



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Aufmerksamkeitsparameter bei Multipler Sklerose
während eines Schubes im Vergleich zu einer
schubfreien Erkrankungsphase“

verfasst von / submitted by

Alisa Lehrke, BSc

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

Wien, 2023 / Vienna 2023

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 UG2002

Betreut von / Supervisor:

Mag. Dr. Reinhold Jagsch

Inhaltsverzeichnis

Abstract (Deutsch).....	4
Abstract (English)	5
I Theoretischer Teil.....	6
1 Einleitung	7
2 Multiple Sklerose	8
2.1 Klinische Symptomatik	8
2.2 Verlauf und Prognose	8
2.3 Epidemiologie.....	10
2.4 Pathogenese und Ätiologie	11
2.5 Diagnostik.....	12
2.5.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)	13
2.6 Therapie	13
3 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose	14
3.1 Aufmerksamkeit	16
3.1.1 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	16
3.1.2. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit während eines akuten Schubes.....	17
3.1.3 Alertness	18
3.1.4 Selektive Aufmerksamkeit	18
3.1.5 Geteilte Aufmerksamkeit.....	19
3.2 Arbeitsgedächtnis	20
3.2.1 Arbeitsgedächtnisleistung während eines akuten Schubes.....	21
4 Psychische Veränderungen.....	21
4.1 Depression	22
4.2 Depression im Zusammenhang mit kognitiver Leistungsfähigkeit	22
5 Zusammenhang zwischen Dauer und Schwere der Erkrankung mit kognitiver Leistungsfähigkeit	23
II Empirischer Teil.....	24
6 Zielsetzung der Studie	25
7 Methodik	25
7.1 Stichprobe	25
7.2 Untersuchungsdurchführung.....	26
7.3 Studiendesign.....	27
7.4 Untersuchungsinstrumente	27
7.4.1 Soziodemografische und krankheitsbezogene Variablen.	27

7.4.2 Aufmerksamkeit: Alertness	27
7.4.3 Aufmerksamkeit: Selektive Aufmerksamkeit	27
7.4.4 Aufmerksamkeit: Geteilte Aufmerksamkeit.....	27
7.4.5 Aufmerksamkeit: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	28
7.4.6 Verbales Arbeitsgedächtnis	28
7.4.7 Depressivität	28
7.5 Fragestellungen und Hypothesen.....	29
8 Statistische Auswertung	32
9 Ergebnisdarstellung	33
9.1 Stichprobenbeschreibung.....	33
9.2 Soziodemografische und krankheitsspezifische Variablen	34
9.3 Depressivität	34
9.4 Kognitive Leistungsfähigkeit.....	36
9.5 Interkorrelationen	36
9.6 Inferenzstatistische Analysen	37
9.6.1 Unterschiedshypothese zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	37
9.6.2 Unterschiedshypothesen zur Alertness	38
9.6.3 Unterschiedshypothese zur selektiven Aufmerksamkeit.....	39
9.6.4 Unterschiedshypothesen zur geteilten Aufmerksamkeit	39
9.6.5 Unterschiedshypothese zum Arbeitsgedächtnis	40
9.6.6 Unterschiedshypothesen zu soziodemografischen Daten.....	40
9.6.7 Unterschiedshypothese zur Depressivität.....	41
9.6.8 Unterschiedshypothesen zur Dauer und Schwere der Erkrankung	41
9.6.9 Hypothese zur Vorhersage der Verbesserung der Informations- verarbeitungsgeschwindigkeit	42
10 Diskussion	43
10.1 Limitationen.....	47
10.2 Praktische Implikationen	48
Literaturverzeichnis.....	50
Tabellenverzeichnis.....	60
Abbildungsverzeichnis	60
Abkürzungsverzeichnis	60
III Anhang.....	62

Abstract (Deutsch)

Hintergrund. Aufmerksamkeitsdefizite und Defizite des Arbeitsgedächtnisses sind bei Multipler Sklerose (MS) weit verbreitet. Bisherige Untersuchungen wurden jedoch fast ausschließlich in schubfreien Erkrankungsphasen durchgeführt. **Zielsetzung.** Ziel dieser Studie war es, die Leistung in der Aufmerksamkeit und im Arbeitsgedächtnis während eines akuten unbehandelten Schubes und in einer schubfreien Erkrankungsphase zu vergleichen. Zudem sollten Einflussfaktoren gefunden werden, die eine Verbesserung der Leistung vorhersagen können. **Methodik.** Bei 48 MS-Patient*innen wurde ein längsschnittlicher Vergleich der Leistung in verschiedenen Aufmerksamkeitsdomänen und im Arbeitsgedächtnis während eines akuten Schubes der MS und sechs Monate später durchgeführt. Zudem wurden potenzielle Einflussfaktoren für eine Leistungsverbesserung erhoben. Hierfür kamen der Symbol Digit Modalities Test (SDMT), die Untertests „Alertness“, „Selektive Aufmerksamkeit“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), die „Zahlenspanne rückwärts“ der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) und das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) zum Einsatz. **Ergebnisse.** Die MS-Patient*innen zeigten eine signifikante Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) und der tonischen Alertness (TAP) von der Akutphase der MS zur schubfreien Erkrankungsphase. Personen, die eine Verbesserung aufwiesen, zeigten signifikant höhere EDSS-Werte. Zudem stellte sich die Erkrankungsdauer als Prädiktor für eine Verbesserung im SDMT heraus, wobei eine kürzere Erkrankungsdauer mit einer stärkeren Verbesserung einherging. **Schlussfolgerungen.** Die Studie trägt mit einer erstmaligen umfassenden Erhebung der Aufmerksamkeitsparameter während und nach einem akuten Schub zu einem besseren Verständnis des zeitlichen Verlaufs der kognitiven Leistungsfähigkeit bei MS bei. Die Erkenntnisse bezüglich der Einflussfaktoren können darüber hinaus dazu dienen, den Verlauf der Erkrankung besser vorherzusagen.

Schlüsselbegriffe: Multiple Sklerose, akuter Schub, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis

Abstract (English)

Background. Impairments in attention and working memory are common in individuals with multiple sclerosis (MS). However, prior research has primarily focused on patients in stable phases of the disease. **Objective.** The aim of this study was to compare attention and working memory performance during an untreated relapse and during remission phase. Additionally, potential factors that may influence improvements in performance, were identified. **Methodology.** We enrolled 48 patients with multiple sclerosis and compared their performance across various domains of attention and working memory during MS relapse and six months later during remission phase. Additionally, potential factors influencing performance improvement were identified. Therefore, the following tests were used: Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the subtests ‘Alertness’, ‘Selective Attention’ and ‘Divided Attention’ of the Test of Attentional Performance (TAP), the ‘Digit Span Backward’ of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) and the Beck-Depression-Inventory (BDI-II). **Results.** The study revealed that MS patients showed a significant improvement in information processing speed (SDMT) and tonic alertness (TAP) from acute relapse to remission phase. Individuals who showed improvement had significantly higher EDSS scores. In addition, disease duration was found to predict SDMT improvement. Specifically, a shorter disease duration was associated with greater improvement. **Conclusions.** This study contributes to a better understanding of the course of cognitive performance in MS by providing the first broad assessment of attentional parameters during and after an acute relapse. Furthermore, the findings regarding influencing factors can be useful for a better prediction of the progression of the disease.

Keywords: multiple sclerosis, acute relapse, attention, working memory

I Theoretischer Teil

1 Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die sich meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr manifestiert. Sie gilt als die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter (Benedict, Amato, DeLuca, & Geurts, 2020; Hansen, Wettinger, & Keune, 2021). Europa zählt zu den Regionen mit einer erhöhten MS-Prävalenz (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt, Hoffmann, Faiss, Köhler, & Zettl, 2018; Wiendl, Korsukewitz, & Kieseier, 2021). Dabei sind im deutschsprachigen Raum nach aktuellen Schätzungen circa 290,000 Personen von MS betroffen (Multiple Sclerosis International Federation [MSIF], 2020). Es werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden, wobei der schubförmig-remittierende Verlauf am häufigsten auftritt. Während der für diese Verlaufsform charakteristischen Schübe verschlechtern sich die bereits bestehenden neurologischen Symptome merklich, oder es treten neue Symptome in Erscheinung (Lublin, Reingold, Cohen, Cutter, & Sørensen, 2014; Wiendl et al., 2021). Die Ursachen der MS konnten bis heute nicht vollständig geklärt werden. Es wird aber vermutet, dass eine Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren Auslöser der Erkrankung ist (Benedict et al., 2020). Entzündungsprozesse im zentralen Nervensystem (ZNS) führen dabei zu einer Schädigung der Myelinscheiden und Axone. Hieraus resultiert eine Vielzahl an Symptomen, die eine große interindividuelle Variabilität aufweisen. Hierzu zählen spastische Lähmungen, Sensibilitätsstörungen, Koordinationsstörungen und Störungen der Blasenfunktion (Hansen et al., 2021; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Darüber hinaus treten auch weniger sichtbare Symptome wie kognitive Beeinträchtigungen, Depression und Fatigue auf (Benedict et al., 2020; Nielsen et al., 2020).

Da 40% bis 70% der MS-Patient*innen an kognitiven Defiziten leiden und diese eine besondere Belastung sowohl hinsichtlich des beruflichen als auch des privaten Alltags darstellen, kommt den kognitiven Defiziten eine zentrale Bedeutung zu (Amato, Zipoli, & Portaccio, 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Gedizlioglu, Koskderelioglu, Vural, & Tiftikcioglu, 2022; Penner & Warnke, 2021; Schmidt et al., 2018). Diese Defizite finden sich insbesondere in Bereichen der Aufmerksamkeit sowie der Exekutiv- und Gedächtnisfunktionen (Hansen et al., 2021; Ruano et al., 2017). In Bezug auf die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis haben bisherige Studienergebnisse gezeigt, dass MS-Patient*innen in vielen Bereichen schlechter abschneiden als gesunde Kontrollpersonen (Adler & Lembach, 2015; Benedict et al., 2014, 2021; Gedizlioglu et al., 2022; Giedraitiene, Kaubrys, & Kizlaitiene, 2018; Pöttgen, Stephan, Gold, Heesen, & Penner, 2015; Schulz,

Kopp, Kunkel, & Faiss, 2006). Im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurden bereits Studien in der Akutphase der MS durchgeführt. Hier war ein deutlicher Rückgang der Leistung während des akuten Schubes ersichtlich, auf den eine Remission folgte (Benedict et al., 2014, 2021; Gedizlioglu et al., 2022; Giedraitiene et al., 2018; McKay et al., 2022). Auch die Leistungen im Arbeitsgedächtnis während eines akuten Schubes waren bereits Gegenstand von Untersuchungen. Diese führten jedoch zu uneindeutigen Ergebnissen (Benedict et al., 2014; Gedizlioglu et al., 2022). Alle anderen Bereiche der Aufmerksamkeit wurden bisher ausschließlich in schubfreien Erkrankungsphasen erforscht, weshalb das Wissen über diese kognitiven Leistungen in der Akutphase der MS bisher sehr begrenzt ist. Die vorliegende Studie hat zum Ziel, Leistungen des Arbeitsgedächtnisses und verschiedener Aufmerksamkeitsparameter während eines akuten Schubes und in schubfreien Erkrankungsphasen miteinander zu vergleichen. Hierbei soll auch die Auswirkung der Depressivität genauer betrachtet werden. Zudem sollen Einflussfaktoren gefunden werden, die eine Verbesserung der kognitiven Leistung im Anschluss an den Schub bewirken.

2 Multiple Sklerose

2.1 Klinische Symptomatik

MS ist eine chronisch-entzündliche degenerative Autoimmunerkrankung des ZNS. Die Erkrankung beginnt – wie bereits erwähnt – zumeist im jungen Erwachsenenalter und kann alle Strukturen des ZNS betreffen (Benedict et al., 2020; Hansen et al., 2021; Wiendl et al., 2021). Aus diesem Grund können die Symptome sehr vielgestaltig sein und interindividuell variieren (Wiendl et al., 2021). Die Hauptsymptome sind dabei spastische Lähmungen, motorische Ausfälle, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Störungen der Blasenfunktion, Fatigue sowie kognitive Störungen und psychiatrische Auffälligkeiten (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021).

2.2 Verlauf und Prognose

Es werden verschiedene Verlaufsformen der MS unterschieden, wobei die Erkrankung bei circa 85% der Patient*innen schubförmig-remittierend beginnt (RRMS – relapsing remitting multiple sclerosis) (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Als Schub bezeichnet man das Auftreten neuer oder bereits bekannter neurologischer Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten und nicht von Fieber oder Infektionen ausgelöst wurden (Lublin et al., 2014). Dabei ist ein Abstand zum vorherigen Schub von mindestens 30 Tagen erforderlich, um von einem neuen Schub sprechen zu können. Ein

Schub entwickelt sich über mehrere Stunden bis Tage und dauert typischerweise einige Wochen an, bevor eine vollständige oder partielle Remission eintritt. Die Remissionstendenz ist zu Beginn der Erkrankung besser als im weiteren Verlauf und hängt nicht nur von der Schubdauer, sondern auch von den auftretenden Symptomen ab. Schübe treten im Durchschnitt alle ein bis zwei Jahre auf (Hansen et al., 2021; Lublin et al., 2014; Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021).

Dieser schubförmig-remittierende Verlauf geht bei 18% bis 25% der Patient*innen nach 17 bis 20 Jahren Erkrankungsdauer in einen sekundär progredienten Verlauf über (SPMS – secondary progressive multiple sclerosis), der durch eine kontinuierliche schubunabhängige Verschlechterung der Symptome und ein steigendes Risiko für bleibende Einschränkungen gekennzeichnet ist (Cree et al., 2016; Wiendl et al., 2021).

Bei 10% bis 15% der Patient*innen verläuft die Erkrankung von Beginn an progredient (PPMS – primary progressive multiple sclerosis). Die PPMS ist dabei durch eine fortschreitende Verschlechterung der Symptome ohne klar differenzierbare Schübe gekennzeichnet, wobei gelegentliche Plateaus und geringfügige Verbesserungen möglich sind. Diese Verlaufsform zeigt tendenziell eine schlechtere Prognose als die anderen genannten Verlaufsformen (Benedict et al., 2020; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Darüber hinaus wurde das klinisch isolierte Syndrom (CIS – clinically isolated syndrome) als Frühstadium bzw. mögliche Erstmanifestation der schubförmig-remittierenden MS definiert (Lublin et al., 2014; Wiendl et al., 2021). Die verschiedenen Verlaufsformen sind zur besseren Übersicht in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

Eine Prognose des individuellen Verlaufs der MS ist aufgrund der hohen Variabilität des Krankheitsverlaufs kaum möglich (Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Es konnten jedoch Faktoren identifiziert werden, die mit einem günstigeren Verlauf der MS assoziiert sind. Hierzu zählen weibliches Geschlecht, junges Diagnosealter, ein schubförmig-remittierender Verlauf der Erkrankung, eine niedrige Schubfrequenz zu Beginn der Erkrankung, eine kurze Dauer sowie vollständige Remission der Schübe (Hansen et al., 2021; Hemmer et al., 2021; Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018). Durch Fortschritte in der Therapie von MS haben MS-Patient*innen heute im Vergleich zu Kohortenstudien aus den 1980er Jahren eine günstigere Krankheitsprognose mit geringeren und später auftretenden Einschränkungen (Hemmer et al., 2021). So zeigte eine neuere Untersuchung von Cree et al. (2016), dass nach einer medianen Erkrankungsdauer von 16.8 Jahren nur etwa 11% der MS-

Patient*innen einen EDSS-Score von ≥ 6 (genaue Erläuterung folgt in Kapitel 2.5.1) erreichten und somit auf eine Gehhilfe angewiesen waren. Zudem konnte in dieser Studie in einem Untersuchungszeitraum von zehn Jahren bei fast der Hälfte der Patient*innen keine klinisch bedeutsame Verschlechterung festgestellt werden (Cree et al., 2016). Obwohl die MS selbst nur selten zum Tod führt, haben MS-Patient*innen aufgrund verschiedener Sekundärkomplikationen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine um sechs bis zehn Jahre reduzierte Lebenserwartung (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021).

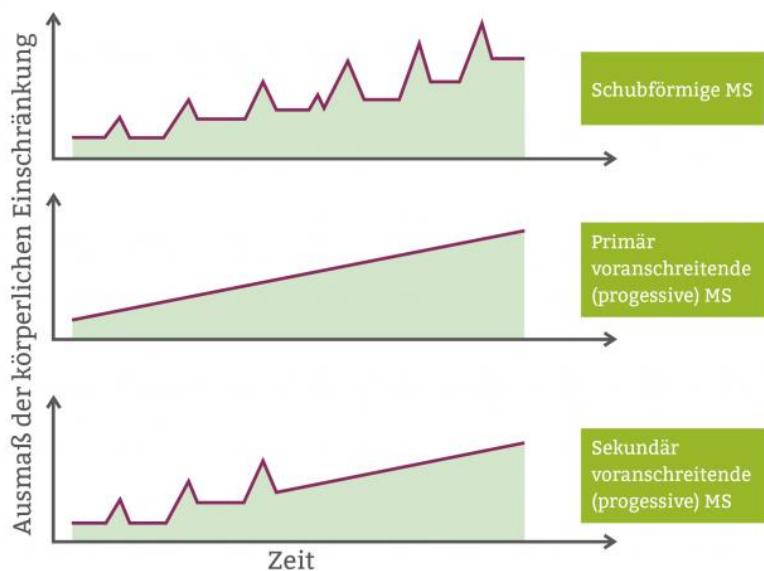


Abbildung 1. Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (Flöer, 2022, o.S.).

2.3 Epidemiologie

Nach aktuellen Daten der „Multiple Sclerosis International Federation“ sind weltweit 2.8 Millionen Menschen, also circa eine von 3000 Personen, von MS betroffen (MSIF, 2020). Die Prävalenzen variieren jedoch ortsabhängig erheblich und reichen von 0.01 (Niger) bis 337 Betroffenen (San Marino) pro 100,000 Einwohner*innen. Es gibt eine auffallend ungleiche Verteilung der Erkrankung weltweit, wobei einige Untersuchungen festgestellt haben, dass die Prävalenzen mit zunehmendem Breitengrad, also in Richtung der Pole, zunehmen (MSIF, 2020; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Besonders Europa, Nordamerika und Australien sind Regionen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Deutschland gehört zu den Ländern mit den höchsten MS-Prävalenzen weltweit, mit insgesamt über 250,000 Betroffenen und einer Prävalenz von 303 Betroffenen pro 100,000 Einwohner*innen (MSIF, 2020). In Österreich

gibt es circa 13,500 MS-Patient*innen, was einer Prävalenz von etwa 155 Betroffenen pro 100,000 Einwohner*innen entspricht (MSIF, 2020; Salhofer-Polanyi et al., 2017). Darüber hinaus fällt auf, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz in den letzten Jahren weltweit zugenommen hat. Die Gründe hierfür könnten bessere nationale und internationale Erhebungsmethoden, verbesserte Diagnostik, längere Lebenserwartung von Menschen mit MS und das weltweite Bevölkerungswachstum sein. Allerdings kann auch ein erhöhtes Risiko, an MS zu erkranken, als Ursache nicht ausgeschlossen werden (MSIF, 2020; Schmidt et al., 2018).

Obwohl die Studienlage, wie bereits gesagt wurde, zeigt, dass sich die MS zumeist im jungen Erwachsenenalter manifestiert, zeigt sich ein steigender Trend der Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen. Nach aktuellen Schätzungen erkranken circa 2% bis 10% der MS-Patient*innen vor Vollendung des 18. Lebensjahres (Benedict et al., 2020; MSIF, 2020; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Zudem sind Frauen je nach Region zwei bis vier Mal häufiger von MS betroffen als Männer. Die Gründe für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind bisher nicht geklärt (MSIF, 2020; Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018).

2.4 Pathogenese und Ätiologie

Die Ursache für die Entstehung der MS konnte bis heute nicht vollständig geklärt werden. Bisherige Forschungsergebnisse legen jedoch die Vermutung nahe, dass die Erkrankung durch eine komplexe Interaktion zwischen Genetik, Autoimmunprozessen und Umweltfaktoren ausgelöst wird (Benedict et al., 2020; Mentis, Dardiotis, Grigoriadis, Petinaki, & Hadjigeorgiou, 2017; Pusswald & Vass, 2011).

Bekannt ist, dass die MS zu den Autoimmunerkrankungen zählt und durch eine Fehlfunktion des körpereigenen Immunsystems verursacht wird. Diese Autoimmunreaktion führt zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, wodurch spezifische Immunzellen in das ZNS eindringen und dort eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Verschiedene Mechanismen führen im ZNS zu einer Demyelinisierung und Schädigung der Axone und/oder Oligodendrozyten (Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Die Oligodendrozyten gehören zu den Gliazellen und sind verantwortlich für die Bildung der Myelinscheiden der Axone sowie für deren Regeneration (Pusswald & Vass, 2011; Wiendl et al., 2021). Durch eine solche Remyelinisierung können Remissionen am Beginn der Erkrankung erklärt werden. Wiederholte Schübe führen jedoch zu irreversiblen Schädigungen

der Axone sowie dem Verbrauch von Oligodendrozytenvorläuferzellen, die eine Progression der Symptome nach sich ziehen. Da die Hauptfunktion der Myelinscheiden darin besteht, eine schnelle und effiziente Übertragung von Nervenimpulsen zu ermöglichen, führt der Prozess der Demyelinisierung zu einer Störung in der Übertragung von Nervenimpulsen und manifestiert sich in einer Vielzahl von neurologischen Symptomen (Benedict et al., 2020; Pusswald & Vass, 2011; Wiendl et al., 2021).

Bezüglich der Umweltfaktoren als möglicher Ursache für MS gibt es die größte Evidenzbasis im Zusammenhang mit verschiedenen Virusinfektionen, wie dem humanen Herpesvirus 6 (HHV-6), dem Epstein-Barr-Virus (EBV), dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) und den endogenen humanen Retroviren (Belbasis, Bellou, Evangelou, Ioannidis, & Tzoulaki, 2015; Mentis et al., 2017). Darüber hinaus sind auch das Rauchen bzw. Passiv-Rauchen, eine (Prä-)Adipositas sowie ein geringerer Vitamin-D-Spiegel mit einem höheren Risiko, an MS zu erkranken, assoziiert (Belbasis et al., 2015; Handel et al., 2011; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Das Leben in Gebieten mit hoher UV-B- und Sonnenexposition wurde hingegen mit einem geringeren MS-Risiko in Verbindung gebracht (Tremlett, Zhu, Ascherio, & Munger, 2018). Des Weiteren gibt es eine familiäre Häufung der MS, die nicht allein durch Umweltfaktoren erklärt werden kann. Kinder und Eltern von Betroffenen haben ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko, selbst an MS zu erkranken. Es wird deshalb angenommen, dass verschiedene genetische Prädispositionen zur Manifestation von MS beitragen. Aus diesem Grund wird die MS zu den komplexen genetischen Erkrankungen gezählt (Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021).

2.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung der MS basiert auf den McDonald-Kriterien, die bereits mehrfach überarbeitet wurden (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2011; Thompson et al., 2018). Im diagnostischen Prozess wird vor allem auf Informationen aus der Anamnese der klinischen Symptomatik zurückgegriffen (Hansen et al., 2021). Darüber hinaus kommen auch objektive Verfahren zum Einsatz. So muss mittels Magnetresonanztomographie (MRT) eine räumliche und zeitliche Dissemination von Läsionen im ZNS nachgewiesen werden (Thompson et al., 2018). Kann die MS auf diese Weise nicht eindeutig diagnostiziert werden, können weitere Untersuchungen wie Blutuntersuchungen, Messungen evozierter Potentiale und eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden (Hansen et al., 2021; Thompson et al.,

2018). Darüber hinaus sollten andere mögliche Erklärungen ausgeschlossen werden (Hemmer et al., 2021).

2.5.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die Quantifizierung von MS-assoziierten neurologischen Defiziten und die Überwachung des Krankheitsverlaufs erfolgen in der Regel mit Hilfe der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), die das bekannteste und am weitesten verbreitete Instrument zur Klassifizierung in diesem Bereich ist (Kurtzke, 1983; Meyer-Moock, Feng, Maeurer, Dippel, & Kohlmann, 2014; Schmidt et al., 2018).

Mithilfe der EDS-Skala werden bei einer standardisierten klinisch-neurologischen Untersuchung die Gehfähigkeit der MS-Patient*innen sowie deren Einschränkungen in acht funktionellen Systemen beurteilt, darunter in der Pyramidenbahn, im Kleinhirn, im Hirnstamm, in der Sensibilität, in der Blasen- und Mastdarmfunktion, im Visus, in mentalen und anderen Funktionen. Die EDS-Skala reicht von 0.0 (normale neurologische Untersuchung in allen funktionellen Systemen) bis 10.0 (Tod durch MS) in Schritten von 0.5. Ein EDSS-Score < 4.0 bedeutet eine uneingeschränkte Gehfähigkeit, während ein Score von 4.0 bis 6.5 auf eine eingeschränkte Gehfähigkeit hinweist, die mit der Verwendung von Hilfsmitteln einhergeht. Ein EDSS-Score über 6.5 zeigt an, dass die Patient*innen weitgehend immobil und somit auf einen Rollstuhl angewiesen sind (Hansen et al., 2021; Kurtzke, 1983; Schmidt et al., 2018). Eine genauere Auflistung der Schweregrade der EDS-Skala findet sich in Tabelle 1 im Anhang.

Trotz ihrer weiten Verbreitung und der Anerkennung als Goldstandard für die Schweregraderfassung bei MS sollte die EDS-Skala auch kritisch betrachtet werden. Bei der Verwendung der Skala sollte berücksichtigt werden, dass diese einige Schwächen aufweist, wie beispielsweise ihre geringe (Inter- und Intrarater-) Reliabilität sowie eine starke Abhängigkeit von der Gehfähigkeit der Patient*innen. Zudem wurde oft kritisiert, dass die EDS-Skala ungleiche Intervallabstände aufweist (Hansen et al., 2021; Meyer-Moock et al., 2014).

2.6 Therapie

Die MS ist bisher nicht heilbar. Es gibt jedoch verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, die auf den folgenden drei Säulen basieren (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021):

Die Verabreichung von hochdosierten Glukokortikosteroiden über mehrere Tage gilt als etablierter Therapiestandard bei der Behandlung eines akuten Schubes. Glukokortikosteroide wirken entzündungshemmend, antiödematos, immunsuppressiv und tragen zur Restauration der Blut-Hirn-Schranke bei (Hemmer et al., 2021; Schmidt et al., 2018; Wiendl et al., 2021). Eine weitere Säule der MS-Behandlung stellen die sogenannten Immuntherapien oder verlaufsmodifizierenden Therapien dar. Diese Therapien haben zum Ziel, die klinische Krankheitsaktivität zu reduzieren, die Schubfrequenz zu verringern und die Krankheitsprogression zu verlangsamen, um damit die Lebensqualität der Patient*innen aufrechtzuerhalten. Immuntherapien wirken dabei entweder immunmodulierend oder immunsuppressiv. Je früher diese Immuntherapeutika eingesetzt werden, desto größer ist auch ihr Effekt (Hemmer et al., 2021; Schmidt et al., 2018). Die symptomatische Therapie bildet die dritte Säule in der Behandlung von MS und zielt darauf ab, durch Behandlung von Symptomen wie Blasen- und Darmfunktionsstörungen, Gangstörungen und kognitiven Defiziten die funktionellen Fähigkeiten der Patient*innen aufrechtzuerhalten oder wieder herzustellen. Somit sollen Beeinträchtigungen verringert und die berufliche und alltägliche Leistungsfähigkeit gesteigert werden (Hemmer et al., 2021; Pusswald & Vass, 2011). Neben medikamentösen Therapien kommen auch nicht-medikamentöse Behandlungen wie Ergotherapie, Psychotherapie, Logopädie und neuropsychologische Therapien zum Einsatz (Hemmer et al., 2021; Schmidt et al., 2018).

3 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose

Die MS geht neben motorischen und sensorischen Defiziten auch mit kognitiven Beeinträchtigungen einher. Die Prävalenz dieser kognitiven Beeinträchtigungen liegt bei MS-Patient*innen je nach verwendeten Messinstrumenten und Studiendesign zwischen 40% und 70% (Amato et al., 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Penner & Warnke, 2021; Ruano et al., 2017). Ähnlich wie die sensomotorischen Defizite sind auch die kognitiven Beeinträchtigungen durch eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität gekennzeichnet (Benedict et al., 2020; Schmidt et al., 2018). Insbesondere die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und andere Aufmerksamkeitsfunktionen sind bei MS überproportional häufig beeinträchtigt (Hansen et al., 2021; Ruano et al., 2017). Darüber hinaus zeigen MS-Patient*innen auch Defizite in den Gedächtnisfunktionen, den Exekutivfunktionen und der visuell-räumlichen Wahrnehmung (Amato et al., 2006; Benedict et al., 2020; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Hansen et al., 2021; Penner & Warnke, 2021; Ruano et al., 2017; Wiendl et al., 2021).

Obwohl kognitive Defizite bei allen Verlaufsformen auftreten, sind Personen mit progredienten Verläufen häufiger betroffen (Benedict et al., 2020; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Hansen et al., 2021; Penner & Warnke, 2021; Ruano et al., 2017; Schmidt et al., 2018). Beispielsweise berichten Ruano et al. (2017), dass 34.5% der Patient*innen mit CIS und 44.5% mit RRMS von kognitiven Defiziten betroffen sind. Bei Patient*innen mit SPMS sind es hingegen 79.4% und bei PPMS sogar 91%. Kognitive Defizite können sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder in frühen Krankheitsstadien der MS und unabhängig von anderen neurologischen Symptomen manifestieren (Benedict et al., 2020; Hansen et al., 2021; Schulz et al., 2006). Das Ausmaß der Defizite ist jedoch auch vom Alter und der Dauer der Erkrankung abhängig. Jüngere Patient*innen mit kürzerer Erkrankungsdauer haben in der Regel weniger ausgeprägte kognitive Defizite als ältere Patient*innen mit längerer Erkrankungsdauer (Benedict et al., 2020; Ruano et al., 2017). Zudem kann die kognitive Leistungsfähigkeit als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf dienen (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Weisen MS-Patient*innen bereits bei der Diagnosestellung kognitive Beeinträchtigungen auf, kann dies auf einen schwereren Krankheitsverlauf hindeuten (Hemmer et al., 2021; Penner & Warnke, 2021).

Kognitive Beeinträchtigungen haben eine hohe Relevanz, da sie eine erhebliche Belastung für Betroffene darstellen, indem sie sich negativ auf den beruflichen und privaten Alltag sowie die Lebensqualität auswirken (Amato et al., 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Gedizlioglu et al., 2022; Schmidt et al., 2018). Im erwerbsfähigen Alter sind viele MS-Patient*innen nicht berufstätig. Von den Berufstätigen wiederum berichten 80% über MS-assoziierte Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz, die insbesondere durch Fatigue und kognitive Defizite hervorgerufen werden (Berger et al., 2017; Flachenecker et al., 2017).

Die Therapie der genannten kognitiven Defizite erweist sich als herausfordernd. Sowohl bei der Immun- als auch bei der symptomatischen Therapie gibt es bisher nur begrenzte Evidenz für eine positive Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Nicht-pharmakologische Therapien wie Ausdauertraining und kognitive Rehabilitation haben sich zwar als hilfreich erwiesen, ihre Wirksamkeit wurde bisher aber nur anhand kleiner Stichproben untersucht (Penner & Warnke, 2021). Ein Review zeigte zudem nur geringe Evidenz für die positive Wirkung neuropsychologischer Rehabilitationen auf die kognitive Leistung und das emotionale Wohlbefinden. Dies wurde auch auf die geringe Qualität und große Heterogenität der Studien zurückgeführt (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen, 2014). Darüber hinaus ist die Anwendung der nicht-pharmakologischen Therapien im klinischen Alltag noch

mangelhaft (Wiendl et al., 2021). Es ist jedoch in jedem Fall von entscheidender Bedeutung, dass die kognitiven Symptome frühzeitig erkannt und gezielt behandelt werden, um die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Patient*innen aufrechterhalten oder verbessern zu können (Schmidt et al., 2018).

3.1 Aufmerksamkeit

In der Vergangenheit wurden in der Forschung zahlreiche Modelle und Konzepte zur Aufmerksamkeit entwickelt. Diese differenzieren zwischen verschiedenen Aufmerksamkeitsfunktionen, die für die Wahrnehmung von Umweltreizen und die konzentrierte Ausführung von Aufgaben erforderlich sind (Posner & Boies, 1971). Diese Funktionen sind neuroanatomisch voneinander separiert, aber stark miteinander vernetzt (Posner & Petersen, 1990). Typischerweise werden bei der Untersuchung der Aufmerksamkeit die Dimensionen Selektivität und Intensität unterschieden, wobei Störungen und Defizite bei MS beide Dimensionen betreffen können (Pusswald & Vass, 2011). Die Prävalenz für Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit bei MS-Patient*innen wird auf mindestens 50% geschätzt, wobei bei dieser Schätzung sowohl Defizite der Aufmerksamkeitsintensität und -selektivität als auch der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zusammengezählt wurden (Hansen & Lautenbacher, 2017). Die Aufmerksamkeit stellt darüber hinaus einen der ersten Prädiktoren für kognitive Veränderungen bei MS dar (Pusswald & Vass, 2011). Im Folgenden werden die einzelnen Aufmerksamkeitsfunktionen sowie der jeweilige aktuelle Stand der Forschung bei MS detailliert dargestellt.

3.1.1 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist die kognitive Domäne, die bei MS-Patient*innen am häufigsten von Defiziten betroffen ist. Viele Studien berichten von Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit während schubfreier Erkrankungsphasen (Benedict et al., 2020; Hansen et al., 2021; Penner & Warnke, 2021). Nach aktuellen Schätzungen weist etwa die Hälfte der MS-Patient*innen Einschränkungen in dieser Domäne auf (Ruano et al., 2017). Als Erhebungsinstrument hat sich dabei der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) etabliert (Benedict et al., 2020; Hansen & Lautenbacher, 2017; Smith, 1982). So zeigte eine Studie von Giedraitiene et al. (2018) beispielsweise ein schlechteres Abschneiden der MS-Patient*innen im SDMT im Vergleich zu Personen einer gesunden Kontrollgruppe.

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bildet zudem die Basis für andere kognitive Funktionen, sodass sich Defizite in dieser Domäne häufig auch auf höhere kognitive Bereiche auswirken (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Hansen et al., 2021; Pusswald & Vass, 2011). Ferner ist eine verminderte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ein Prädiktor für den langfristigen kognitiven Leistungsrückgang bei MS-Patient*innen (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

3.1.2. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit während eines akuten Schubes

In einigen Studien wurde bereits die Dynamik von Schüben und schubfreien Erkrankungsphasen bei der Untersuchung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit berücksichtigt (Benedict et al., 2014, 2021; Gedizlioglu et al., 2022; Giedraitiene et al., 2018; McKay et al., 2022; Morrow, Jurgensen, Forrestal, Munchauer, & Benedict, 2011). In diesem Zusammenhang konnten signifikant geringere Leistungen der MS-Patient*innen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, erhoben mit dem SDMT, während eines akuten Schubes im Vergleich zu einer schubfreien Erkrankungsphase festgestellt werden. Dieser Effekt hielt ein bis drei Monate nach dem akuten Schub an (Gedizlioglu et al., 2022; Giedraitiene et al., 2018).

Eine umfangreichere Untersuchung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit über den Verlauf der Erkrankung wurde in einer Studie von Benedict et al. (2014) durchgeführt. Hierbei wurden MS-Patient*innen mit schubförmig-remittierendem Verlauf und stabile Kontrollpersonen zu drei Messzeitpunkten (Baseline, akuter Schub, Follow-up nach drei Monaten) hinsichtlich ihrer Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mittels des SDMT verglichen. Die Gruppen zeigten zum Zeitpunkt der Baseline-Messung keine Unterschiede. Patient*innen mit akutem Schub zeigten jedoch während diesem einen signifikanten Rückgang der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit um 6%. Zum Follow-up-Zeitpunkt nach drei Monaten gab es wiederum keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Ergebnis ergibt sich somit eine temporäre Verschlechterung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit während eines Schubes mit anschließender Remission.

Eine aktuelle Studie untersuchte zudem, wie lange die Verschlechterung der Leistungen im SDMT schubbezogen anhält. McKay et al. (2022) führten eine große Längsschnittstudie ($N = 3877$) durch, bei der die Patient*innen über einen Zeitraum von zehn Jahren wiederholt untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass signifikante

Verschlechterungen im SDMT bereits 30 Tage vor Schubbeginn und bis zu drei Monate nach dem Schub zu verzeichnen waren. Bis zur vollständigen Remission dauerte es wiederum bis zu 1.5 Jahren. Somit sind die Auswirkungen des Schubes auf die kognitive Leistungsfähigkeit von längerer Dauer als bisher angenommen.

3.1.3 Alertness

Die Alertness, ein zentrales Maß der Aufmerksamkeitsintensität, bezeichnet nach Posner und Boies (1971) den allgemeinen Wachzustand, der es einer Person erlaubt, schnell und angemessen auf Anforderungen zu reagieren. Sie stellt somit die Voraussetzung für ein adäquates Handeln und insofern die Basis jeder Aufmerksamkeitsleistung dar. Dabei unterscheidet man zwischen tonischer und phasischer Alertness. Die tonische Alertness bzw. das *tonische Arousal* bezeichnet den allgemeinen Wachzustand einer Person, der im Verlauf des Tages schwankt (Posner & Petersen, 1990). Die phasische Alertness bzw. das *phasische Arousal* bezeichnet hingegen die kurzfristige Erhöhung der Reaktionsbereitschaft in Erwartung eines bestimmten Ereignisses oder Hinweisreizes (*orienting*). Zur Messung der Alertness werden meist Reaktionszeitexperimente eingesetzt (Posner & Petersen, 1990; Zimmermann & Fimm, 2019).

Nach Crivelli et al. (2012) und Nielsen et al. (2020) stellt ein dysfunktionales Alertness-Netzwerk ein attentionales Kerndefizit bei MS dar. Dieser Befund wird auch durch bisherige Studien gestützt. Beispielsweise zeigten MS-Patient*innen in einer Untersuchung mittels der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP) Defizite in phasischer und tonischer Alertness im Vergleich zu einer gesunden Normstichprobe (Nielsen et al., 2020; Pöttgen et al., 2015). Diese Defizite traten unabhängig von der Verlaufsform der Erkrankung auf. Eine weitere Studie mit Patient*innen mit kurzer Erkrankungsdauer (unter zwei Jahren) ergab sowohl Defizite in tonischer als auch in phasischer Alertness, wobei die Reaktionszeiten der MS-Patient*innen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant langsamer waren (Schulz et al., 2006). Bildgebende Verfahren offenbarten zudem Unterschiede in der Aktivierung bestimmter Hirnareale bei der tonischen Alertness zwischen MS-Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen (Penner, Rausch, Hardmeier, Kappos, & Radü, 2001).

3.1.4 Selektive Aufmerksamkeit

Die selektive Aufmerksamkeit bezeichnet die Fähigkeit, unter Zeitdruck angemessen zu reagieren und gleichzeitig inadäquate Verhaltensimpulse zu kontrollieren und ablenkende

Stimuli zu ignorieren. Diese Fähigkeit stellt einen wichtigen Aspekt in Bezug auf die Verhaltenskontrolle dar und wird oft mit dem sogenannten *Go/Nogo*-Paradigma untersucht (Zimmermann & Fimm, 2019).

Bisherige Studien in schubfreien Phasen der MS zeigten leichte Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit bei MS-Patient*innen. In einer groß angelegten Studie in Deutschland ($N = 615$) erbrachten MS-Patient*innen schlechtere Leistungen in selektiver Aufmerksamkeit als eine gematchte gesunde Kontrollgruppe (Adler & Lembach, 2015). Auch Studien im frühen Erkrankungsstadium zeigten eine Verlangsamung der MS-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Rupp et al., 2010; Schulz et al., 2006). Nielsen et al. (2020) konnten ebenfalls leichtgradige Normabweichungen in der selektiven Aufmerksamkeit bei MS-Patient*innen belegen. In den genannten Untersuchungen zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit wurde hauptsächlich der Untertest *Go/Nogo* der TAP verwendet.

3.1.5 Geteilte Aufmerksamkeit

Eine wichtige Fähigkeit im Alltag ist es, mehrere Dinge gleichzeitig beobachten zu können, wie beispielsweise beim Autofahren. Hierfür muss die Aufmerksamkeit auf die simultan ablaufenden Prozesse aufgeteilt werden, weshalb die Fähigkeit, verschiedene Reize gleichzeitig wahrnehmen zu können, auch als geteilte Aufmerksamkeit bezeichnet wird (Zimmermann & Fimm, 2019).

Chiaravalotti und DeLuca (2008) haben darauf hingewiesen, dass die geteilte Aufmerksamkeit bei MS-Patient*innen häufig beeinträchtigt ist. In bisherigen Studien erbrachten MS-Patient*innen im Untertest *Geteilte Aufmerksamkeit* der TAP im Vergleich zu normierten Stichproben schlechtere Leistungen (Nielsen et al., 2020; Pöttgen et al., 2015). Auch MS-Patient*innen, die seit weniger als zwei Jahren erkrankt waren, zeigten im Vergleich zu Personen einer gesunden Kontrollgruppe schlechtere Leistungen in der geteilten Aufmerksamkeit, wobei keine Gruppenunterschiede in Bezug auf Fehler und Auslassungen festgestellt wurden (Schulz et al., 2006).

Bisherige Studien zu Alertness, selektiver Aufmerksamkeit und geteilter Aufmerksamkeit bei MS-Patient*innen wurden ausschließlich in schubfreien Erkrankungsphasen durchgeführt. Eine längsschnittliche Untersuchung dieser Defizite unter Einbezug des akuten Schubgeschehens ist daher dringend erforderlich, um neue Erkenntnisse über kognitive Beeinträchtigungen von MS-Patient*innen zu erlangen.

3.2 Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis ist als ein System zu verstehen, das notwendige Informationen für die Lösung von komplexen Problemen oder die Bearbeitung mehrstufiger Aufgaben aufrechterhält und speichert (Baddeley, 2003). Nach dem Mehrkomponentenmodell von Baddeley und Hitch (1974) besteht das Arbeitsgedächtnis aus vier Teilkomponenten. Die phonologische Schleife und der räumlich-visuelle Notizblock speichern dabei sprachliche, räumliche und visuelle Informationen. Der episodische Puffer integriert neue Informationen aus der phonologischen Schleife und dem räumlich-visuellen Notizblock in das Langzeitgedächtnis. Die zentrale Exekutive koordiniert und kontrolliert die genannten Prozesse und steuert zudem den Fokus der Aufmerksamkeit (Baddeley & Hitch, 1974). Defizite im Arbeitsgedächtnis können zu Einschränkungen in der Problemlösefähigkeit, der Strukturierung komplexer Arbeitsabläufe und bei der Anpassung an gegebene Situationen führen (Zimmermann & Fimm, 2019). Das Arbeitsgedächtnis ist dabei nicht nur ein Gedächtnissystem, sondern aufgrund seiner Rolle in der Fokussierung der Aufmerksamkeit auch ein Aufmerksamkeitssystem, weshalb eine klare Trennung dieser beiden Systeme schwierig ist (Baddeley, 2003). Aufgrund der beschriebenen Nähe zur Aufmerksamkeit liegt die Vermutung nahe, dass MS-Patient*innen auch im Arbeitsgedächtnis schlechtere Leistungen erbringen.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass MS-Patient*innen während schubfreier Erkrankungsphasen Einschränkungen im Arbeitsgedächtnis aufweisen. Diese Defizite wurden sowohl im subklinischen Stadium der MS (Pusswald & Vass, 2011) als auch im weiteren Verlauf der Erkrankung festgestellt (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Penner & Warnke, 2021; Schulz et al., 2006). Eine Populationsstudie ergab, dass über alle Verlaufsformen hinweg circa 17% der MS-Patient*innen, die seit mindestens zehn Jahren erkrankt waren, Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis aufwiesen (Planche, Gibelin, Cregut, Pereira, & Clavelou, 2016). Andere Schätzungen gehen sogar von einem Anteil von 34% an betroffenen MS-Patient*innen aus (Drew, Tippett, Starkey, & Isler, 2008). Auch im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen schnitten MS-Patient*innen im visuellen und räumlichen Arbeitsgedächtnis schlechter ab (Giedraitiene & Kaubrys, 2019; Pourmohammadi et al., 2023; Schulz et al., 2006).

Des Weiteren haben sich einige Untersuchungen bereits mit Defiziten von MS-Patient*innen in spezifischen Bereichen des Arbeitsgedächtnisses befasst. Clough,

Bartholomew, White und Fielding (2022) berichteten beispielsweise, dass etwa 70% der Patient*innen in mindestens einer Teilkomponente des Arbeitsgedächtnisses beeinträchtigt waren. Häufig betroffen waren dabei das visuelle, räumliche und sprachliche Arbeitsgedächtnis. Die Ergebnisse von Kouvatsou, Masoura, Kiosseoglou und Kimiskidis (2019) legen nahe, dass leichte Beeinträchtigungen in der phonologischen Schleife, der zentralen Exekutive sowie im räumlichen Teil des räumlich-visuellen Notizblocks zu finden sind, während stärkere Defizite beim episodischen Puffer zu beobachten waren. Darüber hinaus fand eine Studie von Adler und Lembach (2015) schlechtere Leistungen von MS-Patient*innen im episodischen Arbeitsgedächtnis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, während keine Unterschiede hinsichtlich des verbalen und figuralen Arbeitsgedächtnisses festgestellt wurden.

3.2.1 Arbeitsgedächtnisleistung während eines akuten Schubes

Zudem wurden bereits Studien zur Arbeitsgedächtnisleistung von MS-Patient*innen während eines akuten Schubes durchgeführt, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Gedizlioglu et al. (2022) stellten mittels *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) (Gronwall, 1977) eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistung vom Zeitpunkt des akuten Schubes zur schubfeinen Erkrankungsphase nach drei Monaten fest, während Benedict et al. (2014) keine signifikanten Veränderungen fanden. In einem Untertest zum räumlichen Arbeitsgedächtnis der computergestützten *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) konnte wiederum eine signifikante Verbesserung der Leistung, gemessen an der Anzahl der Fehler, einen Monat nach dem akuten Schub und nochmals drei Monate nach dem akuten Schub festgestellt werden (Giedraitiene & Kaubrys, 2019).

4 Psychische Veränderungen

Neben sensomotorischen Beeinträchtigungen und kognitiven Defiziten treten bei MS-Patient*innen zudem gehäuft psychische Veränderungen auf. Insbesondere affektive Störungen, dabei vorrangig die Depression, aber auch manisch-depressive Episoden, Angst- und Anpassungsstörungen treten besonders häufig auf. Darüber hinaus werden auch Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen berichtet (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018).

4.1 Depression

Die Prävalenz der Depression bei MS-Patient*innen liegt laut einem Review von Marrie et al. (2015) bei circa 24%, wobei sich die Studienlage als heterogen darstellt. Die berichteten Prävalenzen der einbezogenen Studien schwankten zwischen 7% und 70%. Deutlicher waren die Ergebnisse bei Vergleichen zur Allgemeinbevölkerung, hier zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für depressive Symptome bei MS-Patient*innen (Gedizlioglu et al., 2022; Marrie et al., 2015; Schmidt et al., 2018; Siegert & Abernethy, 2005). Boeschoten et al. (2017) unterschieden in ihrer Studie darüber hinaus zwischen klinisch relevanten depressiven Symptomen mit einer Prävalenz von 35% und depressiven Störungen mit einer Prävalenz von 21%. Auch besteht eine deutlich erhöhte Suizidalität bei MS-Patient*innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Feinstein, 2011; Schmidt et al., 2018). Insofern hat die Depressivität auch einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von MS-Patient*innen (Marrie et al., 2018). Zudem könnte es eine organische Ursache der Depression bei MS-Patient*innen geben (Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018; Solaro, Gamberini, & Masuccio, 2018). Mittels bildgebender Verfahren konnten bereits Zusammenhänge zwischen Depression und Demyelinisierung in bestimmten Hirnarealen hergestellt werden (Gobbi et al., 2014; Solaro et al., 2018). Darüber hinaus scheint zudem ein Zusammenhang zwischen Depressivität und Schwere der MS zu bestehen, weshalb Personen mit ausgeprägterer MS-Symptomatik häufiger depressive Symptome aufweisen (Hansen et al., 2021; Solaro et al., 2018).

4.2 Depression im Zusammenhang mit kognitiver Leistungsfähigkeit

Es wird davon ausgegangen, dass depressive Symptome bei MS-Patient*innen verschiedene kognitive Funktionen negativ beeinträchtigen können (Beblo, 2010; Hansen et al., 2021; Schmidt et al., 2018; Solaro et al., 2018). So geht die mittelschwere bis schwere Depression mit kognitiven Beeinträchtigungen bei MS-Patient*innen einher, insbesondere in den Bereichen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen (Siegert & Abernethy, 2005).

Auch aktuelle Studien haben den Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Leistungsfähigkeit bei MS-Patient*innen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass RRMS-Patient*innen mit depressiven Symptomen schlechtere Leistungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, im räumlich-visuellen Gedächtnis und in den exekutiven Funktionen erbrachten als Patient*innen ohne depressive Symptome (Morrow,

Rosehart, & Pantazopoulos, 2016). Eine Assoziation zwischen Depression und einer langsameren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zeigte sich auch in einer Studie von Whitehouse et al. (2019). Darüber hinaus legte eine aktuelle Längsschnittstudie den Zusammenhang zwischen den Depressionswerten einer Person zu verschiedenen Zeitpunkten und ihrem Abschneiden im SDMT dar, wobei höhere Depressionswerte mit einer niedrigeren Leistung einhergingen (Marrie et al., 2021). Dieser Zusammenhang wurde jedoch nicht in allen Studien gefunden (Pöttgen et al., 2015; Ruano et al., 2017; Schulz et al., 2006) und bedarf deshalb einer genaueren Untersuchung.

5 Zusammenhang zwischen Dauer und Schwere der Erkrankung mit kognitiver Leistungsfähigkeit

Obwohl kognitive Beeinträchtigungen bei MS-Patient*innen in jeder Phase der Erkrankung auftreten können, deuten Studien darauf hin, dass es einen Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer gibt. Dabei zeigten jüngere Patient*innen mit kürzerer Erkrankungsdauer in der Regel weniger ausgeprägte kognitive Defizite als ältere Patient*innen mit längerer Erkrankungsdauer (Benedict et al., 2020; Ruano et al., 2017). Einige Studien legen zudem nahe, dass nicht nur ein Zusammenhang der kognitiven Leistungsfähigkeit mit der Dauer der Erkrankung, sondern auch mit der Schwere der Erkrankung besteht (Adler & Lembach, 2015; Clough et al., 2022; Ruano et al., 2017; Schulz et al., 2006). Untersuchungen zeigten signifikant negative Korrelationen zwischen dem episodischen Kurzzeitgedächtnis und dem Arbeitsgedächtnis mit der Erkrankungsdauer, aber auch mit dem EDSS-Score (Adler & Lembach, 2015; Clough et al., 2022). Ähnliche Ergebnisse wurden in Bezug auf Aufmerksamkeitsleistungen, Leistungen im visuellen Gedächtnis und in den Exekutivfunktionen gefunden. Eine längere Erkrankungsdauer und höhere EDSS-Werte gingen mit einer geringeren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, schlechteren Leistung im visuellen Gedächtnis und stärkeren Beeinträchtigungen des visuo-konstruktiven Problemlösens einher (Schulz et al., 2006).

Die bisherigen Studienergebnisse legen nahe, dass die Erkrankungsdauer und die Schwere der MS möglicherweise auch den zeitlichen Verlauf der kognitiven Leistung beeinflussen könnten. Deshalb werden diese in der vorliegenden Studie als potenzielle Einflussfaktoren berücksichtigt.

II Empirischer Teil

6 Zielsetzung der Studie

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, einen Vergleich zwischen der Aufmerksamkeitsleistung während eines unbehandelten akuten Schubes und der Aufmerksamkeit in einer schubfreien Erkrankungsphase der MS herzustellen. Konkret sollten verschiedene Maße der Aufmerksamkeit (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Alertness, selektive und geteilte Aufmerksamkeit) und das Arbeitsgedächtnis während eines Schubes und in einer schubfreien Erkrankungsphase miteinander verglichen werden. Diese Untersuchung ist deshalb bedeutsam, da bisherige Studien zu kognitiven Defiziten bei MS-Patient*innen bereits Einschränkungen in verschiedenen Domänen der Aufmerksamkeit und auch des Arbeitsgedächtnisses gefunden haben. Die meisten dieser Studien wurden allerdings in einer schubfreien Phase der Erkrankung durchgeführt, und zwar insbesondere jene zu den komplexen Aufmerksamkeitsmaßen, die für die Bewältigung des Alltags von besonderer Bedeutung sind. Im Ergebnis kann die hier vorliegende Studie durch ihren Fokus auf den Vergleich zwischen Phasen mit und ohne akuten Schub einen Beitrag dazu leisten, Krankheitsverläufe besser vorherzusagen und damit die Behandlung von MS-Patient*innen zu verbessern.

Darüber hinaus sollte ein Vergleich von Personen, die eine Leistungsverbesserung vom Schub zur schubfreien Erkrankungsphase erfahren haben, und solchen, bei denen dies nicht der Fall war, vorgenommen werden. Hierbei war auch das Ziel, den Einfluss der Depressivität, die bei MS-Patient*innen meist stärker ausgeprägt ist, genauer zu untersuchen. Letztendlich sollten auch Einflussfaktoren gefunden werden, die bei MS-Patient*innen im zeitlichen Verlauf vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit hervorgerufen haben. Solche Einflussfaktoren könnten die Erkrankungsdauer, die Schwere der Erkrankung, aber auch soziodemografische Parameter wie das Geschlecht sein.

7 Methodik

7.1 Stichprobe

Für eine Teilnahme an der Studie mussten die Proband*innen einige Einschlusskriterien erfüllen. Die Proband*innen mussten mindestens 18 Jahre alt sein, gute Kenntnisse der deutschen Sprache haben, keinen relevanten Gesichtsfeldausfall (Visus c.c. > 0.8) haben und zum Zeitpunkt der ersten Erhebung einen akuten MS-Schub aufweisen, der noch nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurde. Proband*innen, die das Mindestalter von

18 Jahren unterschritten hatten und solche, die bereits mit Kortikosteroiden behandelt wurden, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Eine a-priori-Power-Analyse ergab, dass für die t-Tests für abhängige Stichproben bei einem α -Niveau von 5% und einer Power von .80 51 Personen benötigt werden, um einen kleinen Effekt von $d = 0.35$ finden zu können. Von ursprünglich $N = 49$ Personen musste eine Person ausgeschlossen werden, da sie einen Pseudoschub hatte. Die finale Stichprobe umfasste somit $N = 48$ Personen. Es wurden sowohl Patient*innen mit RRMS als auch mit SPMS und CIS in die Analysen miteinbezogen.

7.2 Untersuchungsdurchführung

Die vorliegende Masterarbeitsstudie war Teil einer größeren Studie, die im Rahmen eines wissenschaftlichen Projekts an der Medizinischen Universität Wien unter der Leitung von Dr. Monschein im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien (AKH) durchgeführt wurde. Diese übergeordnete Studie hatte drei Erhebungszeitpunkte: Die erste Erhebung fand während eines akuten Schubes statt, der noch nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurde, die zweite Erhebung sechs Monate und die dritte Erhebung ein Jahr nach diesem akuten Schub. In der hier vorliegenden Masterarbeit wurden die ersten beiden Erhebungszeitpunkte analysiert. Zur Rekrutierung wurden Patient*innen, die mit akuter Schubsymptomatik das AKH aufsuchten, gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Vor Beginn der Studienteilnahme unterzeichneten alle Patient*innen eine Einverständniserklärung, nachdem sie ausführlich aufgeklärt worden waren.

Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde im AKH eine neuropsychologische Testung durchgeführt, die circa 90 Minuten dauerte. Diese umfasste die Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Visuelle Wahrnehmung, Sprache und Exekutivfunktionen. Im Rahmen dieser neuropsychologischen Testung wurde auch die Depressivität der Patient*innen sowie ihre selbsteingeschätzte Aufmerksamkeit erhoben. Zudem füllten die Proband*innen zu Hause verschiedene Fragebögen aus, die sie zur Untersuchung mitbrachten. Darunter waren Fragebögen zur Fatigue, zur Lebensqualität, zur Persönlichkeit sowie zur Ängstlichkeit und Depressivität der MS-Patient*innen. Darüber hinaus wurden verschiedene medizinische Untersuchungen durchgeführt. Diese umfassten eine MRT, eine Optische Kohärenztomographie (OCT) und die Bestimmung der Serum-Biomarker im Blut.

Die Daten wurden seit September 2019 erhoben. Die hier vorliegende Studie stützte sich daher auch auf bereits erhobene Daten.

7.3 Studiendesign

Beim Studiendesign handelt es sich um eine Längsschnittstudie mit zwei Messzeitpunkten (während eines akuten unbehandelten Schubes und circa sechs Monate später), während die übergeordnete Studie drei Messzeitpunkte in den Blick nahm.

7.4 Untersuchungsinstrumente

7.4.1 Soziodemografische und krankheitsbezogene Variablen.

Als soziodemografische Daten wurden das Geschlecht und das Alter der Patient*innen erhoben. Die krankheitsbezogenen Variablen umfassten den EDSS-Score, die Verlaufsform der MS sowie das Datum der Diagnosestellung, aus dem die Erkrankungsdauer zum ersten Messzeitpunkt errechnet wurde.

7.4.2 Aufmerksamkeit: Alertness.

Zur Erhebung der Alertness wurde der Subtest *Alertness* der computergestützten *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)* herangezogen (Zimmermann & Fimm, 2019). In diesem Subtest wurden die Reaktionszeiten der Proband*innen erhoben. Es können dabei zwei Bedingungen unterschieden werden: Eine ohne Warnsignal (tonische Alertness) und eine mit Warnsignal (phasische Alertness). Hohe Reaktionszeiten gehen mit einer niedrigen Alertness einher. Für die Analysen wurde der Median der Reaktionszeiten (phasisch und tonisch) verwendet. Die Odd-even-Reliabilitäten für den Median der Reaktionszeit ohne Warnton liegt bei .98 bzw. mit Warnton bei .97.

7.4.3 Aufmerksamkeit: Selektive Aufmerksamkeit.

Die selektive Aufmerksamkeit wurde mittels des Subtests *Go/Nogo* der computergestützten *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (Zimmermann & Fimm, 2019) erhoben. Auch hier wurden die Reaktionszeiten erfasst, wobei hohe Reaktionszeiten mit einer niedrigen selektiven Aufmerksamkeit einhergehen. Die Odd-even-Reliabilität für den Median der Reaktionszeit liegt bei .92, dieser wurde für die Analysen verwendet.

7.4.4 Aufmerksamkeit: Geteilte Aufmerksamkeit.

Die geteilte Aufmerksamkeit wurde mittels des Subtests *Geteilte Aufmerksamkeit* der computergestützten *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (Zimmermann & Fimm, 2019) erhoben. Dieser Untertest besteht aus einer *Dual-Task*-Aufgabe, bei der sowohl visuelle als auch auditive Reize beachtet werden sollen. Die Reaktionszeiten werden für die visuelle und auditive Aufmerksamkeit getrennt erhoben, wobei hohe Reaktionszeiten mit einer niedrigen

selektiven Aufmerksamkeit einhergehen. Für die Analysen wurde der Median der Reaktionszeiten (visuell und auditiv) verwendet. Die Odd-even-Reliabilität für den Median der visuellen Reaktionszeit liegt bei .73 und der auditiven Reaktionszeit bei .71.

7.4.5 Aufmerksamkeit: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Zur Erfassung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde der bewährte Paper-Pencil-Test *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) vorgegeben (Smith, 1982). Die Testaufgabe besteht darin, unter einer vorgegebenen Zahlenreihe das jeweils dazugehörige Symbol zu notieren. Die Zahlen und ihre zugeordneten Symbole sind in einer Tabelle über der Aufgabe angegeben. Die Bearbeitungszeit für diese Aufgabe beträgt 90 Sekunden. Die Anzahl richtig zugeordneter Zahlen ergibt einen Gesamtscore. Je höher dieser Gesamtscore, desto besser die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Der Test weist eine gute Retest-Reliabilität auf ($r_{tt} = .80$).

7.4.6 Verbales Arbeitsgedächtnis.

Das verbale Arbeitsgedächtnis wurde mittels des Untertests *Zahlenspanne rückwärts* der deutschen Übersetzung der *Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition* (WAIS-IV) erfasst (Petermann, 2012). Die Aufgabe für die Patient*innen besteht darin, Zahlenfolgen, die von der Untersuchungsleiterin oder dem Untersuchungsleiter vorgesprochen wurden, in umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben. Dabei werden die Zahlenfolgen schrittweise verlängert, wobei die erste Zahlenfolge zwei Ziffern und die maximal erreichbare Zahlenfolge acht Ziffern umfasst. Bei zwei falschen Zahlenreihen derselben Länge wird der Test abgebrochen. Die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Zahlenfolgen ergibt den Testscore. Je höher dieser Testscore ist, desto besser ist die Leistung des verbalen Arbeitsgedächtnisses. Die deutsche Version weist eine gute interne Konsistenz von Cronbach $\alpha = .83$ auf.

7.4.7 Depressivität.

Das Vorliegen depressiver Symptome wurde mit dem *Beck-Depressions-Inventar-II* (BDI-II) erfasst (Hautzinger, Keller, & Kühner, 2006). Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen umfasst 21 Items zu den Symptomen der Depression. Die Proband*innen sollen dabei selbst auf einer vierstufigen Likert-Skala von 0 bis 3 einschätzen, welche der vorgegebenen Aussagen bezogen auf die vergangenen zwei Wochen für sie am zutreffendsten ist. Ein Beispielitem lautet: „*Traurigkeit: 0- Ich bin nicht traurig., 1- Ich bin oft traurig., 2- Ich bin ständig traurig., 3- Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.*“ Zur Auswertung wird ein Summenwert gebildet, wobei höhere Werte im BDI-II mit einer

stärkeren Depressivität einhergehen. Die Cutoff-Werte der Summenwerte liegen bei 0–8 (keine Depression), 9–13 (minimale Depression), 14–19 (leichte Depression), 20–28 (mittelschwere Depression) und 29–63 (schwere Depression) (Hautzinger et al., 2006). Die interne Konsistenz liegt bei allen Stichproben (Patient*innen in Behandlung, Patient*innen mit primär anderen psychischen Störungen, gesunde Proband*innen) bei einem exzellenten Cronbach $\alpha > .90$.

7.5 Fragestellungen und Hypothesen

Fragestellung 1

Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?

H0 (1.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine gleich hohe oder höhere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

H1 (1.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine geringere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

Fragestellung 2

Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere Alertness (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?

H0 (2.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine gleich hohe oder höhere tonische Alertness (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

H1 (2.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine geringere tonische Alertness (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

Die Hypothesen H0 und H1 (2.2) zur phasischen Alertness sind analog zur H0 und H1 (2.1) formuliert.

Fragestellung 3

Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere selektive Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?

H0 (3.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine gleich hohe oder höhere selektive Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

H1 (3.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine geringere selektive Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

Fragestellung 4

Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere visuelle geteilte Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?

H0 (4.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine gleich hohe oder höhere visuelle geteilte Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

H1 (4.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine geringere visuelle geteilte Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

Die Hypothesen H0 und H1 (4.2) zur auditiven geteilten Aufmerksamkeit sind analog zur H0 und H1 (4.1) formuliert.

Fragestellung 5

Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine schlechtere Leistung im verbalen Arbeitsgedächtnis („Zahlenspanne rückwärts“ WAIS-IV) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?

H0 (5.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine gleich gute oder bessere Leistung im verbalen Arbeitsgedächtnis („Zahlenspanne rückwärts“ WAIS-IV) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

H1 (5.1): MS-Patient*innen weisen während eines akuten Schubes eine schlechtere Leistung im verbalen Arbeitsgedächtnis („Zahlenspanne rückwärts“ WAIS-IV) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase.

Fragestellung 6

Unterscheiden sich MS-Patient*innen mit Verschlechterungen bzw. gleichbleibenden Werten von solchen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) von akutem Schub zu schubfreier Erkrankungsphase hinsichtlich ihrer soziodemografischen Daten (Geschlecht und Alter)?

H0 (6.1): Die MS-Patient*innen mit Verschlechterungen oder gleichbleibenden Werten unterscheiden sich hinsichtlich ihres Alters nicht von denen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT).

H1 (6.1): Die MS-Patient*innen mit Verschlechterungen oder gleichbleibenden Werten unterscheiden sich hinsichtlich ihres Alters von denen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT).

Die Hypothesen H0 und H1 (6.2) zum Geschlecht sind analog zur H0 und H1 (6.1) formuliert.

Fragestellung 7

Unterscheiden sich MS-Patient*innen mit Verschlechterungen bzw. gleichbleibenden Werten von solchen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) von akutem Schub zu schubfreier Erkrankungsphase hinsichtlich ihrer Depressivität?

Fragestellung 8

Unterscheiden sich MS-Patient*innen mit Verschlechterungen bzw. gleichbleibenden Werten von solchen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) von akutem Schub zu schubfreier Erkrankungsphase hinsichtlich der Dauer und Schwere ihrer Erkrankung?

Die Hypothesen H0 und H1 zur Depressivität (7.1), zur Erkrankungsdauer (8.1) und zur Schwere der Erkrankung (8.2) sind analog zu den Hypothesen H0 und H1 (6.1) formuliert.

Fragestellung 9

Können die Erkrankungsdauer, die Schwere der Erkrankung (EDSS-Score) zum ersten Messzeitpunkt sowie das Geschlecht eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase bei MS-Patient*innen vorhersagen?

H0 (9.1): Es gibt keine Prädiktoren, die eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase bei MS-Patient*innen vorhersagen können.

H1 (9.1): Es gibt mindestens einen Prädiktor, der eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase bei MS-Patient*innen vorhersagen kann.

8 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 29) durchgeführt. Das Alphafehler-Niveau wurde auf 5% festgelegt. Somit gelten p -Werte $< .05$ als statistisch signifikant. Bei signifikanten Ergebnissen wurde zudem Cohen d oder der Korrelationskoeffizient r als Effektstärke angegeben. Dabei gilt $|d| \geq 0.2$ als kleiner, $|d| \geq 0.5$ als mittlerer und $|d| \geq 0.8$ als großer Effekt. Die Effektgrenzen beim Korrelationskoeffizienten r sind wie folgt: $|r| \geq .10$ gilt als kleiner, $|r| \geq .30$ als mittlerer und $|r| \geq .50$ als großer Effekt (Cohen, 1988). In der multiplen linearen Regression wird f^2 als Effektstärke angegeben, hierbei gelten Werte $f^2 \geq 0.02$ als kleiner Effekt, $f^2 \geq 0.15$ als mittlerer Effekt und $f^2 \geq 0.35$ als großer Effekt. Es wurde jeweils eine grafische Analyse der Ausreißer mittels Boxplots durchgeführt. Hierbei wurden Ausreißer, die den dreifachen Interquartilabstand überschritten, aus den Analysen ausgeschlossen. Um einer Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken, wurde auf Ebene der Untertests der TAP die Bonferroni-Holm-Korrektur angewandt (Field, 2018; Victor, Elsäßer, Hommel, & Blettner, 2010). So wurde für die tonische Alertness und die visuelle geteilte Aufmerksamkeit eine Anpassung des Alphafehler-Niveaus auf 2.5% vorgenommen.

Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Verfahren und ihre Anwendung genauer erläutert:

Um Veränderungen der Gesamtstichprobe in den einzelnen Aufmerksamkeitsparametern und im Arbeitsgedächtnis zwischen dem ersten und dem zweiten Messzeitpunkt zu untersuchen, wurde jeweils ein t-Test für abhängige Stichproben gerechnet. Wenn die Voraussetzungen für parametrisches Testen nicht gegeben waren, wurde das entsprechende nicht-parametrische Verfahren, der Wilcoxon-Test, durchgeführt. Die Normalverteilung der Differenzen konnte aufgrund des zentralen Grenzwerttheorems als gegeben angenommen werden. Dieses besagt, dass sich Mittelwerte ab einer Stichprobengröße von $n > 30$ normal verteilen, unabhängig von der Verteilung der Messwerte (Bortz & Schuster, 2010). Auch eine Intervallskalierung der abhängigen Variablen war gegeben.

Die Mittelwertsunterschiede der Unterschiedshypothesen wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Chi-Quadrat-Test überprüft. Bei Nichterfüllung der Voraussetzungen für parametrisches Testen wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Für die Gruppeneinteilung wurde die Differenz zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt (t_2-t_1) im SDMT gebildet. Personen mit positiver Differenz wurden der Gruppe mit Verbesserungen zugeteilt. Personen, bei denen keine oder eine negative Differenz vorlag, wurden der Gruppe mit Verschlechterungen bzw. gleichbleibenden Werten zugeteilt. Die Normalverteilungsannahme wurde sowohl grafisch mittels QQ-Diagramm, Histogramm und Boxplot als auch rechnerisch mittels Shapiro-Wilk-Test und Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Die abhängigen Variablen waren intervallskaliert. Die Varianzhomogenität wurde mittels Levene-Test überprüft.

Mittels multipler linearer Regression wurden mögliche Prädiktoren für eine Verbesserung der kognitiven Leistung untersucht. Metrische unabhängige Variablen und eine metrische abhängige Variable waren dabei gegeben. Die multiple lineare Regression hat einige weitere Voraussetzungen, die im Vorfeld der statistischen Analyse überprüft wurden. Der lineare Zusammenhang der Variablen und die Homoskedastizität wurde grafisch mittels Streudiagramm der standardisierten vorhergesagten Werte und Residuen überprüft. Des Weiteren wurde die Normalverteilung der Residuen und Ausreißer analysiert. Hierbei wurde eine grafische Überprüfung mittels Histogramm und P-P-Diagramm sowie eine analytische Überprüfung mittels Cook-Distanz, Mahalanobis-Abstand und zentriertem Hebelwert durchgeführt. Die Unabhängigkeit der Beobachtungen sollte laut Field (2018) nicht mehr mit dem Durbin-Watson-Test überprüft werden. Die Multikollinearität der Prädiktoren (Korrelation der Prädiktoren untereinander) wurde mittels Korrelationsmatrix geprüft. Korrelationswerte über .80 sind ein Anzeichen für Multikollinearität. Zudem wurde der Variance-Inflation-Factor (VIF) bzw. die Toleranz überprüft. Der VIF sollte dabei kleiner als 10 sein bzw. die Toleranz größer als 0.1.

9 Ergebnisdarstellung

9.1 Stichprobenbeschreibung

Im folgenden Abschnitt werden Eigenschaften der Stichprobe beschrieben. Dabei wird sowohl auf soziodemografische und krankheitsspezifische Daten als auch auf verschiedene kognitive Leistungen eingegangen.

9.2 Soziodemografische und krankheitsspezifische Variablen

Die Stichprobe bestand aus 48 Proband*innen, von denen 36 weiblich (75.0%) und 12 männlich (25.0%) waren. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten Testung lag bei $M = 35.31$ Jahren ($SD = 10.18$), wobei die Altersspanne von 18 Jahren bis 73 Jahren reichte. Bei 44 Personen (91.6%) zeigte sich eine RRMS, bei drei Personen (6.3%) eine SPMS und bei einer Person ein CIS (2.1%). Zum Zeitpunkt der ersten Testung waren die Proband*innen durchschnittlich $M = 6.90$ Jahre ($SD = 8.03$) an MS erkrankt, der EDSS-Score lag durchschnittlich bei $M = 3.04$ ($SD = 1.21$), wobei das Minimum bei 1.0 und das Maximum bei 6.5 lag. In Tabelle 2 und 3 sind diese Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

Tabelle 2.

Soziodemografische und krankheitsspezifische Variablen mit Mittelwerten und Standardabweichungen.

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>
Alter	35.31	10.18
Erkrankungsdauer in Jahren ^a	6.90	8.03
EDSS-Score	3.04	1.21

Anmerkungen. $N = 48$.

^a Datum erster Messzeitpunkt – Datum Erstdiagnose.

Tabelle 3.

Soziodemografische und krankheitsspezifische Variablen mit Häufigkeiten und Prozentangaben.

Variable	Häufigkeit	Prozent
Geschlecht		
Weiblich	36	75.0
Männlich	12	25.0
Verlauf		
RRMS	44	91.6
SPMS	3	6.3
CIS	1	2.1

Anmerkungen. $N = 48$.

9.3 Depressivität

Die deskriptive Statistik der Depressivität der MS-Patient*innen sowie die Anzahl und Prozentzahl der Personen, die keine, eine minimale, leichte, mittelgradige und schwere

Depression entsprechend der Cutoffs nach Hautzinger et al. (2006) aufwiesen, findet sich in Tabelle 4. Dabei wird die Depressivität zum ersten und zweiten Messzeitpunkt gegenübergestellt.

Tabelle 4.

Deskriptive Statistik und Cutoffs der Depression zum ersten und zweiten Messzeitpunkt.

Variable	<i>M</i>	<i>SD</i>	Häufigkeiten (Prozent) nach Cutoffs				
			Keine (0–8)	Minimal (9–13)	Leicht (14–19)	Mittelgradig (20–28)	Schwer (29–63)
Depression ^a	11.81	6.30	15 (31.9%)	15 (31.9%)	13 (27.7%)	3 (6.4%)	1 (2.1%)
Depression ^b	8.81	8.17	26 (55.3%)	7 (14.9%)	9 (19.2%)	3 (6.4%)	2 (4.2%)

Anmerkung. *N* = 47; erhoben mittels BDI-II, Max. Score = 63.

^a erster Messzeitpunkt, ^b zweiter Messzeitpunkt.

Tabelle 5.

Rohwerte und Prozentränge der kognitiven Leistungsfähigkeit in verschiedenen Domänen.

Variable	Erster Messzeitpunkt		Zweiter Messzeitpunkt		
	Rohwert <i>M</i> (<i>SD</i>)	Prozentrang <i>M</i> (<i>SD</i>)	Rohwert <i>M</i> (<i>SD</i>)	Prozentrang <i>M</i> (<i>SD</i>)	
Informationsverarbeitungs- geschwindigkeit ^a	48.06 (10.13)	46.90 (32.84)	53.02 (11.25)	61.03 (30.84)	
Tonische Alertness ^b	253.90 (49.63)	41.89 (26.32)	237.31 (31.23)	50.96 (25.89)	
Phasische Alertness ^b	246.54 (37.26)	34.29 (21.94)	238.58 (38.46)	41.06 (24.93)	
Selektive Aufmerksamkeit ^b	415.69 (73.53)	47.38 (28.48)	405.19 (61.63)	48.74 (25.59)	
Geteilte Aufmerksamkeit visuell ^b	782.96 (103.18)	50.91 (26.80)	772.40 (110.03)	54.43 (26.57)	
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv ^b	573.02 (85.41)	36.96 (26.49)	565.40 (79.41)	38.68 (26.00)	
Arbeitsgedächtnis ^c	8.68 (1.80)	43.92 (23.89)	8.90 (2.03)	46.27 (27.45)	

Anmerkung. *N* = 47–48.

^a erhoben mittels SDMT; ^b erhoben mittels TAP; ^c erhoben mittels WAIS-IV.

9.4 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die Rohwerte und Prozentränge sowie die zugehörigen Standardabweichungen der kognitiven Leistungsfähigkeit der MS-Patient*innen in den Domänen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sind in Tabelle 5 dargestellt. Hierbei werden jeweils der erste und der zweite Messzeitpunkt gegenübergestellt.

Tabelle 6.

Interkorrelationen der kognitiven Parameter und der Depressivität.

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8
Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ^a (1)		–						
Tonische Alertness ^b (2)	-.28 [-.58, -.10]		–					
Phasische Alertness ^b (3)	-.51** [-.67, -.27]	.57** [.19; .34]	–					
Selektive Aufmerksamkeit ^b (4)	-.48** [-.64; -.26]	.31* [-.05; .81]	.61** [.27; .81]	–				
Geteilte Aufmerksamkeit visuell ^b (5)	-.50** [-.70; -.21]	.26 [-.03; .67]	.37* [.13; .56]	.55** [.40; .71]	–			
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv ^b (6)	.06 [-.26; .37]	.13 [-.09; .39]	.17 [-.13; .55]	.22 [-.08; .52]	.13 [-.13; .35]	–		
Arbeitsgedächtnis ^c (7)	.23 [-.06; .51]	-.03 [-.24; .14]	-.16 [-.40; .12]	-.04 [-.29; .23]	-.01 [-.34; .29]	.13 [-.16; .42]	–	
Depressivität ^d (8)	-.05 [-.32; .22]	.48** [.00; .72]	.20 [-.04; .43]	.06 [-.21; .35]	.11 [-.16; .38]	.15 [-.18; .43]	-.02 [-.32; .23]	–

Anmerkung. N = 46; 95%-Bootstrap-Konfidenzintervalle

^a erhoben mittels SDMT; ^b erhoben mittels TAP; ^c erhoben mittels WAIS-IV; ^d erhoben mittels BDI-II.

* p < .05 ** p < .01.

9.5 Interkorrelationen

In Tabelle 6 sind die Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen der kognitiven Parameter sowie der Depressivität mit 95%-Konfidenzintervallen dargestellt. Um eine robustere Schätzung zu erhalten, wurde ein Bootstrapping mit 1000 Iterationen durchgeführt

(Field, 2018). Bei der Interpretation der Richtung der Korrelationen in der Tabelle gilt es zu beachten, dass die Variablen, die mittels der TAP erhoben wurden, die Reaktionszeiten messen und somit hohe Werte mit einer niedrigeren Leistung einhergehen.

9.6 Inferenzstatistische Analysen

9.6.1 Unterschiedshypothese zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die erste Fragestellung „*Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?*“ wurde mit einem t-Test für abhängige Stichproben überprüft. Die statistischen Voraussetzungen für die Berechnung dieses parametrischen Tests wurden überprüft und waren gegeben. Eine Normalverteilung der Differenz der Messwerte zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt war aufgrund des zentralen Grenzwerttheorems gegeben (Bortz & Schuster, 2010). Diese Differenz besaß zudem metrische Messeigenschaften.

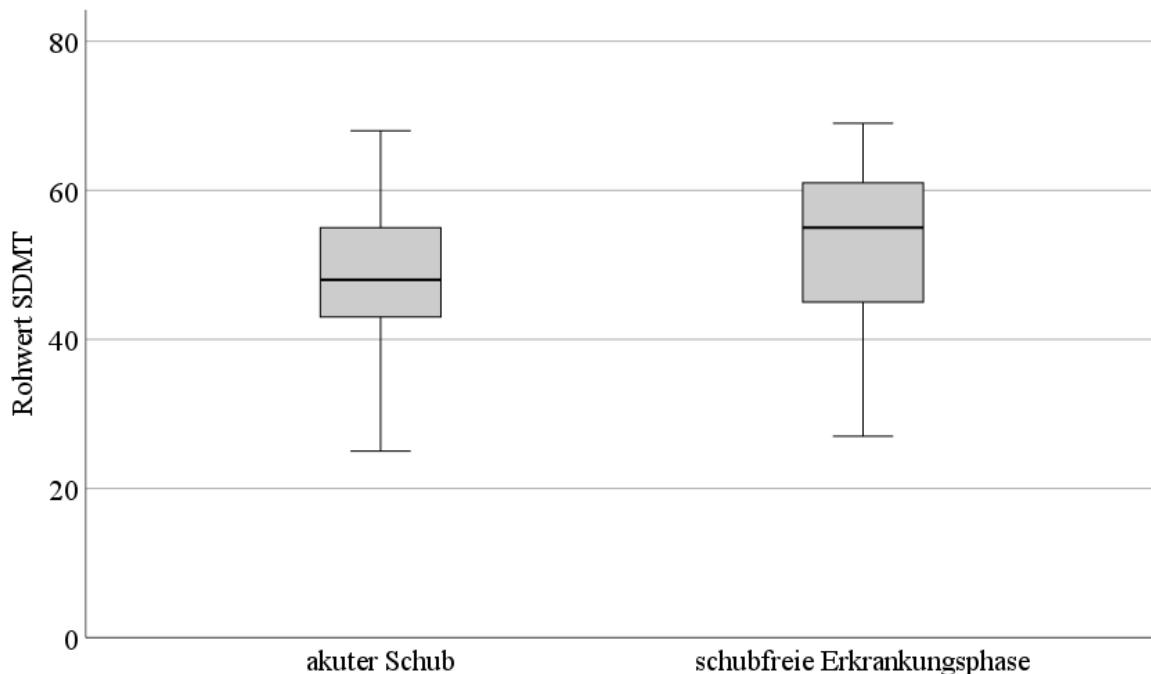


Abbildung 2. Leistungsentwicklung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase sechs Monate später.

Anmerkung. N = 47.

Verglichen mit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit während der schubfreien Erkrankungsphase ($M = 53.02$, $SD = 11.25$) wiesen die MS-Patient*innen ($N = 47$) während des akuten Schubes ($M = 47.98$, $SD = 10.23$) eine signifikant geringere

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im SDMT auf ($t(46) = -4.336, p <.001, d = 0.632$). Nach Cohen (1988) handelt es sich hierbei um einen mittleren Effekt. Somit wurde die Nullhypothese H0 (1.1) verworfen und die Alternativhypothese H1 (1.1) angenommen. In Abbildung 2 ist dieser Unterschied noch einmal grafisch dargestellt.

9.6.2 Unterschiedshypothesen zur Alertness

Die zweite Fragestellung „*Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere Alertness (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?*“ wurde mit einem t-Test für abhängige Stichproben überprüft. Auch hier wurden die statistischen Voraussetzungen geprüft und waren gegeben. Bei der grafischen Analyse der Ausreißer zeigten sich bei der tonischen Alertness zwei Ausreißer und bei der phasischen Alertness ein Ausreißer. Diese Fälle wurden im Folgenden ausgeschlossen.

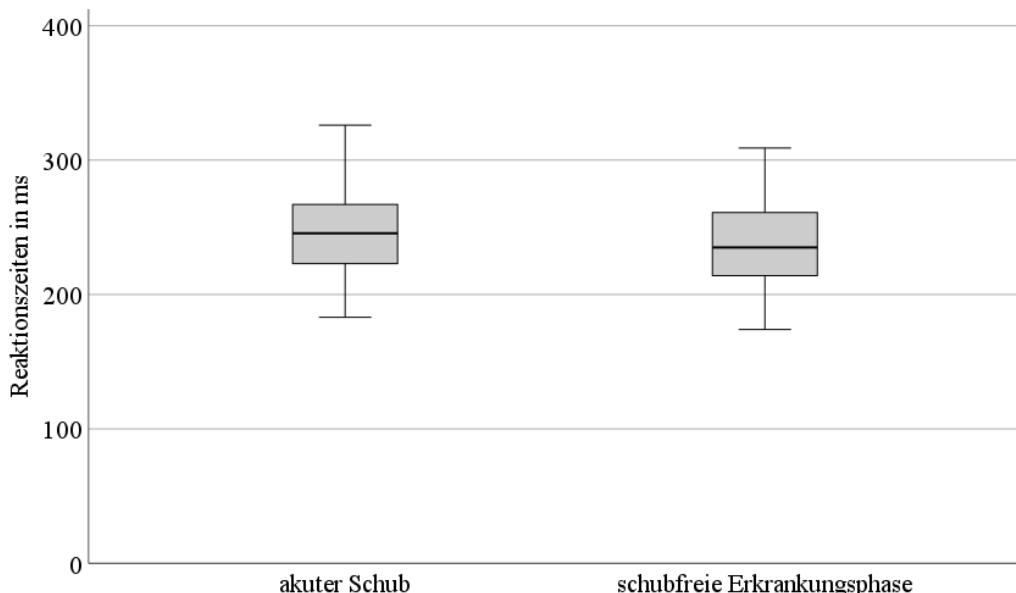


Abbildung 3. Leistungsentwicklung der tonischen Alertness vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase sechs Monate später.

Anmerkung. N = 46.

Im Vergleich der tonischen Alertness in der schubfreien Erkrankungsphase ($M = 237.61, SD = 31.88$) wiesen die MS-Patient*innen ($N = 46$) während des akuten Schubes ($M = 246.59, SD = 31.49$) eine signifikant schlechtere tonische Alertness auf ($t(45) = 2.183, p = .017, d = 0.322$). Nach Cohen (1988) ist dies als kleiner Effekt zu interpretieren. Die Nullhypothese H0 (2.1) wurde daher verworfen und die Alternativhypothese H1 (2.1) angenommen. In Abbildung 3 ist dieses Ergebnis noch einmal grafisch verdeutlicht.

MS-Patient*innen ($N = 47$) wiesen eine ähnliche phasische Alertness während des akuten Schubes ($M = 244.04$, $SD = 33.35$) und in der schubfreien Erkrankungsphase auf ($M = 238.98$, $SD = 38.77$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen akutem Schub und schubfreier Erkrankungsphase ($t(46) = 1.140$, $p = .130$). Die Nullhypothese H0 (2.2) wurde daher beibehalten.

9.6.3 Unterschiedshypothese zur selektiven Aufmerksamkeit

Die dritte Fragestellung „*Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere selektive Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?*“ wurde ebenfalls mittels t-Test für abhängige Stichproben überprüft. Die statistischen Voraussetzungen waren dabei gegeben.

Die MS-Patient*innen ($N = 48$) zeigten eine ähnliche selektive Aufmerksamkeit während des akuten Schubes ($M = 415.69$, $SD = 73.53$) und in der schubfreien Erkrankungsphase ($M = 405.19$, $SD = 61.63$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der selektiven Aufmerksamkeit zwischen den zwei Messzeitpunkten ($t(47) = 1.311$, $p = .098$). Daher wurde die Nullhypothese H0 (3.1) beibehalten.

9.6.4 Unterschiedshypothesen zur geteilten Aufmerksamkeit

Auch zur Überprüfung der vierten Fragestellung „*Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere geteilte Aufmerksamkeit (TAP) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?*“ wurde ein t-Test für abhängige Stichproben gerechnet. Die statistischen Voraussetzungen wurden im Vorhinein überprüft und waren gegeben.

In der visuellen geteilten Aufmerksamkeit wiesen die MS-Patient*innen ($N = 46$) ähnliche Werte während des akuten Schubes ($M = 781.24$, $SD = 103.64$) und in der schubfreien Erkrankungsphase auf ($M = 765.54$, $SD = 100.57$). Der Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten war nicht signifikant ($t(45) = 1.336$, $p = .094$). Die Nullhypothese H0 (4.1) wurde daher beibehalten.

Verglichen mit der auditiven geteilten Aufmerksamkeit während des akuten Schubes ($M = 570.72$, $SD = 84.86$) wiesen die MS-Patient*innen ($N = 46$) in der schubfreien Erkrankungsphase ($M = 566.26$, $SD = 80.07$) keine signifikant unterschiedliche auditive geteilte Aufmerksamkeit auf ($t(45) = 0.350$, $p = .364$). Die Nullhypothese H0 (4.2) wurde daher beibehalten.

9.6.5 Unterschiedshypothese zum Arbeitsgedächtnis

Wie die vorhergegangenen Fragestellungen wurde auch die fünfte Fragestellung „*Weisen MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine schlechtere Leistung im verbalen Arbeitsgedächtnis („Zahlenspanne rückwärts“ WAIS-IV) auf als in einer schubfreien Erkrankungsphase?*“ mittels t-Test für abhängige Stichproben überprüft. Auch hier waren die statistischen Voraussetzungen gegeben.

MS-Patient*innen ($N = 47$) zeigten nur geringfügige Unterschiede in ihrer Arbeitsgedächtnisleistung während des Schubes ($M = 8.68$, $SD = 1.80$) und in einer schubfreien Erkrankungsphase ($M = 8.87$, $SD = 2.05$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($t(46) = -0.744$, $p = .230$). Daher wurde die Nullhypothese H0 (5.1) beibehalten.

9.6.6 Unterschiedshypothesen zu soziodemografischen Daten

Die erste Hypothese der sechsten Fragestellung „*Unterscheiden sich MS-Patient*innen mit Verschlechterungen bzw. gleichbleibenden Werten von solchen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) von akutem Schub zu schubfreier Erkrankungsphase hinsichtlich ihrer soziodemografischen Daten (Alter und Geschlecht)?*“ wurde mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht, da die Voraussetzungen für parametrisches Testen nicht gegeben waren. Die zweite Hypothese wurde mittels exaktem Fisher-Test untersucht, da eine Zelle eine erwartete Häufigkeit unter fünf aufwies und somit die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt waren.

MS-Patient*innen mit Verbesserungen im SDMT ($n1 = 33$, $M = 34.75$, $SD = 9.23$) wiesen ein ähnliches Alter auf wie MS-Patient*innen mit Verschlechterungen oder gleichbleibenden Werten im SDMT ($n2 = 14$, $M = 35.79$, $SD = 12.24$). Das Alter unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, $U = 227.500$, $z = -0.082$, $p = .935$. Die Nullhypothese H0 (6.1) wurde daher beibehalten.

Bezüglich der Verteilung des Geschlechts in den beiden Gruppen unterschieden sich die erwarteten Häufigkeiten nicht signifikant von den beobachteten Häufigkeiten ($p = 1.000$). Männer und Frauen unterschieden sich demnach nicht darin, ob sie sich in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase verbesserten oder nicht. Die Nullhypothese H0 (6.2) wurde somit beibehalten.

9.6.7 Unterschiedshypothese zur Depressivität

Die siebte Fragestellung „*Unterscheiden sich MS-Patient*innen mit Verschlechterungen bzw. gleichbleibenden Werten von solchen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) von akutem Schub zu schubfreier Erkrankungsphase hinsichtlich ihrer Depressivität?*“ wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Die Voraussetzungen für parametrisches Testen wurden überprüft und waren erfüllt.

MS-Patient*innen mit Verbesserungen im SDMT ($n1 = 32, M = 12.69, SD = 6.82$) zeigten ähnliche Werte in der Depressivität wie MS-Patient*innen mit Verschlechterungen oder gleichbleibenden Werten im SDMT ($n2 = 14, M = 10.21, SD = 4.73$). Die Depressivität unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ($t(44) = 1.230, p = .225$). Die Nullhypothese H0 (7.1) wurde daher beibehalten.

9.6.8 Unterschiedshypothesen zur Dauer und Schwere der Erkrankung

Die achte Fragestellung „*Unterscheiden sich MS-Patient*innen mit Verschlechterungen bzw. gleichbleibenden Werten von solchen mit Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) von akutem Schub zu schubfreier Erkrankungsphase hinsichtlich der Dauer und Schwere ihrer Erkrankung?*“ wurde mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht, da die Voraussetzungen für parametrisches Testen nicht gegeben waren.

MS-Patient*innen mit Verbesserungen im SDMT ($n1 = 33, M = 6.11, SD = 7.04$) wiesen eine ähnliche Erkrankungsdauer auf wie MS-Patient*innen mit Verschlechterungen oder gleichbleibenden Werten im SDMT ($n2 = 14, M = 7.72, SD = 9.04$). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, $U = 222.500, z = -0.198, p = .843$. Die Nullhypothese H0 (8.1) wurde daher beibehalten.

MS-Patient*innen mit Verbesserungen im SDMT ($n1 = 33, M = 3.20, SD = 1.14$) zeigten im Vergleich zu MS-Patient*innen mit Verschlechterungen oder gleichbleibenden Werten im SDMT ($n2 = 14, M = 2.64, SD = 1.35$) einen signifikant höheren EDSS-Score, $U = 143.500; z = -2.070, p = .038, r = .301$. Nach Cohen (1988) handelt es sich hierbei um einen mittleren Effekt. Die Nullhypothese H0 (8.2) wurde daher verworfen und die Alternativhypothese H1 (8.2) angenommen.

9.6.9 Hypothese zur Vorhersage der Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Zur Überprüfung der neunten Fragestellung „*Können die Erkrankungsdauer, die Schwere der Erkrankung (EDSS-Score) zum ersten Messzeitpunkt sowie das Geschlecht eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase bei MS-Patient*innen vorhersagen?*“ wurde eine multiple lineare Regression gerechnet. Die oben beschriebenen Voraussetzungen wurden überprüft. Dabei wurde bei einer Person ein Mahalanobis-Abstand von über 11 (bei $n > 30$) festgestellt. In der Analyse wurde diese Person dennoch nicht ausgeschlossen. Dies wird in den Limitationen weiter erläutert. Darüber hinaus waren alle Voraussetzungen gegeben.

Im Ergebnis zeigte sich ein signifikantes Gesamtmodell, $F(3, 43) = 3.248, p = .031$ mit einem Bestimmtheitsmaß von .185 (korrigiertes R^2 .128). Die Prädiktoren erklärten somit 18.5% der Varianz der abhängigen Variable. Hierbei handelt es sich nach Cohen (1988) um einen mittleren Effekt ($f^2 = 0.227$).

Tabelle 7.

Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse zur Vorhersage der Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Abhängige Variable: Differenz SDMT2– SDMT1							
Koeffizienten	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>	95% KI	
						UG	OG
(Konstante)	4.296	5.109		0.841	.405	-6.006	14.598
Erkrankungsdauer in Jahren	-0.461	0.175	-.467	-2.630	.012*	-0.815	-0.108
Geschlecht	-2.457	2.681	-.132	-0.916	.365	-7.863	2.949
EDSS akuter Schub	2.297	1.183	.351	1.941	.059	-0.090	4.683
<i>R</i> ²			.185				
korrr. <i>R</i> ²			.128				
<i>F</i> (3,43)			3.248*				

Anmerkungen. $N = 47$

* $p < .05$

Der Prädiktor Erkrankungsdauer sagte eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit von akutem Schub zu schubfreier Erkrankungsphase signifikant vorher. Aufgrund dessen wurde die Nullhypothese (9.1) verworfen und die Alternativhypothese (9.1) angenommen. Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung aller Prädiktoren einer Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) mit unstandardisierten und standardisierten Regressionskoeffizienten, *t*-Werten, Signifikanzniveau sowie 95%-Konfidenzintervallen.

10 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, mittels einer längsschnittlichen Untersuchung kognitive Defizite bei MS-Patient*innen zu analysieren. Hierbei sollten Leistungen in verschiedenen Bereichen der Aufmerksamkeit und im Arbeitsgedächtnis während eines unbehandelten akuten Schubes und in einer schubfreien Erkrankungsphase miteinander verglichen werden. Zudem sollte untersucht werden, ob sich MS-Patient*innen mit und ohne Verbesserung der kognitiven Leistung hinsichtlich verschiedener Parameter, wie beispielsweise Depressivität, voneinander unterscheiden. Zuletzt sollten Einflussfaktoren gefunden werden, die eine Verbesserung der kognitiven Leistung vorhersagen können.

In den deskriptiven Statistiken ergab sich ein Verhältnis zwischen Frauen und Männern von 3:1, das mit bisherigen Ergebnissen der Literatur übereinstimmt (MSIF, 2020; Pusswald & Vass, 2011; Schmidt et al., 2018). Die Stichprobe war überwiegend im jungen Erwachsenenalter, hatte einen schubförmig-remittierenden Verlauf der MS und eine kurze Erkrankungsdauer. Die Schwere der Erkrankung war dementsprechend gering ausgeprägt und der überwiegende Teil der Patient*innen war uneingeschränkt gehfähig (Kurtzke, 1983).

In der ersten Fragestellung wurde untersucht, ob MS-Patient*innen während eines akuten Schubes eine geringere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen als in einer schubfreien Erkrankungsphase sechs Monate später. Hierbei zeigte sich eine hochsignifikante Verbesserung vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase, die einen mittleren Effekt aufwies. Diese Veränderung ist klinisch bedeutsam, da es sich um eine Verbesserung des SDMT-Scores um mehr als vier Punkte handelt (Benedict et al., 2014, 2021). An dieser Stelle sollte jedoch auch bedacht werden, dass es sich bei einer Messwiederholung grundsätzlich auch um Lerneffekte handeln kann. In der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zeigte sich in dieser Studie auch der stärkste

Unterschied zwischen akutem Schub und schubfreier Erkrankungsphase. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit bisherigen Forschungsergebnissen, die eine Verschlechterung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit während eines akuten Schubes und eine anschließende Verbesserung bzw. Remission feststellen konnten (Benedict et al., 2014, 2021; Gedizlioglu et al., 2022; Giedraitiene et al., 2018; McKay et al., 2022). Signifikante schubbezogene Verschlechterungen hielten in bisherigen Studien bis zu drei Monate nach dem akuten Schub an (Gedizlioglu et al., 2022; Giedraitiene et al., 2018; McKay et al., 2022). Dies steht ebenfalls in Einklang mit den hier dargestellten Ergebnissen, die sechs Monate nach dem akuten Schub erhoben wurden.

Die zweite Fragestellung befasste sich mit der Frage, ob MS-Patient*innen während des akuten Schubes in der Aufmerksamkeitsfunktion Alertness schlechter abschneiden als in einer schubfreien Erkrankungsphase sechs Monate später. In der tonischen Alertness zeigte sich ein signifikantes Ergebnis mit einem kleinen Effekt. Auch in der phasischen Alertness zeigte sich deskriptiv eine Verbesserung der Reaktionszeiten von 246.54 ms. auf 238.58 ms., die jedoch nicht signifikant war.

In Bezug auf die selektive Aufmerksamkeit von MS-Patient*innen wurde in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen akutem Schub und schubfreier Erkrankungsphase festgestellt. Allerdings deutet der Trend auf eine Verbesserung der selektiven Aufmerksamkeit von 415.69 ms. während des akuten Schubes zu 405.19 ms. in der schubfreien Erkrankungsphase hin ($p = .098$).

Im Vergleich der geteilten Aufmerksamkeit zwischen der Akutphase der MS und einer schubfreien Erkrankungsphase zeigten MS-Patient*innen keine signifikanten Verbesserungen in der visuellen und auditiven geteilten Aufmerksamkeit. Allerdings war auch hier bei der visuellen geteilten Aufmerksamkeit der Trend einer Verbesserung zu erkennen (von 573.03 ms. auf 565.40 ms.; $p = .094$).

Bisherige Studien zur Alertness sowie selektiven und geteilten Aufmerksamkeit haben Beeinträchtigungen der MS-Patient*innen in diesen Domänen während schubfreier Erkrankungsphasen festgestellt. Die Überprüfung der Aufmerksamkeitsleistungen während eines akuten Schubes wurde bisher allerdings noch nicht vorgenommen und stellt somit eine wesentliche Erweiterung des bisherigen Wissensstandes dar. Ein Vergleich mit bestehenden Forschungsergebnissen ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

In der vorliegenden Studie zeigten MS-Patient*innen in den Aufmerksamkeitstests der TAP (Alertness, selektive Aufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit) deutlich schnellere Reaktionszeiten als in einer Studie von Schulz et al. (2006), obwohl in jener Studie nur Patient*innen mit einer kurzen Erkrankungsdauer von weniger als zwei Jahren untersucht wurden. Dies lässt darauf schließen, dass die Patient*innen in der vorliegenden Studie insgesamt nur geringfügige Aufmerksamkeitsdefizite aufwiesen, was sich auch in den erreichten Prozenträngen widerspiegelt. Durch diese geringfügig ausgeprägten Defizite wiederum kamen vermutlich nur geringe Verbesserungen der Reaktionszeiten zustande, die statistisch nicht signifikant waren.

Auch in der Leistung im Arbeitsgedächtnis zeigten die MS-Patient*innen keine signifikante Verbesserung von der Akutphase der MS zur schubfreien Erkrankungsphase sechs Monate später. Bisherige Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ähneln jenen einer früheren Studie von Benedict et al. (2014), die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Leistung im Arbeitsgedächtnis während und nach einem akuten Schub der MS feststellen konnten. Die Ergebnisse stehen jedoch im Widerspruch zu Studien von Gedizlioglu et al. (2022) und Giedraitiene und Kaubrys (2019), in denen ein Unterschied gefunden wurde.

Diese gegenläufigen Ergebnisse können möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass das Arbeitsgedächtnis aus verschiedenen Subkomponenten besteht, die bei MS nicht alle gleichermaßen beeinträchtigt zu sein scheinen. Der hier verwendete Test zur Messung der Leistung des verbalen Arbeitsgedächtnisses (*Zahlenspanne rückwärts* aus dem WAIS-IV) misst die Funktion der zentralen Exekutive (Clough et al., 2022; Kouvatsou et al., 2019). Bei MS-Patient*innen finden sich jedoch häufiger Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Notizblock, in der phonologischen Schleife (Clough et al., 2022) sowie im episodischen Puffer (Kouvatsou et al., 2019). Zudem scheint die Leistung im Arbeitsgedächtnis nicht nur interindividuellen, sondern auch starken intraindividuellen Schwankungen zu unterliegen (Blasiman & Was, 2018). Diese Schwankungen sind möglicherweise größer als die schubbezogenen Unterschiede, wodurch in der vorliegenden Studie keine Verbesserungen feststellbar waren.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich MS-Patient*innen mit und ohne Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit hinsichtlich ihrer soziodemografischen Merkmale unterscheiden. Hierbei zeigte sich, dass sich die Gruppen

hinsichtlich ihres Alters nicht signifikant voneinander unterschieden. Auch eine unterschiedliche Verteilung des Geschlechterverhältnisses konnte nicht gefunden werden.

Bei der Frage, ob sich MS-Patient*innen mit und ohne Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit hinsichtlich ihrer Depressivität unterscheiden, konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Frühere Studien haben gezeigt, dass sich die Depressivität negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt (Marrie et al., 2021; Morrow et al., 2016; Siegert & Abernethy, 2005; Whitehouse et al., 2019). Daher ist davon auszugehen, dass die Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit der MS-Patient*innen nicht auf die Depressivität zurückzuführen ist. Zudem zeigte sich auch in der Korrelationsmatrix hinsichtlich der Depressivität lediglich eine signifikante Korrelation mit der tonischen Alertness. Alle anderen kognitiven Funktionen scheinen nicht mit der Depressivität in Zusammenhang zu stehen.

Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen mit und ohne Verbesserungen in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nicht signifikant hinsichtlich der Dauer der Erkrankung. Es gab jedoch Unterschiede hinsichtlich der Schwere der Erkrankung (EDSS). Personen, die sich im SDMT verbesserten, wiesen einen höheren EDSS-Score auf als Personen, die sich nicht verbesserten. Hierbei zeigte sich nach Cohen (1988) ein mittlerer Effekt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass MS-Patient*innen mit einem höheren EDSS-Score stärkere kognitive Einbußen während des akuten Schubes erfahren und nach dem Schub eine entsprechend starke Verbesserung aufweisen. Sie unterscheiden sich also insofern von Personen mit geringem EDSS-Score, die geringere Verschlechterungen während des Schubes erfahren und anschließend eine geringe Verbesserung aufweisen. Da jedoch die Schwere der Erkrankung mit der Dauer der MS zunimmt (Schmidt et al., 2018), steht dieses Ergebnis im Widerspruch zum Einfluss der kürzeren Erkrankungsdauer auf die Verbesserung im SDMT in der multiplen linearen Regression.

In der multiplen linearen Regression zeigte sich ein signifikantes Gesamtmodell, wobei die Erkrankungsdauer ein signifikanter Prädiktor für eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit war. Eine kürzere Erkrankungsdauer führte dabei zu einer stärkeren Verbesserung im SDMT. Benedict et al. (2021) versuchten bereits, die Regeneration von MS-Patient*innen im SDMT nach einem Schub vorherzusagen und fanden ähnliche Ergebnisse. Ebenso wie in der vorliegenden Studie hatte die Erkrankungsdauer einen signifikanten Einfluss auf die Regeneration, das Geschlecht hingegen nicht. Der EDSS-Score

während des akuten Schubes wurde in der Studie von Benedict et al. (2021) in diesem Zusammenhang allerdings nicht untersucht. Es konnten in der multiplen linearen Regression nicht alle Faktoren berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf die Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit haben. Dies äußert sich in einer erklärten Varianz von 18.5 Prozent (korrigiertes R^2 von .128). Das Einbeziehen weiterer Einflussfaktoren könnte daher den Anteil der erklärten Varianz erhöhen.

10.1 Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterliegen einigen Limitationen, die in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten. Zunächst ist anzumerken, dass die a priori errechnete Stichprobengröße für die Durchführung der t-Tests für abhängige Stichproben knapp verfehlt wurde. Dies kann auf das längsschnittliche Studiendesign und die aufwändigen Testungen zurückgeführt werden, die mit einem hohen zeitlichen Aufwand für die Patient*innen einhergingen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße sowie der ungleichen Verteilung der Gruppengrößen konnten mittels der t-Tests für unabhängige Stichproben und Mann-Whitney-U-Tests zudem keine kleinen Effekte nachgewiesen werden. Es empfiehlt sich daher, diese Studie in Zukunft mit einer größeren Stichprobe zu replizieren, um die statistische Power zu erhöhen und eine aussagekräftigere Ergebnisbasis zu schaffen.

Bei der Berechnung der multiplen linearen Regression zeigte sich bei einem Fall ein Ausreißer mit einem Mahalanobis-Abstand von über 11. Dieser wurde jedoch nicht aus der Analyse ausgeschlossen, um bei der ohnehin geringen Fallzahl keinen zusätzlichen Verlust der Power zu provozieren. Eine Verzerrung der Analyse durch dieses Vorgehen kann daher allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Um die Verbesserungen von akutem Schub zur schubfreien Erkrankungsphase besser einordnen zu können, wäre es spannend gewesen, eine Baseline-Erhebung vor dem akuten Schub durchzuführen. Auf diese Weise hätte man einen Vorher-Nachher-Vergleich anstellen können und somit beurteilen können, ob eine vollständige oder teilweise Remission stattgefunden hat. Auch ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollstichprobe wäre aufschlussreich gewesen, um die Schwere der kognitiven Defizite differenzierter betrachten zu können.

Darüber hinaus sollte die Stichprobenzusammensetzung bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Es handelt sich in der vorliegenden Studie um eine sehr homogene Stichprobe von zumeist jungen Proband*innen mit schubförmig-remittierendem

Verlauf der MS, geringen kognitiven Defiziten und niedrigen Depressionswerten. Die Ergebnisse dieser spezifischen Stichprobe lassen sich insofern nicht auf alle MS-Patient*innen generalisieren.

Außerdem wurden einige potenzielle Einflussvariablen auf die kognitive Leistungsfähigkeit, wie die Medikation, der Bildungsgrad und die Berufstätigkeit, nicht erhoben und somit nicht in die Analysen miteinbezogen. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Schubaktivität einen deutlich stärkeren Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat als die Einnahme verschiedener Medikamente, weshalb der Einfluss der Medikation vernachlässigbar ist.

Eine weitere Limitation der Studie ist die Wahl bestimmter Untersuchungsinstrumente. So kam zur Erhebung der Depressivität der BDI-II zum Einsatz. Hansen et al. (2021) weisen jedoch darauf hin, dass bei MS-Patient*innen keine Fragebögen verwendet werden sollten, die somatische Beschwerden in den Vordergrund stellen, um eine Konfundierung mit diesen Beschwerden zu vermeiden. Die Autor*innen empfehlen bei MS daher stattdessen die Verwendung der *Allgemeinen Depressionsskala* (ADS) (Hautzinger, Bailer, Hofmeister, & Keller, 2012). Selbstberichtsfragebögen können darüber hinaus grundsätzlich unterschiedlichen Verzerrungen unterliegen. Wie bereits in der Diskussion erwähnt, umfasst das Arbeitsgedächtnis verschiedene Subkomponenten, in denen MS-Patient*innen nicht gleichermaßen beeinträchtigt sind (Clough et al., 2022). Aus praktischen und ökonomischen Gründen wurden in der vorliegenden Studie nicht alle dieser Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses erhoben. In künftigen längsschnittlichen Untersuchungen mit Fokus auf das Arbeitsgedächtnis könnte jedoch eine differenziertere Erfassung der Arbeitsgedächtnisleistung mithilfe mehrerer Instrumente angestrebt werden.

Schließlich kann ein akuter Schub bei MS-Patient*innen Beeinträchtigungen der Motorik und visueller Funktionen hervorrufen, die sich in den Testleistungen (z.B. SDMT und TAP) widerspiegeln können. Auch wenn die Stichprobe in dieser Studie vergleichsweise jung war und eine geringe Erkrankungsdauer aufwies, können motorische Defizite und visuelle Einschränkungen dennoch auch in diesem Stadium der Erkrankung auftreten (Hansen et al., 2021).

10.2 Praktische Implikationen

Zusammenfassend lassen sich aus der vorliegenden Studie wichtige Erkenntnisse und Implikationen für weitere Forschungsprojekte und die Praxis ableiten. Zunächst ist

festzuhalten, dass es bisher keine oder nur vereinzelte Längsschnittstudien gibt, die die verschiedenen kognitiven Leistungsparameter bei MS-Patient*innen während eines akuten Schubes mit einer schubfreien Erkrankungsphase verglichen haben. Daher trägt diese Untersuchung zu einem besseren Verständnis des Verlaufs der kognitiven Leistungsfähigkeit in den Bereichen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis während und nach Akutphasen der MS bei. Zukünftige Studien sollten zusammenfassend insbesondere eine Baseline-Messung vor dem akuten Schub durchführen, um einen Vorher-Nachher-Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeiten anstellen zu können und auf diese Weise weiterführende Erkenntnisse über die akute Schubphase und die Remissionsphase bei MS generieren zu können. Des Weiteren wäre es ratsam, eine Kontrollgruppe in die Studie miteinzubeziehen und eine größere Stichprobe zu gewinnen, um eine höhere statistische Power zu erzielen. Zudem sollte die Depressivität mit dem ADS anstelle des BDI-II erfasst werden.

Darüber hinaus zeigt die Studie, dass die Depression keinen entscheidenden Faktor bei der Verbesserung der kognitiven Leistung im Anschluss an einen Schub darstellt. Obwohl in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Leistung gefunden wurde, sollte dies in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Zusätzlich konnte ein Einflussfaktor identifiziert werden, der eine Verbesserung der Leistung im Anschluss an einen akuten Schub vorhersagen kann. Diese Erkenntnisse können dazu beitragen, den Verlauf der Erkrankung besser vorherzusagen und letztendlich die Behandlung von MS-Patient*innen zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- Adler, G., & Lembach, Y. (2015). Memory and selective attention in multiple sclerosis: Cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(5), 439–443.
<https://doi.org/10.1007/s00406-015-0574-4>
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1–2), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.019>
- Baddeley, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.
[https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Beblo, T. (2010). Neuropsychologie affektiver Störungen. In S. Lautenbacher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie psychischer Störungen* (S. 199–218). Berlin: Springer.
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P. A., & Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurology*, 14(3), 263–273.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
- 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. *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., 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. B., Pol, J., Yasin, F., Hojnacki, D., Kolb, C., Eckert, S., ... 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>

Berger, T., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Gannedahl, M., & The European Multiple Sclerosis Platform. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2), 17–28. <https://doi.org/10.1177/1352458517708099>

Blasiman, R. N., & Was, C. A. (2018). Why is working memory performance unstable? A review of 21 factors. *Europe's Journal of Psychology*, 14(1), 188–231. <https://doi.org/10.5964/ejop.v14i1.1472>

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>

Bortz, J., & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (7. Aufl.). Heidelberg: Springer.

Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *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)

Clough, M., Bartholomew, J., White, O. B., & Fielding, J. (2022). Working memory phenotypes in early multiple sclerosis: Appraisal of phenotype frequency, progression and test sensitivity. *Journal of Clinical Medicine*, 11(10): 2936. <https://doi.org/10.3390/jcm11102936>

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Cree, B. A. C., Gourraud, P.-A., Oksenberg, J. R., Bevan, C., Crabtree-Hartman, E., Gelfand, J. M., ... Hauser, S. L. (2016). Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of Neurology*, 80(4), 499–510.
<https://doi.org/10.1002/ana.24747>

Crivelli, L., Farez, M. F., González, C. D., Fiol, M., Amengual, A., Leiguarda, R., ... Correale, J. (2012). Alerting network dysfunction in early multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(4), 757–763.
<https://doi.org/10.1017/S1355617712000410>

Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (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>

Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1276–1281. <https://doi.org/10.1177/1352458511417835>

Field, A. P. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (5th ed.). Los Angeles, CA: Sage.

Flachenecker, P., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Gannedahl, M., & The European Multiple Sclerosis Platform. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2), 78–90.
<https://doi.org/10.1177/1352458517708141>

Flöer, C. (2022). *Multiple Sklerose (MS Krankheit): Schub, Verlauf & Therapie*. Abgerufen am 18. Januar 2023 unter <https://www.pflege.de/krankheiten/ms-multiple-sklerose/verlauf-schub-therapie/>

- Gedizlioglu, M., Koskderelioglu, A., Vural, M., & Tiftikcioglu, I. B. (2022). Cognition in acute relapses: A psychometric evaluation and its correlation with event-related potential, P300 in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology: Adult*, 29(6), 1552–1561. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1897815>
- Giedraitiene, N., & Kaubrys, G. (2019). Distinctive pattern of cognitive disorders during multiple sclerosis relapse and recovery based on computerized CANTAB tests. *Frontiers in Neurology*, 10: 572. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00572>
- 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: 8169. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26449-7>
- Gobbi, C., Rocca, M., Riccitelli, G., Pagani, E., Messina, R., Preziosa, P., ... Filippi, M. (2014). Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(2), 192–201. <https://doi.org/10.1177/1352458513493684>
- Gronwall, D. M. A. (1977). Paced Auditory Serial-Addition Task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>
- Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2011). Smoking and multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *PLoS ONE*, 6(1): e16149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016149>
- Hansen, S., & Lautenbacher, S. (2017). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: An overview. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 28(2), 117–148. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000197>

Hansen, S., Wettinger, L., & Keune, P. (2021). *Multiple Sklerose* (1. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.

Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D., & Keller, F. (2012). *Allgemeine Depressionsskala (ADS)*. Göttingen: Hogrefe.

Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) Manual: Revision* (2. Aufl.). Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.

Hemmer, B., Bayas, A., Berthele, A., Faßhauer, E., Flachenecker, P., Haghikia, A., ... Zipp, F. (2021). *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie*. Abgerufen am 17. Februar 2023 unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0501_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf

Kouvatsou, Z., Masoura, E., Kiosseoglou, G., & Kimiskidis, V. K. (2019). Working memory profiles of patients with multiple sclerosis: Where does the impairment lie? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(8), 832–844.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1626805>

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.
<https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., & Sørensen, P. S. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 83(3), 278–286.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>

Marrie, R. A., Patel, R., Bernstein, C. N., Bolton, J. M., Graff, L. A., Marriott, J. 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>

Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sørensen, P. S., ... Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(3), 305–317. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>

Marrie, R. A., Walld, R., Bolton, J. M., Sareen, J., Patten, S. B., Singer, A., ... Bernstein, C. N. (2018). Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *General Hospital Psychiatry*, 53, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2018.06.001>

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.-P., Lublin, F. D., ... 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>

Mentis, A.-F. A., Dardiotis, E., Grigoriadis, N., Petinaki, E., & Hadjigeorgiou, G. M. (2017). Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(6), 606–616. <https://doi.org/10.1111/ane.12775>

Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W., & Kohlmann, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients

with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 14: 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>

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. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 28(2), 118–123.

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

Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). (2020). *Atlas of MS, 3rd Edition* [PDF].
Abgerufen am 10. Februar 2023 unter

<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>

Nielsen, J., Schnell, R., Markett, S., Saliger, J., Arling, V., & Karbe, H. (2020). Welche Bedeutung haben „nicht-sichtbare MS-Symptome“ (Fatigue, kognitive Dysfunktion, Depression) für die berufliche Leistungsbeurteilung von Multiple-Sklerose-Erkrankten 2 Jahre nach der stationären Primärevaluation? *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 31(1), 11–25. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000280>

Penner, I.-K., Rausch, M., Hardmeier, M., Kappos, L., & Radü, E.-W. (2001). Altered functional activation in MS patients with reduced attentional performance demonstrated with functional MRI. *NeuroImage*, 13(6): 347.

[https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(01\)91690-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(01)91690-8)

Penner, I.-K., & Warnke, C. (2021). Kognitive Störungen bei multipler Sklerose. *DGNeurologie*, 4(3), 184–186. <https://doi.org/10.1007/s42451-021-00327-5>

- Petermann, F. (2012). *WAIS-IV. Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition. Deutschsprachige Adaptation der WAIS-IV von D. Wechsler*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment.
- Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: Differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 23(2), 282–289.
<https://doi.org/10.1111/ene.12715>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302.
<https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Posner, M. I., & Boies, S. J. (1971). Components of attention. *Psychological Review*, 78(5), 391–408. <https://doi.org/10.1037/h0031333>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13(1), 25–42.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Pöttgen, J., Stephan, J., Gold, S. M., Heesen, C., & Penner, I.-K. (2015). Perceived and objective attentional deficits in multiple sclerosis. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 26(3), 171–178. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000153>
- Pourmohammadi, A., Motahharynia, A., Shaygannejad, V., Ashtari, F., Adibi, I., & Sanayei, M. (2023). Working memory dysfunction differs between secondary progressive and relapsing multiple sclerosis: Effects of clinical phenotype, age, disease duration, and disability. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 69: 104411.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104411>

- Pusswald, G., & Vass, K. (2011). Multiple Sklerose. In J. Lehrner, G. Pusswald, E. Fertl, W. Stubreither, & I. Kryspin-Exner (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen – Diagnostik – Rehabilitation* (S. 329–344). Wien: Springer.
- Rosti-Otajärvi, E. M., & Hämäläinen, P. I. (2014). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2: CD009131.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., ... Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(9), 1258–1267.
<https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Rupp, A., Kult, A., Storch-Hagenlocher, B., Jüttler, E., Jacobi, C., & Wildemann, B. (2010). Selektive visuelle Aufmerksamkeit bei Ersterkrankten mit MS. *Nervenarzt*, 81(S1), 44–45. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3156-8>
- Salhofer-Polanyi, S., Cetin, H., Leutmezer, F., Baumgartner, A., Blechinger, S., Dal-Bianco, A., ... Stamm, T. (2017). Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology*, 49(1–2), 40–44. <https://doi.org/10.1159/000479696>
- Schmidt, R. M., Hoffmann, F., Faiss, J. H., Köhler, W., & Zettl, U. (2018). *Multiple Sklerose* (7. Aufl.). München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(8), 1002–1010.
<https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>
- Siegert, R. J., & Abernethy, D. A. (2005). Depression in multiple sclerosis: A review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(4), 469–475.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.054635>

Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) manual (revised)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.

Solaro, C., Gamberini, G., & Masuccio, F. G. (2018). Depression in multiple sclerosis:

Epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 32(2), 117–133.

<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ...

Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *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)

Tremlett, H., Zhu, F., Ascherio, A., & Munger, K. L. (2018). Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. *Neurology*, 90(14), e1191–e1199.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005257>

Victor, A., Elsäßer, A., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Judging a plethora of p-values. *Deutsches Ärzteblatt international*, 107(4), 50–56.

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0050>

Whitehouse, C. E., Fisk, J. D., Bernstein, C. N., Berrigan, L. I., Bolton, J. M., Graff, L. A., ...

Marrie, R. A. (2019). Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*, 92(5), e406–e417.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006854>

Wiendl, H., Korsukewitz, C., & Kieseier, B. C. (2021). *Multiple Sklerose: Klinik, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer.

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

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke.....</i>	63
Tabelle 2	<i>Soziodemografische und krankheitsspezifische Variablen mit Mittelwerten und Standardabweichungen.....</i>	34
Tabelle 3	<i>Soziodemografische und krankheitsspezifische Variablen mit Häufigkeiten und Prozentangaben.</i>	34
Tabelle 4	<i>Deskriptive Statistik und Cutoffs der Depression zum ersten und zweiten Messzeitpunkt.....</i>	35
Tabelle 5	<i>Rohwerte und Prozentränge der kognitiven Leistungsfähigkeit in verschiedenen Domänen.....</i>	35
Tabelle 6	<i>Interkorrelationen der kognitiven Parameter und der Depressivität.....</i>	36
Tabelle 7	<i>Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse zur Vorhersage der Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.....</i>	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Verlaufsformen der Multiplen Sklerose.....	10
Abbildung 2	Leistungsentwicklung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase sechs Monate später.....	37
Abbildung 3	Leistungsentwicklung der tonischen Alertness vom akuten Schub zur schubfreien Erkrankungsphase sechs Monate später.....	38

Abkürzungsverzeichnis

ADS	Allgemeine Depressionsskala
AKH	Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar-II
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CIS	clinically isolated syndrome (klinisch isoliertes Syndrom)
EBV	Epstein-Barr-Virus

EDSS	Expanded Disability Status Scale
HHV-6	Herpesvirus 6
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSIF	Multiple Sclerosis International Federation
OCT	Optische Kohärenztomographie
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Task
PPMS	primary progressive multiple sclerosis (primär progrediente multiple Sklerose)
RRMS	relapsing remitting multiple sclerosis (schubförmig-remittierende multiple Sklerose)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis (sekundär progrediente multiple Sklerose)
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VIF	Variance-Inflation-Factor
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale- Fourth Edition
ZNS	Zentrales Nervensystem

III Anhang

Tabelle 1

Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke (1983; Schmidt et al., 2018).

0.0	Normale neurologische Untersuchung (alle funktionellen Systeme (FS) Grad 0)
1.0	Keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (Grad 1)
1.5	Keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS (mehr als ein FS Grad 1)
2.0	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1)
2.5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1)
3.0	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3, andere FS 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1) und uneingeschränkt gehfähig
3.5	Uneingeschränkt gehfähig, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2 oder 2 FS Grad 3 oder fünf FS Grad 2 (andere FS 0 oder 1)
4.0	Gehfähig ohne Hilfe für etwa 500 m, selbstständig, etwa 12 Stunden pro Tag auf, relativ schwere Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere FS 0 oder 1) oder Kombination geringerer Schweregrade, die vorausgegangene Schritte übersteigen
4.5	Gehfähig ohne Hilfe für etwa 300 m, die meiste Zeit des Tages auf, vollschichtig arbeitsfähig, aber evtl. mit geringer Einschränkung oder Hilfe, relativ schwere Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere FS 0 oder 1) oder Kombination geringerer Schweregrade
5.0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 200 m, Behinderung stark genug, um tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen (üblicherweise ein FS Grad 5, andere FS 0 oder 1) oder Kombination leichterer Grade, die Schritt 4.0

überschreiten

- 5.5 Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 100 m, Behinderung stark genug, um volle Tagesaktivitäten zu beeinträchtigen (üblicherweise ein FS Grad 5, andere FS 0 oder 1) oder Kombination leichterer Grade, die Schritt 4.0 überschreiten
-
- 6.0 Intermittierend oder konstante Gehhilfe benötigt, um 100 m weit zu gehen
-
- 6.5 Konstante beidseitige Gehhilfe benötigt, um etwa 20 m ohne Pause zu gehen
-
- 7.0 Unfähig, mehr als 5 m auch mit Hilfe zu gehen, weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen, fährt selbst im Rollstuhl und macht Transfer allein, sitzt etwa 12 Stunden pro Tag im Rollstuhl
-
- 7.5 Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl beschränkt, benötigt Hilfe beim Transfer, fährt selbst, kann aber nicht den ganzen Tag im Rollstuhl sitzen und benötigt evtl. Elektrorollstuhl
-
- 8.0 Weitgehend auf das Bett beschränkt, kann aber die meiste Zeit des Tages außerhalb sitzen, besitzt noch viele Funktionen zur Körperpflege sowie weitgehend gebrauchsfähige Arme
-
- 8.5 Weitgehend für die meiste Zeit des Tages auf das Bett angewiesen, einige Funktionen der Arme und der Körperpflege erhalten
-
- 9.0 Patient*in hilflos, bettlägerig, kann essen und kommunizieren
-
- 9.5 Patient*in vollkommen hilflos bettlägerig, unfähig, effektiv zu kommunizieren oder zu essen und zu schlucken
-
- 10 Tod durch MS
-