eine weitere Person schied aufgrund einer Schwangerschaft aus, und 8 weitere Personen verließen die Studie aus nicht näher genannten persönlichen Gründen.

Zum ersten Messzeitpunkt nahmen insgesamt 59 Personen teil. Nach sechs Monaten waren es 54 Personen und nach 1.5 Jahren zum dritten Messzeitpunkt nahmen 26 Personen teil. Das Durchschnittsalter betrug 35.26 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,14 (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Soziodemographische und krankheitsspezifische Daten samt Mittelwerten und Standardabweichungen

Variable	M	SD
Alter	35.3	10.1
Erkrankungsdauer in Jahren ^a	6.9	7.9
EDSS-Score Akutschub ^b	3.0	1.1
EDSS-Score 6 Monate ^c	1.7	1.4
EDSS-Score 1.5 Jahre ^d	2.1	1.7
	Häufigkeit	Prozent
Geschlecht		
Weiblich	43	72,9

Männlich	16	27,1
Verlaufsform		
RRMS	54	91,5
SPMS	3	5,1
CIS	2	3,4

Anmerkungen. N=59, ^a Datum Erste Testung – Datum Erstdiagnose. ^b N=59. ^c N= 55. ^d N=29.

Die Stichprobe bestand zum ersten Messzeitpunkt aus 43 Frauen und 16 Männern. Frauen waren in dieser Stichprobe leicht überrepräsentiert da die Geschlechterverteilung in Österreich üblicherweise mit 2.2:1 beziffert wird (Salhofer-Polanyi et al., 2017). Mehrheitlich (91.5 %) nahmen Personen mit schubförmig-remittierendem Verlauf an der Studie teil. Darüberhinaus hatten 5.1 % der Proband:innen einen sekundär progredienten Verlaufstyp und 3.4 % ein klinisch-isoliertes Syndrom (vgl. Tabelle 1).

4.4 Beschreibung der statistischen Auswertung

Für die statistische Auswertung der Studienergebnisse wurde ein Multilevelmodell gerechnet und auf die Statistiksoftware IBM SPSS in der Version 25 zurückgegriffen. Es kann vorkommen, dass Daten eine hierarchische Struktur aufweisen bzw. einige Variablen verschachtelt in anderen Variablen strukturiert sind (Field, 2009). In vorliegender Längsschnittsstudie sind die Daten so organisiert, dass sich einzelne Messungen wie etwa die kognitiven Leistungen der Proband:innen zu den 3 Messzeitpunkten auf *Level 1* befinden und diese Messungen auf *Level 2* in den Personen verschachtelt sind. Die Vorteile einer solchen Mehrebenenanalyse liegen hauptsächlich darin, dass fehlende Daten berücksichtigt werden sowie die Verletzung der Unabhängigkeit der Daten kein Hindernis darstellt und vielmehr das Multilevelmodell abhängige Daten modellieren kann (Field, 2009). Darüber hinaus muss die Homogenität der Steigung der Regressionsgeraden nicht gegeben sein. In der Folge, weil in der vorliegenden MS-Studie abhängige und fehlende Daten gegeben waren, da zum Zeitpunkt der Datenanalyse nicht alle Personen alle 3 Messzeitpunkte durchlaufen haben, wurde das geschilderte Multilevelmodell als statistisches Verfahren zur Auswertung der Daten ausgewählt.

Zudem wurde für die Berechnungen durchgehend Rohwerte statt Prozentränge verwendet. Dies aus dem Grund, da Proband:innen über die Dauer der Studie durch das Altern in eine andere Normgruppe fallen würden und somit nicht mehr mit derselben

Normgruppe verglichen werden würden. Somit könne die Gefahr vorgebeugt werden, dass Veränderungen der kognitiven Leistung auf das Altern zurückzuführen sind und nicht auf eine tatsächliche Veränderung der Kognition über die Zeit. Außerdem wurde neben dem Alter, das Geschlecht und auch die Erkrankungsdauer als Kontrollvariablen innerhalb der berücksichtigt.

Zur Beantwortung und Untersuchung der Fragestellungen bzw. Hypothesen wurden unterschiedliche Modelle verglichen sowie paarweise Vergleiche zwischen den Messzeitpunkten vorgenommen. Hierbei schloss das erste Modell (Modell 1) personenrelevante Parameter wie etwa das Alter, Geschlecht sowie die Erkrankungsdauer als ein. Diese waren als feste Effekte, Faktoren, die sich nicht über die Zeit ändern, Teil des Modells. Als abhängige Variable fungierten jeweils die Testwerte der Personen für einen der in der kognitiven Testbatterie enthaltenen Tests. In einem zweiten Modell (Modell 2) waren neben den festen Effekten Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer auch die Depressionswerte des BDI-II der Personen zu den 3 Messzeitpunkte enthalten.

Zur Schätzung der Parameter wurde auf die *Maximum Likelihood* Methode (ML) zurückgegriffen. Während die *Restricted Maximum Likelihood* Methode genauere Schätzungen von zufälligen Varianzen liefert, stellt die erwähnte *Maximum Likelihood* Methode ein besseres Tool für genauere Schätzungen fester Regressionsparameter dar (Field, 2009). Darüber hinaus muss man die ML-Methode verwenden wenn Modelle, wie im vorliegenden Fall, verglichen werden sollen (Field, 2009).

Wie auch in der logistischen Regression wird der Modellfit für das Mehrebenenmodell mithilfe eines χ^2 -likelihood ratio test gemessen und dies passiert anhand der von SPSS berichteten Devianzen (-2 log-likelihood). Je kleiner dieser Wert bei Hinzunahme eines Prädiktors ins Modell wird, desto besser passt das neue Modell auf die Daten (Field, 2009). Bei der Berechnung des χ^2 -likelihood ratio test werden die beiden Devianzen (-2log likelihood) der Modelle subtrahiert und mit dem kritischen χ^2 -Wert für die entsprechenden Freiheitsgrade verglichen. Eine signifikante Reduktion nach Hinzunahme eines Parameters deutet auf eine Steigerung der erklärten Varianz des neuen Modells hin.

Die Struktur der Kovarianz wurde als *First-order Autoregressive Structure AR (1)* festgelegt, welche eine gängige Herangehensweise bei Studiendesigns mit Messwiederholungen darstellt. Die Struktur beruht auf der Annahme, dass die Korrelationen zwischen näher liegenden Zeitpunkten höher sind als jene zwischen weiter voneinander entfernten Zeitpunkten (Field, 2009).

Aufgrund der hohen Anzahl der Parameter wurde eine Bonferroni-Korrektur bei den

paarweisen Vergleichen, welche auf geschätzten Randmitteln basieren, angestellt, um eine Alpha-Fehler Kumulierung zu vermeiden. Das Signifikanzniveau wurde für jegliche statistische Verfahren auf $\alpha = .05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1 Kognitive Leistungsentwicklung über die Zeit

Zunächst wurde basierend auf der Hypothese 1 geprüft, ob sich die kognitiven Leistungen der Proband:innen im stabilen Krankheitsverlauf im Vergleich zum Akutschub verbessern. Die Ergebnisse der kognitiven Tests werden im Folgenden aufgeschlüsselt in einzelne kognitive Domänen aufgelistet. In *Tabelle 2* befindet sich zudem eine Auflistung unterdurchschnittlicher Testleistungen ($PR < 16$) für die einzelnen kognitiven Parameter.

Tabelle 2

Unterdurchschnittliche Testergebnisse angegeben mit Häufigkeiten und Prozentsen für alle 3 Messzeitpunkte

Kognitive Leistungsparameter	Akutschub	6 Monate	1.5 Jahre
SDMT	16 (27.6 %)	6 (11.1 %)	0 (0.0 %)
BVMT –R Lernen	7 (12.3 %)	6 (10.9 %)	10 (37.0 %)
BVMT- R Verzögerter Abruf	17 (29.8 %)	7 (13.2 %)	4 (15.4 %)
VLMT- Lernen	11 (19.0 %)	6 (10.9 %)	4 (15.4 %)
VLMT- Konsolidierung	5 (8.6 %)	10 (18.5 %)	3 (12.0 %)
VLMT-Faktor Wiedererkennung	8 (14.0 %)	5 (9.4 %)	3 (11.5 %)
ROCF- Copy	5 (8.6 %)	4 (7.3 %)	1 (3.8 %)
ROCF- Verzögerter Abruf	15 (26.8 %)	2 (3.7 %)	1 (3.7 %)

TAP-Kennwert phasische Alertness	9 (15.5%)	12 (22.6 %)	1 (4.0 %)
TAP-Alertness ohne Warnsignal	11 (19.0 %)	5 (9.3 %)	2 (7.7 %)
TAP-Alertness mit Warnsignal	11 (19.0 %)	10 (18.5 %)	3 (11.5 %)
TAP-Go/NoGo	9 (15.5 %)	5 (9.3 %)	1 (3.8 %)
TAP-Geteilte Aufmerksamkeit auditiv	14 (24.6 %)	13 (24.1 %)	8 (30.8 %)
TAP-Geteilte Aufmerksamkeit visuell	8 (14.0 %)	6 (11.1 %)	1 (3.8 %)
WAIS-IV Zahlen nachsprechen vorwärts	7 (12.3 %)	10 (18.2 %)	2 (7.7 %)
WAIS-IV Zahlen nachsprechen rückwärts	7 (12.3 %)	7 (12.7 %)	3 (11.5 %)
WAIS-IV Zahlen nachsprechen sequentiell	8 (16.7 %)	6 (12.8 %)	3 (13.6 %)
HAMASCH- 5Punkte - Test	5 (9.1 %)	3 (5.6 %)	1 (4.2 %)
RWT- formalexikalisches Wortflüssigkeit	24 (42.9 %)	19 (35.8 %)	4 (15.4 %)
RWT-semantisch- kategoriale Wortflüssigkeit	24 (42.1 %)	13 (24.5 %)	1 (3.8 %)
RWT semantischer Kategorienwechsel	24 (42.9 %)	20 (38.5 %)	9 (34.6 %)

5.2.1 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt von Zeit $F(2, 49) = 13.42, p < .001$ auf die abhängige Variable *SDMT*. Das heißt, dass sich die Ergebnisse der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu den 3 Messzeitpunkten signifikant unterschieden haben (siehe Abb. 2).

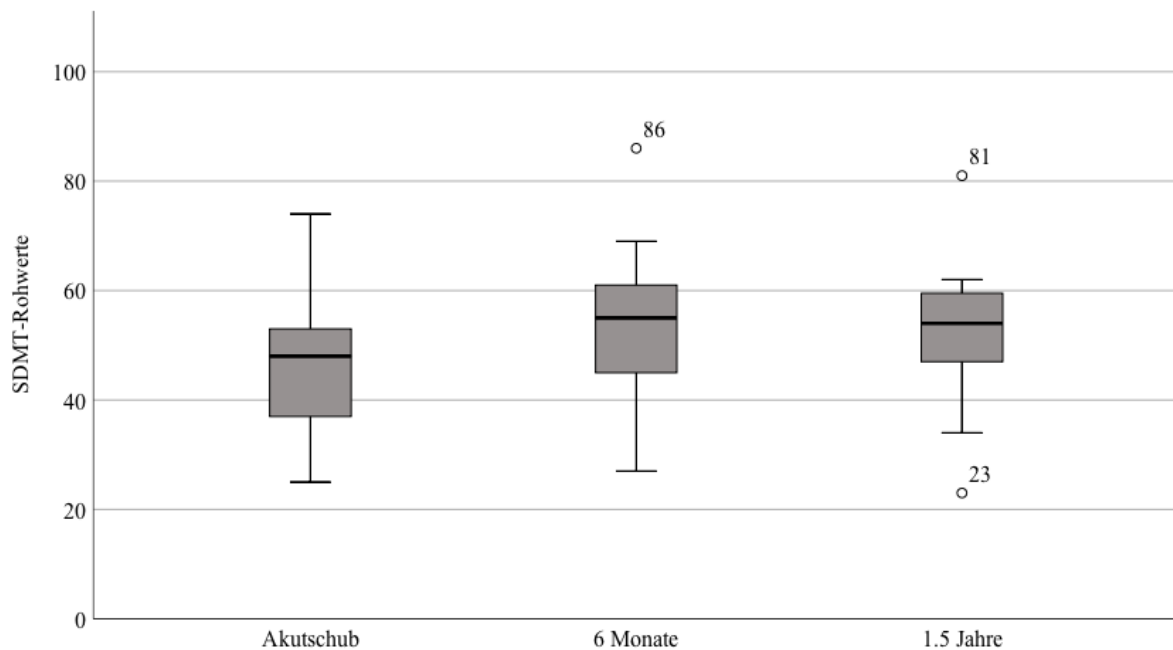


Abbildung 2: Kognitive Leistungsentwicklung über die Zeit, SDMT-Rohwerte

Post-Hoc Tests zeigten eine signifikant ($p < .001$) höhere Leistung zu Messzeitpunkt 2 im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt sowie zwischen Messzeitpunkt 1 vs. 3 ($p = .021$). Zwischen Messzeitpunkt 2 vs. 3 gab es keine signifikanten mittlere Differenz.

Tabelle 3

Mittlere Differenzen des SDMT

Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittelwertsdifferenz	SE	Signifikanz	95 % - KI*
I-J					
Baseline	6 Monate	-5.25	1.01	<.001	2.75, 7.75
6 Monate	1.5 Jahre	1.08	1.36	1.00	-2.25, 4.41
Baseline	1.5 Jahre	-4.17	1.48	.021	-7.83, -.50

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

5.2.2 Visuelle Gedächtnisleistung & visuell räumliche Konstruktionsfähigkeit

Beim *BVMT-R* hat sich beim Faktor *Lernen* kein signifikanter Effekt $F(2, 85) = 0.34$, $p = .966$ von Zeit auf diese Variable ergeben. Paarweise Vergleiche haben keine signifikanten Mittelwertsdifferenzen hervorgebracht (vgl. Tabelle 4).

Der Faktor *verzögerter Abruf* hat einen signifikanten Haupteffekt von Zeit $F(2, 77) = 10.29$, $p < .001$ ergeben. Dabei zeigten auch paarweise Vergleiche der einzelnen Messzeitpunkte signifikante Unterschiede. Paarweise Vergleiche zwischen Messzeitpunkt 1 vs. 2 ($p < .001$) 1 vs. 3 ($p = .005$) waren signifikant. Zwischen Messzeitpunkt 2 vs. 3 ($p = 1.000$) gab es keine signifikante Mittelwertsdifferenz (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

Mittlere Differenzen der Faktoren Lernen und Verzögerter Abruf (BVMT-R)

BVMT-R Lernen					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz	SE	Signifikanz	95 %- KI
I-J					
Baseline	6 Monate	.118	.69	1.00	-1.58, 1.82
6 Monate	1.5 Jahre	.083	.82	1.00	-1.94, 2.10
Baseline	1.5 Jahre	.201	.80	1.00	-1.75, 2.15
BVMT-R Verzögerter Abruf					
Baseline	6 Monate	-1.69	.38	.0001	-2.63, -.74
6 Monate	1.5 Jahre	-.15	.50	1.00	-1.37, 1.06
Baseline	1.5 Jahre	-1.84	.56	.005	-3.22, -.46

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

Beim Faktor *Copy* des *ROCF* konnte kein signifikanter ($p = .772$) Haupteffekt von Zeit $F(2, 89) = .26$ festgestellt werden. Paarweise Vergleiche haben keine signifikanten Mittelwertsdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten gezeigt (siehe Tabelle 5).

Hingegen konnte ein signifikanter ($p < .001$) Effekt von Zeit für die Variable

verzögerter Abruf des ROCF festgestellt werden $F(2, 53) = 31.97$ (siehe Abb. 3).

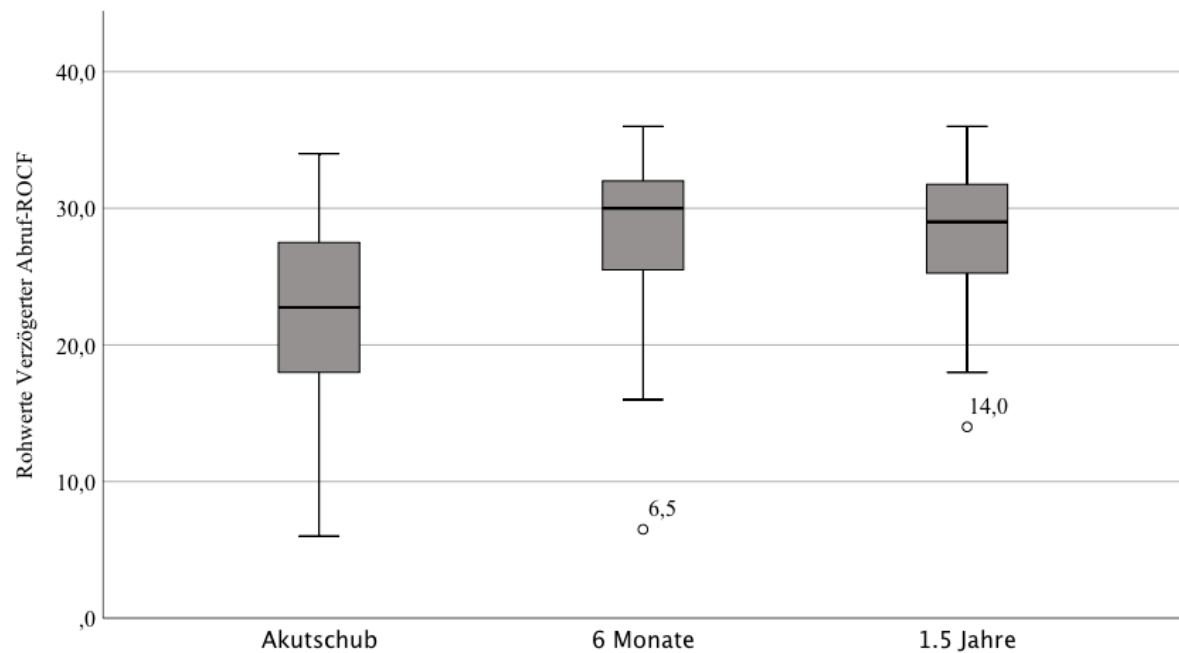


Abbildung 3: Kognitiver Leistungsverlauf für den Faktor Verzögerter Abruf (ROCF)

Paarweise Vergleiche haben signifikante ($p < 0.001$) Mittelwertsdifferenzen zwischen Messzeitpunkten 1 vs. 2 und 1 vs. 3 ($p < .001$) ergeben. Der Vergleich Messzeitpunkt 2 vs. 3 ($p = 1.000$) war nicht signifikant.

Tabelle 5

Mittlere Differenzen der Faktoren Copy und Verzögerter Abruf (ROCF)

ROCF-Copy					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz	SE	Signifikanz	95 %- KI
I-J					
Baseline	6 Monate	-.30	.50	1.00	-1.54, .93
6 Monate	1.5 Jahre	.38	.60	1.00	-1.08, 1.84
Baseline	1.5 Jahre	.08	.56	1.00	-1.28, 1.44
ROCF-Verzögerter Abruf					
Baseline	6 Monate	-5.80	.80	<.001	-7.77, -3.84

6 Monate	1.5 Jahre	.02	.99	1.00	-2.41, 2.47
Baseline	1.5 Jahre	-5.78	.98	.001	-8.27, -3.28

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

5.2.3 Verbales Gedächtnis

Der Faktor *Lernen* des *VLMT* hat einen signifikanten ($p=.004$) Haupteffekt $F(2, 62) = 6.037$, $p < .001$ von Zeit diese Variable ergeben. Paarweise Vergleiche zwischen Messzeitpunkt 1 vs. 2 haben eine signifikante ($p = .004$) Mittelwertsdifferenz ergeben. Diese wurde jedoch nicht für die Vergleiche 1 vs. 3 ($p = 1.000$) sowie 2 vs. 3 ($p = .192$) gefunden.

Bei der Analyse des Effekts von Zeit auf den Faktor *Konsolidierung* hat sich kein signifikantes ($p = .829$) Ergebnis $F(2, 87) = .19$ gezeigt. Paarweise Vergleiche waren nicht signifikant.

In Bezug auf den Kennwert *Wiedererkennung* des *VLMT* konnte ein signifikanter ($p = .023$) Haupteffekt von Zeit $F(2, 74) = 3.98$ festgestellt werden. Paarweise Vergleiche haben keine signifikanten Mittelwertsdifferenzen zwischen Zeitpunkt 1 vs. 2 ($p = 1.000$) ergeben und auch nicht für 1 vs. 3 ($p = .091$). Der Vergleich 2 vs. 3 hat eine signifikante Mittelwertsdifferenz gezeigt ($p = .020$).

Tabelle 6

Mittlere Differenzen der Untertests des VLMT

VLMT- Lernen					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz	SE	Signifikanz	95 %-KI
I-J					
Baseline	6 Monate	-3.11	.94	.004	-5.43, -.80
6 Monate	1.5 Jahre	2.36	1.25	.19	-.71, 5.43
Baseline	1.5 Jahre	-.75	1.37	1.00	-4.16, 2.65
VLMT- Konsolidierung					
Baseline	6 Monate	-.18	.30	1.00	-.93, .56
6 Monate	1.5 Jahre	.05	.38	1.00	-.87, .98

Baseline	1.5 Jahre				
		-13	.39	1.00	-1.08, .82
VLMT- Wiedererkennung					
Baseline	6 Monate				
		-.21	.31	1.00	-.98, .56
6 Monate	1.5 Jahre				
		1.06	.38	.02	.13, 2.00
Baseline	1.5 Jahre				
		.859	.39	.09	-.09, 1.81

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

Zeit hatte keinen signifikanten ($p = .874$) Effekt auf den Subtest *Zahlen nachsprechen vorwärts* des *WAIS-IV* $F(2, 59.926) = .134$. Jegliche paarweisen Vergleiche zwischen 1 vs. 2 ($p = 1.000$), sowie auch zwischen 1 vs. 3 ($p = 1.000$) und 2 vs. 3 ($p = 1.000$) waren nicht signifikant.

Tabelle 7

Mittlere Differenzen Zahlen nachsprechen vorwärts (WAIS-IV)

WAIS-IV Zahlen nachsprechen vorwärts					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz I-J	SE	Signifikanz	95 %- KI
Baseline	6 Monate	.15	.33	1.00	-.67, .97
6 Monate	1.5 Jahre	.00	.42	1.00	-1.02, 1.03
Baseline	1.5 Jahre	.15	.39	1.00	-.83, 1.14

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

5.2.4 Aufmerksamkeit

Zeit hatte keinen signifikanten ($p = .196$) Effekt auf die Variable *Kennwert phasische Alternes* der TAP-Testbatterie $F(2, 89) = 1.67$ sowie auch nicht für die Variablen *Alertness ohne Warnsignal* $F(2, 74) = 2.11, p = .128$ und *Alertness mit Warnsignal* $F(2, 67) = .90, p = .412$.

Darüberhinaus hatte Zeit auch keinen signifikanten Haupteffekt für die Variablen

Go/NoGo $F(2, 69) = 2.12, p = .128$, *geteilte Aufmerksamkeit auditiv* $F(2, 58) = .55, p = .583$ sowie für *Geteilte Aufmerksamkeit visuell* $F(2, 66) = 1.05, p = .356$.

Tabelle 8

Mittlere Differenzen für TAP

Kennwert					
phasische Alertness					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz	SE	Signifikanz	95%- KI
I-J					
Baseline	6 Monate	1.07	1.23	1.00	-1.96, .4.12
6 Monate	1.5 Jahre	-2.79	1.53	.21	-6.54, .95
Baseline	1.5 Jahre	-1.72	1.51	.77	-5.43, 1.99
Alertness ohne Warnsignal					
Baseline	6 Monate	15.47	7.5	.13	-1.96, .4.12
6 Monate	1.5 Jahre	-9.54	9.67	.98	-33.17, 14.08
Baseline	1.5 Jahre	5.92	9.79	1.00	-18.02, 29.87
Alertness mit Warnsignal					
Baseline	6 Monate	7.72	5.78	.559	-6.51, 21.96
6 Monate	1.5 Jahre	-6.12	7.01	1.00	-23.29, 11.05
Baseline	1.5 Jahre	1.60	5.91	1.00	-13.22, 16.43
Go/NoGo					
Baseline	6 Monate	9.11	9.75	1.00	-14.83, 33.06
6 Monate	1.5 Jahre	19.62	12.99	.40	-12.13, 51.38
Baseline	1.5 Jahre	28.74	12.95	.13	-5.55, 63.03

Geteilte auditiv	Auf.				
Baseline	6 Monate	5.37	11.82	1.00	-23.69, 34.44
6 Monate	1.5 Jahre	12.24	15.56	1.00	-25.80, 50.28
Baseline	1.5 Jahre	17.61	16.88	.90	-24.38, 59.60
Geteilte Visuell	Auf.				
Baseline	6 Monate	16.01	11.97	.55	-13.34, 45.37
6 Monate	1.5 Jahre	5.59	16.01	1.00	-33.53, 44.71
Baseline	1.5 Jahre	21.60	18.48	.74	-23.93, 67.14

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

5.2.5 Exekutive Funktionen

Für die Variable *Zahlen nachsprechen rückwärts* konnte kein signifikanter ($p = .901$) Haupteffekt von Zeit gefunden werden $F(2, 68) = .10$. Paarweise Vergleiche zwischen den Messzeitpunkten waren nicht signifikant. Ebenso konnte kein signifikanter ($p = .221$) Haupteffekt der Zeit für die Variable *Zahlen nachsprechen sequenziell* gefunden werden $F(2, 67) = 1.54$. Sämtliche paarweise Vergleiche waren nicht signifikant (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9

Mittlere Differenzen für 2 Untertests des WAIS-IV

WAIS-IV Zahlen nachsprechen rückwärts					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz	SE	Signifikanz	95 %-KI
I-J					
Baseline	6 Monate	-.11	.28	1.00	-.81, .58
6 Monate	1.5 Jahre	.12	.37	1.00	-.79, 1.04
Baseline	1.5 Jahre	.00	.39	1.00	-.96, .97

**WAIS-IV Zahlen
nachsprechen
sequentiell**

Baseline	6 Monate	-.14	.33	1.00	-.97, .69
6 Monate	1.5 Jahre	-.72	.46	.36	-1.84, .40
Baseline	1.5 Jahre	.86	.50	.27	-2.09, .37

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer.

Die Variable Zeit ergab einen signifikanten ($p = .002$) Haupteffekt für den Kennwert *Richtige* des *HAMASCH-5Punkte-Test* $F(2, 60) = 6.87$. Paarweise Vergleiche haben signifikante Ergebnisse für den Vergleich zwischen den Zeitpunkten 1 vs. 2 ($p = .006$) sowie zwischen 1 vs. 3 ($p = .007$) ergeben. Nicht jedoch für die den Vergleichs 2 vs. 3 ($p = .635$).

Tabelle 10

Mittlere Differenzen für den HAMASCH-5Punkte-Test

HAMASCH

5-Punkte -Test

Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz	SE	Signifikanz	95%- KI
I-J					
Baseline	6 Monate	-4.35	1.34	.006	-7.65, -1.05
6 Monate	1.5 Jahre	-2.28	1.81	.635	-6.70, 2.14
Baseline	1.5 Jahre	-6.63	2.07	.007	-11.76, -1.50

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer.

Innerhalb des *Regensburger-Wortflüssigkeitstest (RWT)* konnte in Bezug auf den Subtest *formallexikalische Wortflüssigkeit* kein signifikanter ($p = .543$) Haupteffekt von Zeit gefunden werden $F(2, 65) = .61$. Ebenso konnte dieser Effekt weder für den Subtest *semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit* $F(2, 82) = 1.74$, $p = .180$ noch für den Faktor *semantischer Kategorienwechsel* $F(2,80) = 1.72$, $p = .185$. Paarweise Vergleiche waren nicht signifikant (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11*Mittlere Differenzen für die Untertests des RWT*

Formallexikalische Wortflüssigkeit					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz I-J	SE	Signifikanz	95%- KI
Baseline	6 Monate	-.56	.87	1.00	-2.71, 1.59
6 Monate	1.5 Jahre	1.12	1.02	.81	-1.37, 3.62
Baseline	1.5 Jahre	.56	.80	1.00	-1.47, 2.60
Semantisch kategorielle Wortflüssigkeit					
Baseline	6 Monate	-2.41	1.29	.19	-5.57, .75
6 Monate	1.5 Jahre	.43	1.68	1.00	-3.66, 4.53
Baseline	1.5 Jahre	-1.97	1.88	.89	-6.55, 2.60
Semantischer Kategorienwechsel					
Baseline	6 Monate	1.23	.66	.20	-.39, 2.87
6 Monate	1.5 Jahre	.96	1.01	1.000	-1.49, 3.43
Baseline	1.5 Jahre	-.27	.884	1.000	-2.42, 1.88

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer

Keinen signifikanten ($p = .084$) Haupteffekt der Zeit gab es für den Kennwert *Depressivität* des *BDI-II* $F(2, 59) = 2.58$. Das heißt, dass sich der durchschnittliche Grad der Depressivität über die Zeit nicht unterschieden hat. Dies zeigte sich auch in den paarweisen Vergleichen. Hierbei konnten sowohl für den Vergleich Messzeitpunkt 1 vs. 2 ($p = .081$) als auch für den Vergleich Messzeitpunkt 1 vs 3 ($p = 1.000$) sowie für 2 vs. 3 ($p = .751$) keine signifikanten Resultate gefunden werden.

Tabelle 12*Mittlere Differenzen des BDI-II*

BDI-II					
Messzeitpunkt I	Messzeitpunkt J	Mittlere Differenz	SE	Signifikanz	95%-KI
I-J					
Baseline	6 Monate	2.78	1.22	.08	-.24, 5.80
6 Monate	1.5 Jahre	-1.81	1.56	.75	-5.64, 2.01
Baseline	1.5 Jahre	.96	1.51	1.00	-2.85, 4.78

Anmerkung. Kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer.

5.3 Auswirkung von Depression auf die kognitiven Leistungsparameter über die Zeit

In Bezug auf die zweite Hypothese zur Untersuchung des Einflusses von Depressivität auf die Kognition hat sich bei allen kognitiven Leistungsparametern nach Einschluss der BDI-II -Werte eine signifikant besserer Modellfit im Vergleich zu Modell 1 ergeben.

Die deskriptive Statistik der Depressivität der MS-Patient:innen sowie die An- sowie Prozentzahl der Personen, die *keine*, eine *minimale*, *leichte*, *mittelgradige* und *schwere* Depression entsprechend der Cutoffs nach Hautzinger et al. (2006) aufwiesen, findet sich in der nächsten Tabelle 13.

Tabelle 13*BDI-II Werte mitsamt den Cut-Offs*

Variable	M	SD	Häufigkeiten (Prozent)				
			Keine	Minimal	Leicht	Mittelgradig	Schwer
			(0-8)	(9-13)	(14-19)	(20-28)	(29-63)
Depression ^a	11.54	7.21	21 (36.9 %)	16 (28.1%)	15 (26.4 %)	3 (5.3%)	2 (3,6%)
Depression ^b	8.59	7.83	29 (53.7 %)	10(18.6 %)	10 (18.7 %)	3 (5.7 %)	2 (3,8%)
Depression ^c	11.16	7.35	9 (36 %)	9 (36 %)	3 (12 %)	4 (16%)	0 (0 %)

Anmerkung.^a = erster Messzeitpunkt, N= 57; ^bzweiter Messzeitpunkt, N= 54; ^cdritter Messzeitpunkt, N= 25

Mit einem Wert von $F(1, 100) = .87$ gab es keinen signifikanten ($p = .352$) Effekt des durch den BDI-II errechneten Depressionsscore auf den *SDMT*.

Der Depressionsscore hatte keinen signifikanten ($p = .315$) Effekt $F(1, 103) = 1.01$, $p = .315$ auf den Faktor *Lernen* und auch nicht auf den Faktor *Verzögerter Abruf* des *BVMT-R* $F(1, 117) = .01$, $p = .908$.

Innerhalb des *VLMT* gab es keinen Effekt der Depression auf den Faktor *Lernen* $F(1, 98) = .01$, $p = .918$. Dies zeigte sich auch für den Faktor *Konsolidierung* des *VLMT* $F(1, 122) = .26$, $p = .606$ sowie für den Faktor *Wiedererkennen* $F(1, 113) = .52$, $p = .471$.

Die Analyse des Effekts des *BDI-II* auf den Faktor *Copy* des *ROCF* $F(1, 103) = 1.34$, $p = .251$ und für den Faktor *Verzögerter Abruf* $F(1, 121) = 2.53$, $p = .116$ war nicht signifikant.

In Bezug auf die *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP) konnte Depression keinen signifikanten Effekt für den Kennwert *Phasische Alertness* liefern $F(1, 102) = 3.23$, $p = .075$. Ebenso kein Effekt wurde für den Subtest *Go/NoGo* $F(1, 117) = 1.18$, $p = .278$ sowie den Subtest *Geteilte Aufmerksamkeit auditiv* $F(1, 113) = 0.22$, $p = .639$ und auch nicht für den Subtest *Geteilte Aufmerksamkeit visuell* $F(1, 105) = 0.62$, $p = .433$ gefunden. Depression hatte jedoch einen signifikanten Effekt auf den Kennwert *Alertness ohne Warnsignal* $F(1, 121) = 21.28$, $p < .001$. Auch für die abhängige Variable *Alertness mit Warnsignal* hat es einen Effekt des *BDI-II* ergeben, der signifikant ausgefallen ist $F(1, 119) = 11.69$, $p < .001$. In diesen zwei signifikanten Fällen waren die Schätzer stets positiv und können hier so interpretiert werden, dass schlechtere Leistungen innerhalb dieser zwei Untertests mit höheren Depressionsscores assoziiert werden können.

Kein signifikanter Einfluss der BDI-II Werte wurde zudem bei zwei Untertests des WAIS-IV nämlich *Zahlen nachsprechen vorwärts* $F(1, 121) = .38$, $p = .537$ sowie *Zahlen nachsprechen rückwärts* $F(1, 114) = 2.33$, $p = .129$, entdeckt. Hingegen bestand ein Effekt von Depression auf den Kennwert *Zahlen nachsprechen sequentiell* $F(1, 97) = 6.42$, $p = .013$.

In Bezug auf den *HAMASCH-5Punkte-Test* konnte kein signifikanter Einfluss des Depressionsscore gefunden werden $F(1, 107) = 2.62$, $p = .109$.

Die Depressionsscores der Proband:innen hatten weder für den Kennwert *formallexikalische Wortflüssigkeit* des RWT $F(1, 93) = .19$, $p = .662$, den Kennwert *semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit* $F(1, 122) = 2.08$, $p = .152$ noch für den Kennwert *semantischer Kategorienwechsel* $F(1, 114) = 1.36$, $p = .245$ einen signifikanten Einfluss.

Tabelle 14*Effekt von Depression auf die kognitiven Leistungsparameter*

BDI-II	Schätzer	Standardfehler	95% - Konfidenzintervalle	Signifikanz
SDMT	-.822	.087	-.256, .092	.352
BVMT-Lernen	-.041	.040	-.121, .039	.315
BVMT- Verzögerter Abruf	.003	.031	-.057, .065	.908
VLMT Faktor Lernen	.008	.078	-.147, .163	.918
VLMT Faktor Konsolidierung	-.010	.020	-.051, .030	.606
VLMT Faktor Wiedererkennu-ng	.014	.020	-.025, .054	.471
ROCF Faktor Copy	.029	.025	-.021, .081	.251
ROCF Faktor Verzögerter Abruf	-.103	.065	-.232, .025	.116
TAP-Kennwert phasische Alertness	-.136	.075	-.286, .014	.075
TAP-Alertness ohne Warnsignal	2.341	.505	1.336, 3.346	<.001
TAP Alertness mit Warnsignal	1.394	.407	.58, 2.20	<.001
TAP Go/NoGo	.891	.818	-.72, 2.51	.278
TAP Geteilte Aufmerksamkeit auditiv	.455	.968	-1.46, 2.37	.639
TAP geteilte Aufmerksamkeit visuell	.700	.889	-1.06, 2.46	.433

WAIS-IV Zahlen				
nachsprechen	-.015	.025	-.06, .03	.537
vorwärts				
WAIS - IV Zahlen				
nachsprechen	-.035	.023	-.08, .01	.129
rückwärts				
WAIS - IV Zahlen				
nachsprechen	.062	.024	.01, .11	.013
sequentiell				
HAMASCH				
5Punkte-Test	-.182	.112	-.40, .041	.109
RWT -				
formalexikalisches	-.029	.066	-.16, .103	.662
Wortflüssigkeit				
RWT-semantisch				
kategoriale	-.152	.105	-.36, .057	.152
Wortflüssigkeit				
RWT-semantischer				
Kategorienwechsel	-.069	.059	-.18, .04	.245

Anmerkung. 95 %-Konfidenzintervalle unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter sowie Erkrankungsdauer.

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der ersten Fragestellung, welcher der Frage nach der kognitiven Leistungsentwicklung der Proband:innen im Akutschub im Vergleich zum stabilen Krankheitsverlauf nachgegangen ist, haben einige signifikante Mittelwertsdifferenzen der kognitiven Parameter zeigen können. Hierbei konnten sowohl für den *SDMT*, den Kennwert *verzögerter Abruf* des *BVMT-R* sowie jenen des *ROCF*, sowie für die Faktoren *Lernen* und *Wiedererkennung* des *VLMT* und auch für den *HAMASCH- 5Punkte-Test* jeweils signifikante mittlere Differenzen über die Zeit gefunden wurden. Nur für den Faktor *Wiedererkennung* des *VLMT* waren hier signifikante Mittelwertsdifferenzen zwischen dem Messzeitpunkt 2 und Messzeitpunkt 3 zu finden und für den Faktor *Lernen* des *VLMT* nur zwischen Messzeitpunkt 1 und 2. Bei den oben erwähnten anderen Tests waren stets signifikante Mittelwertsdifferenzen zwischen Messzeitpunkt 1 und 2 sowie zwischen 1 und 3 zu finden.

Das heißt, dass sich Proband:innen im Durchschnitt um die jeweiligen Differenzwerte vom ersten Messzeitpunkt (Akutschub) in Bezug zu den Messzeitpunkten 2 und 3 (stabiler Krankheitsverlauf) verbessert haben. Im Umkehrschluss konnten Bonferroni- korrigierte Post-Hoc Vergleiche keine signifikanten Mittelwertsdifferenzen beim Vergleich zwischen Messzeitpunkt 2 und 3 finden. Dies kann auf die Weise interpretiert werden, dass sich die kognitiven Leistung der Personen im stabilen Krankheitsverlauf nicht einem signifikanten Ausmaß verändert haben, sondern persistieren.

Abgesehen von den eben geschilderten Testergebnissen hat die oben dargestellte statistische Analyse jedoch keinen Haupteffekt von Zeit bzw. keine signifikanten Bonferroni - korrigierte Post-Hoc Vergleiche zwischen den Messzeitpunkten erkennen können. Das heißt die Testleistungen der Proband:innen sich in diesem Fall über die Zeit nicht signifikant voneinander unterschieden bzw. verändert haben.

Die Analyse der zweiten Fragestellung mitsamt der Frage nach dem Einfluss von Depression auf die kognitiven Leistungen von PmMS hat sowohl für den Parameter *Alertness ohne Warnsignal* als auch für den Kennwert *Alertness mit Warnsignal* einen signifikanten Effekt von Depression auf die Testleistungen in diesen Verfahren gezeigt. Die jeweiligen Regressionsschätzer können so interpretiert werden, dass hierbei höhere Leistungswerte innerhalb dieser Verfahren mit höheren Depressivitätswerten assoziiert sind. Anders formuliert bedeutet dies, je höher der Depressionsscore desto schlechter die Leistungen in diesen kognitiven Tests. Zudem erklärt sich in diesem Fall das positive Vorzeichen dadurch, dass innerhalb der TAP mittels Zeiteinheiten die Testleistung erfasst wird und hierbei höhere Werte mit einer längeren Reaktionszeit in Verbindung gebracht werden können. Auch hatte Depression einen signifikanten Einfluss in Bezug auf den Subtest *Zahlen nachsprechen sequentiell* des *WAIS-IV*. Hier war ebenfalls ein positives Vorzeichen in Bezug auf den Schätzer zu verzeichnen. In diesem Fall bedeutet dies hingegen, dass bessere Testleistungen mit höheren Depressivitätswerten assoziiert sind.

Für jene anderen kognitiven Tests aus der zusammengestellten Testbatterie konnte kein signifikanter Effekt von Depression auf diese Variablen über die Zeit festgestellt werden. Jedoch in Bezug auf den Modellfit hat sich für jeden Test im Vergleich zum *Modell 1*, welches ohne den Faktor Depression erstellt wurde, nach Hinzunahme dieses Prädiktors sowohl eine Verringerung der Devianz, welche mittels χ^2 -likelihood ratio Test auch durchwegs signifikant ausgefallen ist, ergeben. Das bedeutet, dass jenes *Modell 2* mit Hinzunahme der Depression besser die vorliegenden Daten erklärt als *Modell 1* ohne diesen Faktor.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der kognitive Leistungsverlauf von Personen mit Multipler Sklerose über 3 Messzeitpunkte, kontrolliert auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer untersucht. Zudem wurde der Effekt von Depression auf die Kognition über den 3 Messzeitpunkten analysiert.

6.1 Kognitive Leistungsverlauf über die 3 Messzeitpunkte

In dieser Studie haben sich die kognitiven Leistungen der Proband:innen innerhalb der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT), beim *Verzögerten Abruf* im Bereich des visuell-räumlich Gedächtnis (BVMT-R; ROCF) sowie innerhalb exekutiver Funktion (HAMASCH-5Punkte-Test) und bei Gedächtnisparameter bei denen die *Lernkurve* im Vordergrund steht (VLMT) signifikant vom Akutschub im Vergleich zum stabilen Krankheitsverlauf (6 Monate und 1.5 Jahre später) verbessert.

Ähnlich der Ergebnisse von Giedraitiene et al. (2018) konnte eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im stabilen Krankheitsverlauf im Vergleich zu den Leistungen im Akutschub festgestellt werden. Im Unterschied zur Studie von Foong et al. (1998) und Giedraitiene et. al. (2018), welche Verbesserungen des Gedächtnisses feststellen konnten, traf dies bei den Ergebnissen der Studie nur für den Faktor *verzögerter Abruf* innerhalb des *BVMT-R* und des *ROCF* zu. Wie eingangs beschrieben, erfassen diese Testverfahren hierbei vor allem das visuell-räumliche Gedächtnis. Während Heled et al. (2021) in ihrer Studie eine Verschlechterung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen bei schubförmig-remittierenden Personen über die Zeit fanden, haben die Ergebnisse der vorliegenden Studie nahegelegt, dass sich die kognitiven Leistungen in Bezug auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit verbessern und dies auch innerhalb der exekutiven Funktionen zu sehen war. Aufmerksamkeitsparameter haben in dieser Studie keine signifikante Veränderung über die Zeit mit sich gebracht.

Verwunderlich erscheint das Ergebnis in Bezug auf den Kennwert *Wiedererkennung* des *VLMT*, bei dem sich die Leistung im stabilen Krankheitsverlauf zwischen Messzeitpunkt 2 und 3 signifikant verändert und zwar verschlechtert hat. Dies steht im Gegensatz zu den Schilderungen von Zakzanis (2000), welcher die Wiedererkennungsleistung bei PmMS als intakt beschrieb. Ob diese Verschlechterung klinisch bedeutsam ist bleibt aufgrund der Verwendung von Rohwerten und fehlender Vergleichbarkeit mit einer gesunden Kontrollgruppe offen. Das Ergebnis kann auch aus dem Umstand entstanden sein, dass zu

Messzeitpunkt 3 weitaus weniger Personen die neuropsychologische Testbatterie durchgeführt haben und es so zu einer ungewollten Verzerrung der Ergebnisse gekommen ist. Auch ein Deckeneffekt könnte hierbei eine Rolle gespielt haben.

Wie auch schon Benedict et al. (2017) hervorgehoben haben, gilt der *SDMT* als valides und reliables Messinstrument zur Messung der Kognition von PmMS. Einige Studien haben sich die Veränderung innerhalb des *SDMT* im Akutschub im Vergleich zu Messungen vor dem Schub sowie Follow-Up Terminen angeschaut (Benedict et al., 2014, 2021; Giedraitiene et al., 2018; Morrow et al., 2011). Hierbei wurden jeweils die Werte von PmMS mit denen einer stabilen Kontrollgruppe verglichen und dabei konnte man eine hohe Variabilität in Bezug auf die Verschlechterung der *SDMT*-Werte der Personen mit RRMS feststellen, welche zwischen -13.9 und -2.3 Rohwertpunkten geschwankt hat. Während in ebendiesen Studien die kognitive Leistung von PmMS mit RRMS nach dem Fall der *SDMT*-Scores im Akutschub wieder steigt, ist die Recovery über die Studien von hoher Unterschiedlichkeit geprägt (Benedict et al., 2020). So haben Personen in der Studie von Giedraitiene et al. (2018) einen Monat nach dem Schub Remissionen erfahren, in einer anderen Studie von Pardini et al. (2014) konnte jedoch selbst bei einem Follow-Up Termin 12 Monate später nicht das Baseline-Level vor dem Krankheitsschub erreicht werden. In der vorliegenden Studie bleibt offen ob die festgestellten Verbesserungen der kognitiven Leistungen nicht auch schon vor dem zweiten Messzeitpunkt (6 Monate) nach dem Schub auszumachen wären und darüber hinaus besteht auch kein Referenzwert vor dem Akutschub um feststellen zu können ob eine vollständige oder nur teilweise Remission der Leistungen nach dem Schub erfolgt ist.

Innerhalb des *SDMT* gibt einen allgemeinen Konsens darüber, dass eine Veränderung um 3-4 Punkte als klinisch bedeutsame Veränderung der Leistungen angesehen wird (Benedict et al., 2014, 2017; Morrow et al., 2010). Die Ergebnisse haben hier deutlich gezeigt, dass die Mittelwertsdifferenz zwischen den Zeitpunkten 2 und 1 im Durchschnitt 5.2 sowie zwischen Messzeitpunkt 3 und 1 mit einem Wert von 4.17 neben Signifikanz auch eine klinische bedeutsame Veränderung über die Zeit darstellt. Costa et al. (2017) zeigten auf, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit, welche mittels des *SDMT* gemessen wird, eine elementare kognitive Funktion darstellt, welche nachgelagerte Prozesse wie etwa das Gedächtnis, exekutive Funktionen, Wortabruf sowie Lernprozesse beeinflussen kann. Bezogen auf die Ergebnisse der Studie kann darüber diskutiert werden, ob ebendiese Defizite innerhalb der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit einen Einfluss auf die signifikanten Veränderungen beim *verzögerten Abruf* des visuell-räumlichen Gedächtnis oder etwa den

signifikanten Veränderungen in Bezug auf die exekutive Funktionen, hier innerhalb der kognitiven Flexibilität, hatten.

Zudem könnte dies auch Erklärungswert für die signifikante Mittelwertsdifferenz des Faktors *Lernen* des *VLMT* haben. In Bezug auf den Faktor *Lernen* im *VLMT* hat sich auch eine signifikante Verbesserung der Proband:innen gezeigt und dies zu Messzeitpunkt 2. Dieses Ergebnis kann mit den Ausführungen von Stegen et al (2010), welche beschreiben, dass die initiale Lernphase MS-Patient:innen von gesunden Kontrollpersonen unterscheidet, in Verbindung gebracht werden. Darüber hinaus schildern Arnett & Strober (2011), dass auch dadurch der verzögerter Abruf beeinträchtigt sein kann, weil PmMS schon zu Beginn weniger Informationen behalten. Dies legt das Ergebnis der statistischen Analyse in Bezug auf die Lernfähigkeit im Akutschub nahe. Zudem steht das Ergebnis im Einklang mit Studien, die aufgezeigt haben, dass Probleme beim Abruf von Informationen eher beim ursprünglichen Lernen zu sehen sind (DeLuca et al., 1994; DeLuca et al., 1998).

6.2 Effekt von Depression auf die Kognition

Während Siegerth et al. (2005) Prävalenzen von etwa 50 % angeben, konnte dies in der folgenden Studie nicht repliziert werden. Aus den deskriptiven Statistiken geht hervor, dass 91.4 % zu Messzeitpunkt 1 *keine*, eine *milde* bzw. *leichte* depressive Ausprägung aufgewiesen haben. Für den Messzeitpunkt 2 war dieser Wert bei 84 % und in Bezug auf den dritten Messzeitpunkt waren es ebenso 84 %. Zudem haben die Ergebnisse auch gezeigt, dass sich der Grad der Depressivität nicht signifikant über die Messzeitpunkte geändert hat. Dieser Umstand gepaart mit den geringen Depressivitätslevel innerhalb dieser Stichprobe könnte einen Einfluss darauf gehabt haben, dass neben den zwei Aufmerksamkeitsparameter (*Alertness mit und ohne Warnsignal*) keine anderen signifikanten Ergebnisse aus der Analyse hervorgegangen sind. Zudem ist der Einfluss von Depression auf die kognitive Leistung eher gegeben, wenn PmMS moderate bis schwere Depressionslevel aufweisen (Feinstein, 2006).

Kohärent mit einigen Studien (Altieri et al., 2023; Golan et al., 2018; Nunnari et al., 2015) wurde auch in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Effekt von Depression auf die kognitive Domäne Aufmerksamkeit gefunden wurden. Ebendies wurde bei den Kennwerten *Alertness mit Warnsignal* sowie *Alertness ohne Warnsignal* deutlich. In der Studie von Weinges –Evers et al. (2010), konnte festgestellt werden, dass nach Herauspartialisierung des Effekts der Depression Fatigue-Werte von PwMS einen prädiktiven Wert für die Leistungen im Subtest *Alertness* der TAP hatten. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch Fatigue nicht in die Datenanalyse aufgenommen (siehe Kapitel 6.4).

Die Verwendung des *BDI –II* bei PmMS kann durchaus kritisch gesehen werden, da

somatische Beschwerden wie etwa sexuelle Dysfunktionen, Konzentrationsschwierigkeiten sowie Schlafprobleme mit Symptomen der Multiplen Sklerose in Zusammenhang stehen und so die Aussagekraft des Fragebogens konfundieren können (Hansen et al., 2021).

In dieser Studie wird diese Überlegung jedoch nebensächlich, da die Stichprobe einerseits von geringen Depressivitätslevel als auch EDSS-Scores begleitet ist. Neben der erwähnten Homogenität im Sinne einer jungen, nicht depressiven Stichprobe könnte zudem auch der Aspekt der Stichprobengröße einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Wie auch schon Arnett et al. (2008) hervorgehoben haben, ist es möglich, dass kleine Stichprobengrößen keine Zusammenhänge zwischen der Kognition und Depression finden können. Dies kommt vor allem darin zum Tragen, dass zu Messzeitpunkt 3 unter 30 Personen an der Studie teilgenommen haben.

Gar verwunderlich erscheint das Ergebnis in Bezug auf den Subtest *Zahlen nachsprechen sequentiell* des *WAIS-IV*. In diesem Fall bedeutet das positive Zeichen des Schätzers, dass bessere Testleistungen mit höheren Depressivitätswerten assoziiert sind.

6.3 Isolated Cognitive Relapses

Ein spannendes Thema für zukünftige Studien stellen sogenannte „*Isolated Cognitive Relapses*“ (ICR) dar. Pardini et al. (2014) haben hierbei von klinisch bedeutsamen Veränderungen in Bezug auf Leistungen im *SDMT* berichtet, welche unabhängig von anderen klinischen Anzeichen in Erscheinung getreten sind. Dabei konnte bei jenen Personen, die eine klinisch bedeutsame Verschlechterung im *SDMT* gezeigt haben zwar Gadolinium-verstärkende Läsionen im MRT-Befund gefunden wurden, jedoch keine Veränderung des EDSS-Scores. Die Autor:innen definieren ebendiesen isolierten kognitiven Relapse als einen signifikanten kognitiven Verfall, gemessen durch objektive neurologische Testverfahren. Darüber hinaus darf es keine klinisch oder selbst-berichteten Beweise für neue neurologische Auffälligkeiten bzw. Symptome geben sowie muss krankheitsbedingte Gehirnaktivität bestehen, welche durch einen positiven Gadolinium-angereicherten Scan sichtbar wird (Pardini et al., 2014). In deren Studie haben jene Personen mit *ICR* im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt bei Follow-Up Terminen 6 und 12 Monate später eine geringere kognitive Leistung gezeigt haben im Vergleich zu PmMS ohne *ICR* (Pardini et al., 2014). Um die ökologische Validität näher zu untersuchen haben Meli et al. (2020) zudem nicht nur eine neuropsychologische Verschlechterung der PmMS mit ICRs festgestellt sondern auch einen Anstieg von Schwierigkeiten bei der Bewältigung von alltäglichen Aufgaben ausmachen können. So könnten zukünftige Studien noch weitere Daten zu diesem Konstrukt sammeln, denn wie auch Pardini et al. (2014) betonten, könnten ICR's klinisch wichtige

Krankheitsparameter im Bereich der kognitiven Leistungsveränderung von PmMS sein und zu einem besseren Patient:innenmanagement bzw. genauere auf das Individuum abgestimmte Intervention führen.

6.4 Limitationen

In diesem Abschnitt sollen nun einige wichtige Limitationen der vorliegenden Studie dargelegt werden, welche die Interpretation der Ergebnisse sowie die Implikation dieser maßgeblich beeinflussen und stets mitbedacht werden sollten.

Zunächst sollte festgehalten werden, dass jene Stichprobe eine sehr homogene junge Stichprobe war, die eine geringe durchschnittliche Erkrankungsdauer sowie geringe Depressivitätslevel zu den einzelnen Messzeitpunkten und einem niedrigem EDSS-Score aufgewiesen hat. Zudem haben vorwiegend MS-Patient:innen mit schubförmig-remittierendem Verlaufsform teilgenommen. Die geschilderten Ergebnisse sind somit nur schwer auf andere MS-Patient:innen zu übertragen, was sich in einer geringeren externen Validität widerspiegelt.

Darüber hinaus wäre ein weiterer Messzeitpunkt, eine sogenannte Baseline-Erhebung wichtig gewesen um Leistungsunterschiede innerhalb der Kognition vor dem Akutschub herauszukristallisieren, damit ein differenzierteres Verständnis in Bezug auf eine vollständige Remission oder teilweise Remission auszumachen ist. Ebendiese Möglichkeit einer Baseline-Messung ist jedoch bei neu diagnostizierten Patient:innen nicht möglich. Zudem würde eine Baseline-Messung auch genauer darüber Auskunft geben auf welche Art und Weise sich die kognitiven Domänen der PwMS im Akutschub verbessern, verschlechtern oder gleichbleiben. Im Weiteren kann so das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung im Zeitraum nach einem erfolgten Schub genauer aufgezeigt werden. Der Vergleich der Testergebnisse mit einer gesunden Kontrollgruppe würde außerdem auch Aufschluss über die Schwere der kognitiven Beeinträchtigungen innerhalb PmMS geben.

In Bezug auf die kognitive Testbatterie wurde zur Berechnung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf den *SDMT* zurückgegriffen, welcher wie schon eingangs erwähnt, häufig Anwendung als klinisches Screeningtool findet (Parmenter, 2007). Um sensomotorische Einflüsse auf die Testleistung von Testpersonen vorzubeugen wird mehrheitlich auf die schriftliche Version dieses Tests verzichtet (Benedict et al., 2017). Die schriftliche Version war jedoch in dieser Studie der Standard. Diesem Umstand wurde aber einigermaßen Rechnung getragen indem jene Studieneinschlusskriterien wie etwa ein Visus von über 0.8 eingehalten wurden. Dennoch besteht die Möglichkeit einer Konfundierung der Ergebnisse aufgrund sensomotorischer Defizite seitens der Testpersonen.

Parallelversionen der in der kognitiven Testbatterie enthalten Testverfahren wurden jeweils für den zweiten Messzeitpunkt, also 6 Monate nach dem Akutschub, verwendet. Für den dritten Messzeitpunkt nach 1,5 Jahren wurde jedoch meist auf die beim ersten Messzeitpunkt eingesetzten Versionen zurückgegriffen. Dadurch ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch Lerneffekte gegeben, welche vor allem bei längsschnittlichen Studiendesigns wie dem Vorliegenden bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Im Weiteren wurde neben der erfolgten Kortisolbehandlung nicht ausreichend auf andere krankheitsbezogene Faktoren kontrolliert wie etwa eine erfolgte Psychotherapie, weitere Medikation sowie kognitives Training oder etwaige Rehabilitationsmaßnahmen. Diese Parameter wurden zwar vor jeder Testung erhoben jedoch waren diese in der Auswertung nicht Gegenstand der Operationalisierung der Variablen. Zudem können soziodemographische Variablen wie etwa die Erwerbstätigkeit, zwischenmenschliche Beziehungen bzw. Beziehungsstatus und Wohnsituation auch konfundierende Einflussgrößen auf die kognitive Leistung der Proband:innen sein bzw. auch den Grad der Depressivität beeinflussen. Zukünftige Studien sollten Faktoren wie etwa die oben beschriebenen krankheitsbezogenen Behandlungen sowie den Einfluss soziodemographische Variablen auf die kognitiven Fähigkeiten bzw. auf Depressionen bei PmMS in deren statistische Modelle aufnehmen.

Ein limitierender Faktor der vorliegenden Studie liegt innerhalb der inkonsistenten Auswertungsreliabilität. Erschwerend trägt der Umstand bei, dass bis auf die *TAP* alle anderen eingesetzten Testverfahren klassische *Paper & Pencil* Testinstrumente darstellen. Hierbei können auch bei der Auswertung Probleme bzw. Fehler aufgetreten sein, welche durch nur teilweise doppelte Kontrolle gepaart mit einem Mangel an zeitlichen und personellen Ressourcen verzerrend auf die Daten bzw. Ergebnisse eingewirkt haben könnten. Außerdem sollte in diesem Abschnitt auch die Durchführungsreliabilität angeschnitten werden, welche eingeschränkt sein könnte, da viele unterschiedliche Personen als Testleiter:innen bei der Vorlage der kognitiven Testbatterie gedient haben.

Basci und Tulek (2023) haben in ihrer Studie gezeigt, dass sowohl die Parameter wie etwa das Alter, Bildungsgrad sowie Angst, Depression und Fatigue mit den kognitiven Testscores in einem Zusammenhang stehen können. Während für Alter kontrolliert wurde sowie der Einfluss der Depressivität untersucht wurde, waren mögliche Einflussgrößen wie etwa der Bildungsgrad, sowie Ängstlichkeit und Fatigue nicht Gegenstand der Operationalisierung und sollten in weiteren Studien zum kognitiven Leistungsverlauf

Berücksichtigung finden. Die vorliegenden Ergebnisse könnten durch das Nicht-Kontrollieren dieser Einflussgrößen konfundiert sein.

Darüber hinaus wurde, wie schon im methodischen Teil beschrieben, durchwegs mit Rohwerten gerechnet. Mögliche Nachteile sind hierbei die fehlende Standardisierung bzw. die mangelnde Vergleichbarkeit mit einer Referenzgruppe. Zudem können hierbei Unterschiede innerhalb der Leistungen der Testpersonen neben den eigentlichen kognitiven Fähigkeiten auch auf andere Faktoren zurückzuführen sein. Diesem Umstand wurde versucht Rechnung zu tragen indem etwa die Kontrollvariablen Alter, Geschlecht sowie Erkrankungsdauer als Kovariaten ins Modell bzw. in die Berechnungen aufgenommen wurden.

Zudem sind Personen mit progredienter Verlaufsform mit größerer Häufigkeit von kognitiven Defiziten betroffen und darüber hinaus scheinen kognitive Defizite bei jüngeren PmMS gepaart mit kürzerer Erkrankungsdauer geringer ausgeprägt zu sein als bei älteren PmMS samt längerer Erkrankungsdauer (Benedict et al., 2020; Ruet et al., 2013). Dies muss in Bezug auf die Ergebnisse mitgedacht werden da in dieser Studie mehrheitlich junge PmMS mit RRMS sowie kurzer Erkrankungsdauer getestet wurden. Somit könnten kognitive Leistungsveränderungen innerhalb dieser Population schlichtweg nur in einem geringen Ausmaß vorhanden gewesen sein sowie sich erst zukünftig manifestieren. Zukünftige Studien sollten unterschiedliche Verlaufstypen sowie Altersgruppen mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer in den Blick nehmen.

6.5 Ausblick

Da kognitive Leistungen meist querschnittlich untersucht wurden, möchte diese Studie einen Teil dazu beitragen, die Lücke an Längsschnittstudien zu füllen. Hierbei zeichnet sich die Studie vor allem dadurch aus, dass kognitive Leistungen sowohl im Akutschub als auch stabilen Krankheitsverlauf untersucht und verglichen wurden. Die kognitiven Leistungen innerhalb einiger Domänen scheinen sich nach dem Akutschub im stabilen Krankheitsverlauf signifikant zu verbessern. Andere scheinen jedoch unverändert zu bleiben. Zukünftige Studien sollten eine Baseline-Messung beinhalten um die Veränderung der Kognition während dem Schub und die Entwicklung danach genauer betrachten zu können. Die Betrachtung kognitiver Defizite als anhaltende Prädiktoren für die Krankheitsprogression könnte zudem Gegenstand weiterer Forschung sein.

Darüber hinaus hatte Depression einen signifikanten negativen Effekt auf Aufmerksamkeitsparameter wie die Alertness. Hierbei bedeutete dies, dass geringere Testleistungen mit höheren Depressivitätswerten assoziiert waren. Neben der Depression

sollten weitere Einflussfaktoren wie Fatigue, kognitive Rehabilitationsmaßnahmen, Psychotherapie und Erwerbstätigkeit unbedingt berücksichtigt werden.

7. Literaturverzeichnis

- Alter, M., Leibowitz, U., & Speer, J. (1966). Risk of Multiple Sclerosis Related to Age at Immigration to Israel. *Archives of Neurology*, 15(3), 234–237.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1966.00470150012002>
- Altieri, M., Cerciello, F., Gallo, A., & Santangelo, G. (2023). The relationship between depression and cognitive performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *The Clinical Neuropsychologist*, 1–21. <https://doi.org/10.1080/13854046.2023.2192963>
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Pina, D. D., Malentacchi, G., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M., Mortilla, M., Fonda, C., De Stefano, N., & TuSCIMS Study Group. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: A 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(12), 1474–1482. <https://doi.org/10.1177/1352458510380089>
- Arnett, P. A. (2005). Longitudinal Consistency of the Relationship Between Depression Symptoms and Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *CNS Spectrums*, 10(5), 372–382. <https://doi.org/10.1017/S1092852900022744>
- Arnett, P. A., Barwick, F. H., & Beeney, J. E. (2008). Depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(5), 691–724. <https://doi.org/10.1017/S1355617708081174>
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Randolph, J. J., & Grandey, A. A. (2002). Relationship Between Coping, Cognitive Dysfunction and Depression in Multiple Sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 341–355.
<https://doi.org/10.1076/clin.16.3.341.13852>
- Arnett, P. A., & Strober, L. B. (2011). Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(3), 411–424.
<https://doi.org/10.1586/ern.11.12>

Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*.

Hogrefe.

Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007a). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part

I: The role of infection. *Annals of Neurology*, 61(4), 288–299.

<https://doi.org/10.1002/ana.21117>

Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007b). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part

II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology*, 61(6), 504–513.

<https://doi.org/10.1002/ana.21141>

Basci, D., & Tulek, Z. (2023). Assessment of cognitive function and its predictors in patients

with multiple sclerosis: A case–control study. *Neurological Sciences*, 44(3), 1009–

1016. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06524-8>

Beatty, W. W., & Aupperle, R. L. (2002). Sex Differences in Cognitive Impairment in

Multiple Sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(4), 472–480.

<https://doi.org/10.1076/clin.16.4.472.13904>

Benedict, R., Duquin, J., Jurgensen, S., Rudick, R., Feitcher, J., Munschauer, F., Panzara, M.,

& Weinstock-Guttman, B. (2008). Repeated assessment of neuropsychological deficits

in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS

Neuropsychological Screening Questionnaire. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(7), 940–

946. <https://doi.org/10.1177/1352458508090923>

Benedict, R. H., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S.,

Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., Penner, I., Reder, A. T., & Langdon, D.

(2012). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International

standards for validation. *BMC Neurology*, 12(1), 55. [https://doi.org/10.1186/1471-](https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55)

[2377-12-55](https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55)

Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test-Revised: Professional Manual*.

Benedict, R. H. B. (2005). Effects of using same- versus alternate-form memory tests during

- short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(06). <https://doi.org/10.1017/S1355617705050782>
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- Benedict, R. H. B., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(04). <https://doi.org/10.1017/S1355617706060723>
- Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
- Benedict, R. H., Morrow, S., Rodgers, J., Hojnacki, D., Bucello, M. A., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2014). Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(13), 1745–1752. <https://doi.org/10.1177/1352458514533229>
- Benedict, R. H., Pol, J., Yasin, F., Hojnacki, D., Kolb, C., Eckert, S., Tacca, B., Drake, A., Wojcik, C., Morrow, S. A., Jakimovski, D., Fuchs, T. A., Dwyer, M. G., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2021). Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(1), 71–78. <https://doi.org/10.1177/1352458519898108>
- Berkovich, R. (2013). Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10(1), 97–105. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0160-7>
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of

recent developments: *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283–288.

<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073928.19076.84>

- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., Van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Borghi, M., Carletto, S., Ostacoli, L., Scavelli, F., Pia, L., Pagani, M., Bertolotto, A., Malucchi, S., Signori, A., & Cavallo, M. (2016). Decline of Neuropsychological Abilities in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis: A Two-Year Longitudinal Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00282>
- Brandstadter, R., Fabian, M., Leavitt, V. M., Krieger, S., Yeshokumar, A., Katz Sand, I., Klineova, S., Riley, C. S., Lewis, C., Pelle, G., Lublin, F. D., Miller, A. E., & Sumowski, J. F. (2020). Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(13), 1752–1764. <https://doi.org/10.1177/1352458519881760>
- Bronnum-Hansen, H. (2004). Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 127(4), 844–850. <https://doi.org/10.1093/brain/awh104>
- Castrogiovanni, N., Mostert, J., Repovic, P., Bowen, J. D., Uitdehaag, B. M. J., Strijbis, E. M. M., Cutter, G. R., & Koch, M. W. (2023). Longitudinal Changes in Cognitive Test Scores in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: An Analysis of the DECIDE Dataset. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000207301. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207301>
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)

- Coo, H., & Aronson, K. J. (2004). A Systematic Review of Several Potential Non-Genetic Risk Factors for Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*, 23(1–2), 1–12.
<https://doi.org/10.1159/000073969>
- Cortese, M., Riise, T., Bjørnevik, K., Bhan, A., Farbu, E., Grytten, N., Hogenesch, I., Midgard, R., Smith Simonsen, C., Telstad, W., Ascherio, A., & Myhr, K. (2016). Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom. *Annals of Neurology*, 80(4), 616–624.
<https://doi.org/10.1002/ana.24769>
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(6), 772–789. <https://doi.org/10.1177/1352458516645869>
- Damasceno, A., Pimentel-Silva, L. R., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2020). Cognitive trajectories in relapsing–remitting multiple sclerosis: A longitudinal 6-year study. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(13), 1740–1751.
<https://doi.org/10.1177/1352458519878685>
- D’Amico, E., Leone, C., Hayrettin, T., & Patti, F. (2016). Can we define a rehabilitation strategy for cognitive impairment in progressive multiple sclerosis? A critical appraisal. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 581–589.
<https://doi.org/10.1177/1352458516632066>
- Das Nair, R., Martin, K.-J., & Lincoln, N. B. (2016). Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008754.pub3>
- Dean, G., & Kurtzke, J. F. (1971). On the Risk of Multiple Sclerosis According to Age at Immigration to South Africa. *BMJ*, 3(5777), 725–729.
<https://doi.org/10.1136/bmj.3.5777.725>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). California verbal learning test

research edition manual. *San Antonio: The Psychological Corporation.*

DeLuca, J., Barbieri-berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183–189.
<https://doi.org/10.1080/01688639408402629>

DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is Speed of Processing or Working Memory the Primary Information Processing Deficit in Multiple Sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>

DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C., & Engel, R. A. (1998). Acquisition and Storage Deficits in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376–390.
<https://doi.org/10.1076/jcen.20.3.376.819>

Demaree, H., Gaudino, E., & DeLuca, J. (2003). The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8(3), 161–171. <https://doi.org/10.1080/13546800244000265>

Denney, D. R., Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(7), 948–956.
<https://doi.org/10.1017/S1355617704107030>

Diamond, B., Johnson, S., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 189–199.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.10.002>

Drew, M., Tippet, L., Starkey, N., & Isler, R. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New

- Zealand: A descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(1), 1–19.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.09.005>
- Eijlers, A. J. C., Van Geest, Q., Dekker, I., Steenwijk, M. D., Meijer, K. A., Hulst, H. E., Barkhof, F., Uitdehaag, B. M. J., Schoonheim, M. M., & Geurts, J. J. G. (2018). Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: A 5-year follow-up study. *Brain*.
<https://doi.org/10.1093/brain/awy202>
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1–2), 63–66.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.020>
- Field, A. P. (2009). *Discovering statistics using SPSS: And sex, drugs and rock „n“ roll* (3rd ed). SAGE Publications.
- Filser, M., Schreiber, H., Pöttgen, J., Ullrich, S., Lang, M., & Penner, I. K. (2018). The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS): Results from the German validation study. *Journal of Neurology*, 265(11), 2587–2593.
<https://doi.org/10.1007/s00415-018-9034-1>
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1998). Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64(4), 529–532.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.64.4.529>
- Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M. A., & Ávila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 789–796.
<https://doi.org/10.1080/13803390701779560>
- Garg, N., & Smith, T. W. (2015). An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 5(9), e00362.

<https://doi.org/10.1002/brb3.362>

- Giedraitiene, N., Kaubrys, G., & Kizlaitiene, R. (2018). Cognition During and After Multiple Sclerosis Relapse as Assessed With the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Scientific Reports*, 8(1), 8169. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26449-7>
- Glanz, B. I., Healy, B. C., Rintell, D. J., Jaffin, S. K., Bakshi, R., & Weiner, H. L. (2010). The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 290(1–2), 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.11.004>
- Golan, D., Doniger, G. M., Wissemann, K., Zarif, M., Bumstead, B., Buhse, M., Fafard, L., Lavi, I., Wilken, J., & Gudesblatt, M. (2018). The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2), 196–204. <https://doi.org/10.1177/1352458517695470>
- Grafman, J., Rao, S. M., & Litvan, I. (1990). Disorders of Memory. In *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis* (S. 102–117). Oxford University Press.
- Granieri, E., & Casetta, I. (1997). Common childhood and adolescent infections and multiple sclerosis. *Neurology*, 49(Issue 2, Supplement 2), S42–S54. https://doi.org/10.1212/WNL.49.2_Suppl_2.S42
- Haid, T., Martl, C., & Schubert, F. (2004). H5PT-R. HAMASCH 5Punkte-Test – revidierte Fassung. o. O.: o. V.
- Hansen, S., Wettinger, L., & Keune, P. (2021). *Multiple Sklerose* (1.). Hogrefe.
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision: Manual*.
- Heled, E., Aloni, R., & Achiron, A. (2021). Cognitive functions and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal study. *Applied*

- Neuropsychology. Adult*, 28(2), 210–219.
<https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1624260>
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*.
- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis.
Neuropsychologia, 44(7), 1166–1174.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.006>
- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroschino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., & Jick, H. (2005).
 Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*, 128(6), 1461–
 1465. <https://doi.org/10.1093/brain/awh471>
- Hoffmann, S., Vitzthum, K., Mache, S., Spallek, M., Quarcoo, D., Groneberg, D., & Uibel,
 Stefanie. (2009). Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und
 Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin*, 17, 12–18.
- Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., Roy, S., Jaworski, M., Hancock, L., Nizinski, A.,
 Srinivasan, P., Fuchs, T. A., Szigeti, K., Zivadinov, R., & Benedict, R. H. B. (2019).
 Cognitive Profiles of Aging in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*,
 11, 105. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00105>
- Kip, M., Schönfelder, T., & Bleß, H.-H. (Hrsg.). (2016). *Weißbuch Multiple Sklerose:
 Versorgungssituation in Deutschland*. Springer Berlin Heidelberg.
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-49204-8>
- Krupp, L. (2006). Editorial. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(4), 367–368.
<https://doi.org/10.1191/135248506ms1373ed>
- Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M., Friedberg, F., & Coyle, P. K. (1994). Cognitive
 Functioning and Depression in Patients With Chronic Fatigue Syndrome and Multiple
 Sclerosis. *Archives of Neurology*, 51(7), 705–710.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540190089021>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded

- disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1444.
<https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
- Landrø, N. I., Celius, E. G., & Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences*, 217(2), 211–216.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.10.012>
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
- Limmroth, V., & Sindern, E. (2004). *Multiple Sklerose*. Georg Thieme Verlag.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., & National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*, 46(4), 907–911. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.907>
- Marrie, R. A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*, 3(12), 709–718. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00933-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00933-0)
- Marrie, R. A., Patel, R., Bernstein, C. N., Bolton, J. M., Graff, L. A., Marriott, J. J., Hitchon, C. A., Figley, C. R., Kornelsen, J., & Fisk, J. D. (2021). Anxiety and depression affect performance on the symbol digit modalities test over time in MS and other immune disorders. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(8), 1284–1292.
<https://doi.org/10.1177/1352458520961534>
- Mccarthy, M., Beaumont, J., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 705–718. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.007>
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg - Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., Van Den Noort, S., Weinshenker, B. Y., & Wolinsky,

- J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121–127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
- McKay, K. A., Bedri, S. K., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Olsson, T., Hillert, J., & Fink, K. (2022). Reduction in Cognitive Processing Speed Surrounding Multiple Sclerosis Relapse. *Annals of Neurology*, 91(3), 417–423. <https://doi.org/10.1002/ana.26301>
- Meli, R., Roccatagliata, L., Capello, E., Bruschi, N., Uccelli, A., Mancardi, G., Inglese, M., & Pardini, M. (2020). Ecological impact of isolated cognitive relapses in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(1), 114–117. <https://doi.org/10.1177/1352458518813722>
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial: Professional Manual*.
- Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M., Suissa, S., & on behalf of the KIDSEP study group. (2007). Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 130(10), 2589–2595. <https://doi.org/10.1093/brain/awm198>
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*, 4(5), 281–288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5)
- Minden, S. L., Frankel, D., Hadden, L., Perloff, J., Srinath, K. P., & Hoaglin, D. C. (2006). The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: Methods and sample characteristics. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(1), 24–38. <https://doi.org/10.1191/135248506ms1262oa>
- Mitolo, M., Venneri, A., Wilkinson, I. D., & Sharrack, B. (2015). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 354(1–2), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.004>
- Morooka, T., Ogino, T., Takeuchi, A., Hanafusa, K., Oka, M., & Ohtsuka, Y. (2012).

Relationships between the Color-Word Matching Stroop Task and the Go/NoGo

Task: Toward Multifaceted Assessment of Attention and Inhibition Abilities of Children

(5). Okayama University Medical School. <https://doi.org/10.18926/AMO/49385>

Morrow, S. A., Drake, A., Zivadinov, R., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., &

Benedict, R. H. B. (2010). Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: Clinically meaningful cognitive decline. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(7), 1131–1145. <https://doi.org/10.1080/13854046.2010.511272>

Morrow, S. A., Jurgensen, S., Forrestal, F., Munchauer, F. E., & Benedict, R. H. B. (2011).

Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients.

Journal of Neurology, 258(9), 1603–1608. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5975-3>

Morrow, S. A., Rosehart, H., & Pantazopoulos, K. (2016). Anxiety and Depressive Symptoms

Are Associated With Worse Performance on Objective Cognitive Tests in MS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 28(2), 118–123.

<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15070167>

Nunnari, D., De Cola, M. C., D'Aleo, G., Rifichi, C., Russo, M., Sessa, E., Bramanti, P., &

Marino, S. (2015). Impact of Depression, Fatigue, and Global Measure of Cortical Volume on Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *BioMed Research*

International, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/519785>

Oreja-Guevara, C., Ayuso Blanco, T., Brieva Ruiz, L., Hernández Pérez, M. Á., Meca-

Lallana, V., & Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 10, 581.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>

Pardini, M., Uccelli, A., Grafman, J., Yaldizli, O., Mancardi, G., & Roccatagliata, L. (2014).

Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(9), 1035–1037. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307275>

Parmenter, B. A., Zivadinov, R., Kerenyi, L., Gavett, R., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M.

- G., Garg, N., Munschauer, F., & Benedict, R. H. B. (2007). Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis–Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 215–223. <https://doi.org/10.1080/13803390600672163>
- Petermann, F., & Wechsler, D. (Hrsg.). (2014). *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV). Manual 1: Grundlagen, Testauswertung und Interpretation / Übersetzung und Adaptation der WAIS-IV von David Wechsler ; F. Petermann (Hrsg.)* (2., erweiterte Auflage). Pearson.
- Piras, M. R. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 878–885. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.878>
- Pompili, M., Forte, A., Palermo, M., Stefani, H., Lamis, D. A., Serafini, G., Amore, M., & Girardi, P. (2012). Suicide risk in multiple sclerosis: A systematic review of current literature. *Journal of Psychosomatic Research*, 73(6), 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.09.011>
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., & Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), 227–231. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>
- Pusswald, G., & Vass, K. (2011). Multiple Sklerose. In J. Lehrner, G. Pusswald, E. Fertl, W. Strubreither, & I. Kryspin-Exner (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie* (S. 329–344). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0064-6_24
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G. J., Luchetta, T., & Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 7(3),

- 364–374. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.3.364>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*(5), 685–691. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.685>
- Rosti-Otajärvi, E. M., & Hämäläinen, P. I. (2014). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2014*(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>
- Ruet, A., & Brochet, B. (2020). Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: From neuropsychological batteries to ecological tools. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *63*(2), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.01.006>
- Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, *80*(16), 1501–1508. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf82f>
- Salhofer-Polanyi, S., Cetin, H., Leutmezer, F., Baumgartner, A., Blechinger, S., Dal-Bianco, A., Altmann, P., Bajer-Kornek, B., Rommer, P., Guger, M., Leitner-Bohn, D., Reichardt, B., Alasti, F., Temsch, W., & Stamm, T. (2017). Epidemiology of Multiple Sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology*, *49*(1–2), 40–44. <https://doi.org/10.1159/000479696>
- Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D. S., Ashton, R., & Ebers, G. C. (2013). Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *81*(2), 184–192. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3388>
- Seiferth, N. Y., Thienel, R., & Kircher, T. (2007). Exekutive Funktionen. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer Medizin Verlag.
- Siebert, R. J. (2005). Depression in multiple sclerosis: A review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(4), 469–475. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.054635>

- Skorve, E., Lundervold, A. J., Torkildsen, Ø., & Myhr, K.-M. (2020). A two-year longitudinal follow-up of cognitive performance assessed by BICAMS in newly diagnosed patients with MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46, 102577.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102577>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test: Manual*. Western Psychological Services.
- Sommer, N. (2007). Multiple Sklerose—Eine neuroimmunendokrine Erkrankung. In *Gehirn und Geschlecht. Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann* (S. 249–268). Springer Medizin Verlag.
- Stegen, S., Stepanov, I., Cookfair, D., Schwartz, E., Hojnacki, D., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. B. (2010). Validity of the California Verbal Learning Test–II in Multiple Sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(2), 189–202.
<https://doi.org/10.1080/13854040903266910>
- Strasser, C. (2022, 25. Januar). Multiple Sklerose-Atlas 2020. Multiple Sklerose Gesellschaft Wien. <https://www.msges.at/2020/09/multiple-sklerose-atlas-2020/>
- Sumowski, J. F., Benedict, R.,ENZINGER, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Rosti-Otajarvi, E. M., & Rao, S. (2018). Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*, 90(6), 278–288. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Tinnefeld, M., Treitz, F. H., Haase, C. G., Wilhelm, H., Daum, I., & Faustmann, P. M. (2005). Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *European*

Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 255(5), 319–326.

<https://doi.org/10.1007/s00406-005-0565-y>

- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., Van Der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Weinges-Evers, N., Brandt, A. U., Bock, M., Pfueller, C. F., Dörr, J., Bellmann-Strobl, J., Scherer, P., Urbanek, C., Boers, C., Ohlraun, S., Zipp, F., & Paul, F. (2010). Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(9), 1134–1140. <https://doi.org/10.1177/1352458510374202>
- Weinstock, Z. L., & Benedict, R. H. B. (2022). Cognitive Relapse in Multiple Sclerosis: New Findings and Directions for Future Research. *NeuroSci*, 3(3), 510–520. <https://doi.org/10.3390/neurosci3030036>
- Whitehouse, C. E., Fisk, J. D., Bernstein, C. N., Berrigan, L. I., Bolton, J. M., Graff, L. A., Hitchon, C. A., Marriott, J. J., Peschken, C. A., Sareen, J., Walker, J. R., Stewart, S. H., Marrie, R. A., for the CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease, CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease, Katz, A., Lix, L. M., Patten, S. B., Singer, A., ... Zarychanski, R. (2019). Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*, 92(5). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006854>
- Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2010). *Multiple Sklerose: Klinik, Diagnostik und Therapie* (1. Aufl). Kohlhammer.
- Zakzanis, K. (2000). Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes.

Archives of Clinical Neuropsychology, 15(2), 115–136. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(98\)00157-7](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00157-7)

Zimmermann, P., & Fimm, B. (2019). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung: (TAP), Version 2.3.1.* Psytest.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlaufsformen der MS	13
Abbildung 2: Kognitive Leistungsentwicklung über die Zeit, SDMT-Rohwerte.....	36
Abbildung 3: Kognitiver Leistungsverlauf für den Faktor Verzögerter Abruf (ROCF)	38

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische und krankheitsspezifische Daten samt Mittelwerten und Standardabweichungen	31
Tabelle 2: Unterdurchschnittliche Testergebnisse angegeben mit Häufigkeiten und Prozenten für alle 3 Messzeitpunkte.....	34
Tabelle 3: Mittlere Differenzen des SDMT.....	36
Tabelle 4: Mittlere Differenzen der Faktoren Lernen und Verzögerter Abruf	37
Tabelle 5: Mittlere Differenzen der Faktoren Copy und Verzögerter Abruf (ROCF)	38
Tabelle 6: Mittlere Differenzen der Untertests des VLMT.....	39
Tabelle 7: Mittlere Differenzen Zahlen nachsprechen vorwärts (WAIS-IV).....	40
Tabelle 8: Mittlere Differenzen für TAP	41
Tabelle 9: Mittlere Differenzen für 2 Untertests des WAIS-IV.....	42
Tabelle 10: Mittlere Differenzen für den HAMASCH-5Punkte-Test.....	43
Tabelle 11: Mittlere Differenzen für die Untertests des RWT.....	44
Tabelle 12: Mittlere Differenzen des BDI-II.....	45
Tabelle 13: BDI-II Werte mitsamt den Cut-Offs	45
Tabelle 14: Effekt von Depression auf die kognitiven Leistungsparameter.....	47