

Ausprägung und Erfassung von affektiven und mental en Symptomen bei Patienten mit Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Melanie Madeleine Filser
aus Müllheim (Baden)

Düsseldorf, Juli 2024

aus dem Institut für Experimentelle Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Axel Buchner, Institut für Experimentelle Psychologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2. Prof. Dr. Iris-Katharina Penner, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Bern, Schweiz

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	II
Sprachliche Hinweise zum Text.....	III
Abstract	IV
Kurzzusammenfassung	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung und Hintergrund	1
1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose.....	1
1.2. Diagnostik und Verlaufsformen.....	3
1.3. Therapie	5
1.4. Klinisches Erscheinungsbild und affektive Symptome	7
2. Ziele, Aufbau und Vorgehen	13
3. Synthese und Zusammenfassung der Hauptergebnisse	17
4. Gesamtdiskussion	19
4.1. Ausprägung von affektiven und mentalen Symptomen bei MS	19
4.1.1. Inzidenz, Prävalenz und Symptomausprägung	19
4.1.2. Leidensdruck und Lebensqualität.....	20
4.2. Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen	22
4.2.1. Verfügbare und eingesetzte Diagnostik- und Erfassungsmethoden	22
4.2.2. Einsatz und Überprüfung des MeSyMS-Fragebogens.....	23
4.3. Implikationen	27
4.3.1. Behandlungs- und Therapieplanung	27
4.3.2. Gesundheitsversorgung und -kosten.....	28
4.4. Limitationen und weiterführende Fragestellungen	29
4.5. Fazit	33
5. Literatur	34

6. Anhang	48
Erklärung zum Eigenanteil.....	48
Einzelarbeiten.....	53
Filser, M., Buchner, A., Fink, G. R., Gold, S. M., & Penner, I. K. (2022). The manifestation of affective symptoms in multiple sclerosis and discussion of the currently available diagnostic assessment tools. <i>Journal of neurology</i> , 270(1), 171 - 207.....	53
Filser, M., Baetge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Fink, G. R., Heibel, M., Meier, U., Rau D., Renner, A., Schreiber, H., Ullrich, S. & Penner, I. K. (2021). Mental symptoms in MS (MeSyMS): Development and validation of a new assessment. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> , 49, 102744.....	91
Filser, M., Baetge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Meuth, S., Renner, A., & Penner, I. K. (2023). Assessing mental health in patients with MS: Comparing two patient-reported outcome measures and the concordance between patient and informant perspectives. <i>Under submission</i>	103
Erklärung an Eides Statt.....	128
Danksagung	129

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Systematik zur Hypothese des Netzwerkkollaps bei MS.	11
Abbildung 2: Systematik zum Aufbau und Vorgehen der wissenschaftlichen Arbeit.	16

Sprachliche Hinweise zum Text

Gendergerechte Sprache

Neben geschlechterneutralen Formulierungen wurde zur besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Dieses schließt jedoch alle Geschlechter gleichermaßen mit ein.

Person-first language

Zur Entstigmatisierung von Menschen mit Erkrankungen wird zusätzlich in der vorliegenden Arbeit der ‚Person-first language‘-Ansatz angewendet, dabei wird durch die sprachliche Formulierung der Mensch und nicht die Erkrankung in den Vordergrund gestellt (Granello & Gibbs, 2016).

Abstract

Introduction: In addition to physical and cognitive symptoms, patients with Multiple Sclerosis (MS) often experience psychological distress. The present work aims to contribute to the identification and diagnosis of affective symptoms and mental issues in patients with MS.

Study 1 provides an overview of the occurrence and epidemiology of affective symptoms in patients with MS, along with their association with quality of life and available diagnostic instruments. This narrative literature review considered 65 scientific publications. The results indicated that besides depression and anxiety, little is known about the relationship between affective symptoms such as bipolar disorder, pathological euphoria, pseudobulbar affect, and subsyndromal symptoms. Although there are some research recommendations for routine examination of diagnosable affective disorders (e. g., depression), a standardized diagnostic procedure for comprehensive assessment of affective symptoms in MS is still lacking. It has been shown that the available assessment methods were not specifically developed for MS. Even instruments validated for the use patients with MS showed low accuracy in detecting affective symptoms, particularly in identifying subsyndromal complaints, which fall below diagnostic criteria but still significantly impact patients' quality of life.

Study 2 aimed to develop and validate a new questionnaire named "Mental Symptoms in MS (MeSyMS)" for assessing disease-related affective symptoms in patients with MS. The questionnaire comprises three subscales: social and emotional health problems, anxiety, and depression. Data of 314 patients and 100 matched controls were included in the analyses. Statistical matching controlled for age and gender in group difference analysis. The questionnaire demonstrated excellent internal consistency ($\alpha = 0.94$). Compared to controls, patients with MS showed significant mental health problems across all three dimensions. Compared to the anxiety and depression scales, the social and emotional health problems dimension exhibited the highest accuracy and reliably differentiated between patients and healthy controls in the sample.

Study 3 aimed to compare the MeSyMS questionnaire with the established "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" in terms of psychometric properties (validity and reliability). Additionally, agreement between patients with MS and informants using an informant version of the MeSyMS questionnaire was examined. Analyses included data of 196 patients with MS, of whom 75 had informant responses, and 80 gender- and age-matched controls. Both questionnaires showed comparable psychometric properties. The MeSyMS scales yielded significantly higher scores than the HADS scales. However, the HADS scales (particularly the depression scale) better differentiated between patients and controls. Nevertheless, the highest scale value was observed for the MeSyMS scale for social and emotional health problems. The patient version of MeSyMS significantly correlated with the informant version, and there were no significant differences in responses between patients with MS and informants.

Discussion: The results of this thesis contribute to a better understanding of the manifestation and assessment of affective and mental symptoms in MS. They suggest that besides depression and anxiety, other issues in emotional and social functioning may play an important role in the mental health of patients with MS. In this context, the MeSyMS questionnaire can serve as a reliable instrument for assessing affective and mental symptoms. However, future studies should focus on further developing and standardizing a unified diagnostic approach for these symptoms in MS.

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Neben körperlichen und kognitiven Symptomen leiden Patienten mit Multipler Sklerose (MS) häufig an psychischen Beschwerden. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Identifikation und Diagnostik von affektiven Symptomen und mentalen Problemen bei Patienten mit MS leisten.

Studie 1 bietet einen Überblick über das Auftreten und die Epidemiologie von affektiven Symptomen bei Patienten mit MS sowie deren Verbindung zur Lebensqualität und zu verfügbaren Diagnoseinstrumenten. In diesem narrativen Literaturreview wurden 65 wissenschaftliche Publikationen berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigten, dass abgesehen von Depression und Angst bisher wenig über den Zusammenhang von affektiven Symptomen wie bipolaren Störungen, pathologischer Euphorie, pseudobulbärer Affekt und subsyndromalen Symptomen bekannt ist. Obwohl es einige Forschungsempfehlungen für die routinemäßige Untersuchung von diagnostizierbaren affektiven Störungen (z. B. Depression) gibt, fehlt weiterhin ein standardisiertes Diagnoseverfahren zur umfassenden Beurteilung affektiver Symptome bei MS. Darüber hinaus wurden Erfassungsmethoden nicht speziell für den Einsatz bei MS entwickelt. Selbst validierte Instrumente für Patienten mit MS zeigten eine geringe Genauigkeit bei der Erkennung von affektiven Symptomen, insbesondere bei Beschwerden, die unterhalb der Diagnosekriterien liegen, aber dennoch einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Studie 2 diente der Entwicklung und Validierung eines neuen Fragebogens mit dem Namen „Mentale Symptoms bei MS (MeSyMS)“ zur Ermittlung krankheitsbedingter affektiver Symptome bei Patienten mit MS. Für den Fragebogen wurden drei Unterskalen konzipiert: 1. Soziale und emotionale Gesundheitsprobleme, 2. Angst und 3. Depression. Insgesamt flossen Daten von 314 Patienten und 100 Kontrollpersonen in die Analysen mit ein. Durch statistisches Matching wurden Alter und Geschlecht bei der Analyse von Gruppenunterschieden kontrolliert. Der Fragebogen zeigte eine ausgezeichnete interne Konsistenz ($\alpha = 0.94$). Im Vergleich zu den Kontrollpersonen wiesen die Patienten in allen drei Dimensionen signifikante psychische Gesundheitsprobleme auf. Im Vergleich zu den beiden Skalen für Angst und Depression zeigte die Dimension der sozialen und emotionalen Gesundheitsprobleme die höchste Genauigkeit und differenzierte zuverlässig zwischen den Patienten und gesunden Kontrollpersonen in der Stichprobe.

Studie 3 hatte das Ziel, den MeSyMS-Fragebogen mit der etablierten „Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)“ in Bezug auf psychometrische Eigenschaften (Validität und Reliabilität) zu vergleichen. Ebenso wurde die Übereinstimmung zwischen der Auskunft der Patienten und Bezugspersonen mittels einer Informanten-Version des MeSyMS-Fragebogens untersucht. Die Analysen basierten auf 196 Patienten mit MS, von denen 75 Patienten eine Auskunft von einem Angehörigen hatten, sowie von 80 paarweise nach Geschlecht und Alter zugeordneten Kontrollpersonen. Beide Fragebögen zeigten vergleichbare psychometrische Eigenschaften. Die MeSyMS-Skalen ergaben signifikant höhere Werte als die HADS-Skalen. Die HADS-Skalen (insbesondere die Depressionsskala) differenzierten jedoch besser zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Dennoch zeigte sich der höchste Skalenwert für die MeSyMS-Skala zur Erfassung der sozialen und emotionalen Gesundheitsprobleme. Die Patienten-Version korrelierte signifikant mit der Informanten-Version und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Auskunft zwischen Patienten und Bezugspersonen.

Diskussion: Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit tragen zum besseren Verständnis der Ausprägung und Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen bei MS bei. Sie geben einen Hinweis darauf, dass neben Depression und Angst weitere Probleme in der emotionalen und sozialen Funktionsfähigkeit eine wichtige Rolle bei der mentalen Gesundheit von Patienten mit MS einnehmen können. In diesem Zusammenhang kann der MeSyMS-Fragebogen als zuverlässiges Instrument zur Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen dienen. Dennoch sollten sich zukünftige Studien auf die Weiterentwicklung und Standardisierung eines Diagnoseverfahrens dieser Symptome bei Patienten mit MS konzentrieren.

Abkürzungsverzeichnis

BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI I/II	Beck Depression Inventory I/II
CESD	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
DSM-IV/DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth/fifth edition
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ICD-10/ICD-11	International Classification of Diseases, 10th revision/11th revision
MeSyMS	Mentale Symptome bei MS
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
RRMS	Schubförmige remittierende Multiple Sklerose
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose

1. Einleitung und Hintergrund

1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose

Multiple Sklerose ist eine autoimmune, chronisch-entzündliche und nicht heilbare Erkrankung des zentralen Nervensystems (Schmidt, Hoffmann, Faiss, Köhler & Zettl, 2012). Der Begriff Multiple Sklerose (MS) setzt sich aus dem lateinischen Wort ‚multiple‘, das ‚vielfach‘ bedeutet, und dem griechischen Wort ‚skleros‘, das ‚hart‘ bedeutet, zusammen. In der Medizin wird die Erkrankung auch ‚Encephalomyelitis disseminata‘ genannt, was gleichbedeutend ist mit „eine im Gehirn und Rückenmark verstreut auftretende Entzündung“ (Schmidt, Hoffmann, Faiss & Köhler, W., & Zettl, 2021; Universitätsspital Zürich, 2023).

Die Inzidenz der Erkrankung variiert weltweit, wobei höhere Prävalenzen in den nördlichen Breitengraden zu verzeichnen sind. Die Prävalenz in Europa liegt bei 133 pro 100.000 Einwohnern und manifestiert sich meist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Frauen erkranken zwei- bis dreimal häufiger als Männer (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020). In Deutschland leben nach aktuellen Daten des Bundesversicherungsamtes über 280.000 Menschen mit einer MS. Jährlich wird bei mehr als 15.000 Menschen eine MS neu diagnostiziert (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, 2024).

Die Ursachen der MS sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren an der Entstehung von MS beteiligt sind. Als Risikofaktoren wurden in Studien unter anderem Vitamin-D-Mangel, Rauchen und Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus identifiziert (Lassmann, 2019; Schmidt et al., 2012). Familienangehörige von Patienten mit MS weisen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Das Erkrankungsrisiko bei eineiigen Zwillingen ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 250-fache erhöht, bei Geschwistern um das 30-fache und bei Halbgeschwistern um das 10-fache (Baranzini & Oksenberg, 2017; Forsting, 2008; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2019). An der Pathogenese der MS sind entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Prozesse im zentralen Nervensystem beteiligt. Eine Störung des Immunsystems wird als Auslöser der Erkrankung angenommen. Dabei gelangen fehlgeleitete Immunzellen (autoreaktive T-Lymphozyten) über den Blutkreislauf und die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn und Rückenmark und setzen dort autoimmunologische Prozesse in Gang, die zu Entzündungen im zentralen Nervensystem sowie zu Schäden (Sklerose) an Axonen und Myelinscheiden führen (Baecher-Allan, Kaskow & Weiner, 2018; Dendrou, Fugger & Friese, 2015; Filippi et al., 2018; Hemmer, Kerschensteiner & Korn, 2015). Als Reaktion auf die Gewebeschäden entstehen sogenannte

Plaques, die anschließend abgebaut werden. Dies führt zur Demyelinisierung (Lassmann, 2019), die sich in aktiven fokalen und demyelinisierenden Läsionen manifestiert (Filippi et al., 2018). Läsionen können in jedem Bereich des zentralen Nervensystems entstehen, vorwiegend ist jedoch die weiße Substanz betroffen. Am häufigsten werden Läsionen in den Sehnerven, den subpialen Regionen des Hirnstamms und des Rückenmarks sowie in den periventrikulären Regionen beobachtet (Forsting, 2008; Geurts & Barkhof, 2008; Weidauer, 2020). Im frühen Stadium der Erkrankung können sich Schädigungen auch in der grauen Substanz in subkortikalen Strukturen wie dem Hippocampus, der Amygdala und den Basalganglien entwickeln, am häufigsten ist jedoch der Thalamus betroffen (Haider et al., 2014). Zu Beginn der Erkrankung werden diffuse und fokale Schäden durch die neuronale Plastizitätsreserve kompensiert, sodass Entzündungsaktivitäten häufig unentdeckt bleiben (Baecher-Allan et al., 2018). Bei schwerer und fortschreitender entzündlicher Infiltration und Demyelinisierung und einer damit einhergehenden abnehmenden Plastizitätsreserve können Schädigungen nicht mehr kompensiert werden, was zu einer Akkumulation von Axonverlust führt (Haider et al., 2014). Somit führen auch Entzündungsaktivitäten selbst zu einer sich aufrechterhaltenden Neurodegeneration, indem sie die Homöostase der Neuronen stören und die Entzündung als zellulärer Stressor die Fähigkeit zur Regeneration (Remyelinisierung) übersteigt, woraufhin sich klinisch erkennbare Symptome ausprägen (Baecher-Allan et al., 2018; Haider et al., 2014). Insbesondere für Schäden an der grauen Substanz in frühen Krankheitsphasen konnte ein Zusammenhang mit häufigen Schüben und einem höheren Risiko für eine schnelle Symptomverschlechterung bzw. Behinderung beobachtet werden (Scalfari et al., 2018).

Darüber hinaus weisen aktuelle Erkenntnisse auf die Bedeutung von Knotenpunkten im neuronalen Netzwerk bei der Entstehung von MS-Symptomen hin. Dazu zählen der Thalamus und das Ruhezustandsnetzwerk (englisch: Default Mode Network¹) mit den beteiligten Hirnregionen, medialer präfrontaler Kortex, Precuneus, Teile des Gyrus cinguli sowie der Lobulus parietalis superior des Scheitellappens sowie der Hippocampus (Schoonheim, Broeders & Geurts, 2022). Diese Erkenntnisse über das Netzwerk bei MS haben zu der Hypothese geführt, dass eine fortschreitende Entkopplung und Dysfunktionalität des neuronalen Netzes sowie das Überschreiten eines bestimmten Schwellenwerts zum Effizienzverlust des Netzwerkes führen. Nach diesem Zusammenbruch werden wichtige Netzwerkknötchenpunkte starr und überlastet. Gleichzeitig wird eine schnellere Neurodegeneration beobachtet (Raichle et al., 2000, 2001; Schoonheim et al.,

¹ Als ‚Default Mode Network (DMN, deutsch: Ruhezustandsnetzwerk)‘ bezeichnet man eine Gruppe von Gehirnregionen, die im Ruhezustand aktiv werden und beim Lösen von Aufgaben deaktiviert werden. Die Ruheaktivität dieser Hirnregionen lässt sich mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetenzephalographie (MEG) nachweisen. Es ermöglicht das sogenannte reizunabhängige Denken (englisch: stimulus-independent thought) (Horn, Ostwald, Reisert & Blankenburg, 2014).

2022). Dieser neuronale Verlust manifestiert sich schließlich in klinisch erkennbaren Symptomen. Dabei variieren die Symptome in Abhängigkeit von der betroffenen Region im zentralen Nervensystem bei jedem Patienten sehr individuell und können unterschiedliche klinische Ausprägungen und Verlaufsformen annehmen (Baecher-Allan et al., 2018).

1.2. Diagnostik und Verlaufsformen

Zur Feststellung einer Erkrankung mit MS dienen die McDonald-Kriterien (Thompson et al., 2017), welche regelmäßig durch das „International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis“ aktualisiert wurden, um neue Forschungsergebnisse zu berücksichtigen. Die jüngste Aktualisierung erfolgte 2017 (Thompson et al., 2017).

Die Symptome erscheinen häufig schubartig. Nach jedem Schub bessern sich die Symptome deutlich oder verschwinden vorübergehend völlig. Um Schubereignisse voneinander abzugrenzen, ist ein zeitlicher Abstand zwischen den Symptomen von 30 Tagen festgelegt (Wiendl, Korsukewitz & Kieseier, 2021). Eine Infektion oder eine neurologische Verschlechterung infolge einer Hitzeexposition (Uhthoff-Phänomen²) müssen dabei als Ursache für die Symptome ausgeschlossen werden (Uhthoff, 1890; Wiendl et al., 2021).

Zur Diagnostik kommen Untersuchungen der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit (Liquoruntersuchung), bildgebende Verfahren (Magnetresonanztomographie [MRT]) sowie elektrophysiologische Messungen (zur Bestimmung von visuellen, frühen auditorischen, somatosensorischen und motorisch evozierten Potentialen) zum Einsatz. Um die Diagnose einer MS stellen zu können, müssen anhand klinischer oder bildgebender Befunde zum einen räumlich getrennte Entzündungsherde (räumliche Dissemination³) im zentralen Nervensystem vorliegen und zum anderen müssen zeitlich versetzte Episoden von Krankheitsaktivität (zeitliche Dissemination⁴) auftreten (Thompson et al., 2017). Diese Kriterien können in unterschiedlichen Kombinationen erfüllt werden. Eine MS kann z. B. sicher diagnostiziert werden, wenn zwei oder mehr Schübe aufgetreten sind (d. h., wenn mindestens zwei objektiv nachweisbare Läsionen im zentralen Nervensystem festgestellt wurden), wenn mindestens ein Schub aufgetreten ist und zwei objektiv

² Das Uhthoff-Phänomen bezeichnet die vorübergehende Verschlechterung neurologischer Symptome der MS oder anderer demyelinisierender Erkrankungen durch eine Erhöhung der Körpertemperatur (z. B. bei Fieber, heißen Bädern, sportlicher Anstrengung oder in der Sauna) (Uhthoff, 1890).

³ Nachweis von ≥ 1 hyperintense T2-Läsion in mind. 2 der folgenden Regionen 1. Infratentoriell (den Hirnstamm und das Kleinhirn betreffend), 2. Juxtakortikal, 3. Kortikal, 4. Periventrikulär, 5. Spinal (Swanton-Kriterien: früher ohne Einbeziehung kortikaler Läsionen) (Thompson et al., 2017).

⁴ a) Gleichzeitiger Nachweis gadoliniumanreichernder Läsionen und nicht anreichernder Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt oder b) Feststellung einer neuen (oder gadoliniumanreichernden) T2-Läsion zu irgendeiner Zeit verglichen mit einer Referenzaufnahme oder erneuter klinischer Schub oder Nachweis oligoklonaler Banden (als Zeichen einer floriden Entzündung) (Thompson et al., 2017).

nachweisbare Läsionen im zentralen Nervensystem vorliegen oder wenn die zeitliche Trennung der Läsionen durch ein MRT belegt werden kann. Bei Fällen mit mehrdeutigen Untersuchungsergebnissen kann sich die Sicherung der Diagnose verzögern (Thompson et al., 2017).

Zu den häufigsten Verlaufsformen, die sich in der Form der Symptomentwicklung und der Therapieoptionen unterscheiden, gehören die ‚schubförmig remittierende MS (englisch: relapsing remitting MS [RRMS])‘, die ‚sekundär progrediente MS (englisch: secondary progressive MS [SPMS])‘ und die ‚primär progrediente MS (englisch: primary progressive MS [PPMS])‘ (Berthele & Hemmer, 2021; Schmidt et al., 2012).

Im anfänglichen Diagnostikprozess werden erste Symptomentwicklungen und pathologische Veränderungen zusätzlich in zwei Kategorien eingeteilt. Das ‚klinisch isolierte Syndrom (KIS) (englisch: clinically isolated syndrome [CIS])‘ beschreibt ein Schubereignis mit neurologischen Defiziten, für die eine MS-Erkrankung verantwortlich sein könnte. Jedoch werden diese erst nach einer weiteren Beobachtung der Symptomentwicklung und Differentialdiagnostik der MS eindeutiger zugeordnet. Das ‚radiologisch isolierte Syndrom (englisch: radiologically isolated syndrome [RIS])‘ ist eine symptomfreie pathologische Veränderung im Gehirn, die den charakteristischen Läsionen einer MS entspricht und meist zufällig mittels MRT erkannt wird (Berthele & Hemmer, 2021). Das RIS wird aufgrund der mangelnden Spezifität der bildgebenden Befunde zunächst nicht als eine Verlaufsform der MS betrachtet (Lublin et al., 2014). Allerdings erlebt über ein Drittel der Patienten innerhalb von fünf Jahren ein erstes akutes oder fortschreitendes klinisches Ereignis (Lublin et al., 2014; Okuda, Siva, Kantarci, Inglese & Katz, 2014), das in der weiteren Beobachtung der Patienten (meist im Nachhinein) zur Erstmanifestation eines schubförmigen Verlaufs zugeordnet werden kann (Berthele & Hemmer, 2021).

Bei rund 90 Prozent der Patienten beginnt die MS mit einem schubförmig remittierenden Verlauf (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, 2021). Diese Verlaufsform ist durch das Auftreten von klar abgrenzbaren Krankheitsschüben gekennzeichnet. Die unter einem Schub auftretenden Symptome bilden sich dabei nach einiger Zeit vollständig oder teilweise zurück (Wiendl et al., 2021). Im weiteren Verlauf der Erkrankung, nach 10 bis 15 Jahren, wird in späteren Krankheitsphasen bei 30 bis 40 Prozent der Patienten der schubförmige Verlauf (RRMS) durch einen sekundär progredienten Verlauf (SPMS) abgelöst (Berthele & Hemmer, 2021; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, 2021). Die SPMS zeichnet sich durch eine langsam fortschreitende Krankheitsverschlechterung aus. Dabei kann der Verlauf schubfrei sein oder es können einzelne Schübe auftreten (Baecher-Allan et al., 2018). Die Rückbildung der Schübe ist dann unvollständig und eine schleichende Progression der Behinderung ist feststellbar (Wiendl et al., 2021).

Bei 10 bis 20 Prozent der Patienten beginnt die MS mit einem primär progredienten Verlauf (PPMS). Menschen, die an einer PPMS erkrankt sind, erleben von Beginn an eine kontinuierliche Verschlechterung ihrer Beschwerden, ohne dass klar abgrenzbare Schubereignisse in Erscheinung treten (Wiendl et al., 2021). Im Unterschied zur RRMS sind Männer und Frauen etwa gleich häufig von PPMS betroffen (Brownlee, Hardy, Fazekas & Miller, 2017). Wie bei der schubförmig verlaufenden MS ist auch bei der primär progredienten MS eine aktive Gewebeschädigung mit einer Entzündung verbunden, aber die Entzündungsreaktion in der progredienten Phase findet zumindest teilweise hinter der Blut-Hirn-Schranke statt, was ihre Behandlung erschwert (Lassmann, 2019; Lassmann, Van Horssen & Mahad, 2012).

Entzündungsaktivitäten und Läsionsbildungen treten im gesamten Verlauf der Krankheit auf, sind aber in akuten Phasen, die mit Schüben einhergehen können, wesentlich stärker ausgeprägt. Während progressiver Phasen (wie bei der SPMS und PPMS) ist die Infiltration autoreaktiver Immunzellen relativ gering und breitet sich diffus in die umgebende weiße Substanz aus (Popescu & Lucchinetti, 2012). Der entstehende neuronale Verlust ist in chronischen Phasen der Krankheit sichtbarer und führt später, in Abwesenheit akuter Infiltration durch Immunzellen und Schübe, zu erkennbarer Hirnatrophie der weißen und grauen Substanz (Friese, Schattling & Fugger, 2014). Auf neuronaler Ebene geht der Übergang von RRMS zur SPMS mit einer nachlassenden Plastizitätsreserve und mit ausbleibender Remission einher, worüber sich klinisch erkennbare Symptome manifestieren (Baecher-Allan et al., 2018).

1.3. Therapie

Als autoimmune, chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems ist MS nicht heilbar (Schmidt et al., 2012). Neurologen steht ein dreistufiges Therapiemodell zur Verfügung: 1. die akute Schubtherapie, also die kurzzeitige Behandlung des akuten Krankheitsschubes (z. B. Kortison-Stoßtherapie oder Plasmapherese), 2. die verlaufsmodifizierende Therapie, die darauf abzielt, die Anzahl und Schwere der Entzündungsschübe zu reduzieren und 3. die symptomatische Therapie zur Behandlung von verschiedenartigen Symptomen durch Hinzunahme von weiteren Medikamenten zur Behandlung von Symptomen wie Blasenstörungen oder Depression oder von therapeutischen Maßnahmen, wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie oder Psychotherapie (DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (08/2012) - Online-Version, 2014).

Verlaufsmodifizierende Therapien mit immunmodulatorischen Medikamenten (Immuntherapien) kommen vorwiegend bei Patienten mit schubförmigem Verlauf zum Einsatz. Vereinzelt

sind Präparate für die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform mit überlagerten Schüben und der primär progredienten Verlaufsform der MS mit kernspintomographischen Zeichen der Entzündungsaktivität zugelassen (Berthele & Hemmer, 2021). Dabei beruhen Immuntherapien auf unterschiedlichen Prinzipien: Immunmodulation, Immunsuppression sowie Immunkonstitution (Inojosa & Ziemssen, 2024)⁵ und variieren in ihrer Verabreichungsform, Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie in möglichen Nebenwirkungen (Berthele & Hemmer, 2021; Hemmer B., 2021). Obwohl bisher noch kein Nachweis über einen Langzeitnutzen der Immuntherapien belegt werden konnte, weisen Studienergebnisse aus Registerdaten darauf hin, dass eine frühe Behandlung das Risiko für eine Progression reduziert (Brown et al., 2019; He et al., 2020). Aufgrund dessen hat eine frühzeitige Diagnose für die gezielte Therapieplanung eine zentrale Bedeutung (Thompson et al., 2017). Die Auswahl einer verlaufsmodifizierenden Therapie basiert auf der individuellen Situation der Patienten, einschließlich Krankheitsaktivität, Krankheitsschwere, Sicherheit und Risiko der Therapie sowie Alter, Geschlecht und Lebenssituation. Dies bedarf einer umfassenden Analyse der aktuellen Situation und Prognose des Patienten (Wiendl et al., 2021). Erstmals haben auch Patientenvertreter an der Überarbeitung der konsensbasierten Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der MS mitgearbeitet, wodurch die Patientenperspektive stärker berücksichtigt wird. Diese aktualisierte Leitlinie, veröffentlicht am 10.05.2021, enthält konkrete Angaben zur Angemessenheit verlaufsmodifizierender Immuntherapien im individuellen Fall (Berthele & Hemmer, 2021).

Je nach individueller Symptomatik kann die symptomatische Therapie unterstützend eingesetzt werden. Im Mittelpunkt der symptomatischen Therapien steht die Stabilisierung der funktionellen Einschränkungen und die Linderung von Begleitsymptomen wie z. B. Mobilitätsstörungen oder Depressionen (siehe Kapitel 1.4, Kip, Schönfelder & Bleß, 2016). Im Gegensatz zur verlaufsmodifizierenden Therapie beeinflusst die symptomatische Therapie nicht den Verlauf der Erkrankung selbst, sondern zielt auf die Aufrechterhaltung und Verbesserung der sozialen Teilhabe und Selbstbestimmung der Patienten und somit der Lebensqualität ab (Berthele & Hemmer, 2021; Kip et al., 2016). Für die symptomatische Therapie werden medikamentöse Verfahren alleine oder in Kombination mit nicht-medikamentösen (rehabilitativen) Maßnahmen eingesetzt (Kip et al., 2016). In den letzten Jahren ist eine große Anzahl von Behandlungsoptionen hinzugekommen. Zu den nicht-medikamentösen Verfahren gehören Maßnahmen wie Lebensstilinterventio-

⁵ Aufgrund des Fokus der vorliegenden Arbeit wird nicht näher auf die unterschiedlichen Prinzipien zu den verlaufsmodifizierenden Therapien eingegangen. Eine ausführliche Darstellung der Immuntherapien kann aus einer aktuellen Publikation entnommen werden: Inojosa, H. und Ziemssen, T. (2024). Current and innovative Approaches to Multiple Sclerosis Therapy. *Fortschritte der Neurol. Psychiatr.* 92, 41–60. <https://doi.org/10.1055/A-2167-1391/ID/R21671391-0021/BIB>.

nen (z. B. Achtsamkeitstraining oder metakognitives Training), Rehabilitationsangebote (Physiotherapie, Ergotherapie und edukative Strategien zur effizienten Nutzung individueller Ressourcen) sowie komplementäre und alternative Therapiemöglichkeiten (z. B. Entspannungstechniken, Homöopathie und Ayurveda) (Baetge et al., 2023; Faraclas, 2023; Fischer et al., 2015; Renner et al., 2023; Tomasi, 2023).

Vor diesem Hintergrund lässt sich festhalten, dass sich die unterschiedlichen Verlaufsformen RRMS, SPMS und PPMS hinsichtlich der Form der Symptomentwicklung und Therapieoptionen unterscheiden (Dobson & Giovannoni, 2019). Dabei zielt die Behandlung mit verlaufsmodifizierenden Therapien darauf ab, die Krankheit so gut wie möglich zu kontrollieren. Gleichzeitig tragen angepasste symptomatische Therapien dazu bei, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten oder zu verbessern (Berthele & Hemmer, 2021; Hempel et al., 2017).

1.4. Klinisches Erscheinungsbild und affektive Symptome

Die Symptome von MS können in Abhängigkeit der Lokalisation der entzündlichen Läsionen im zentralen Nervensystem sehr stark zwischen Individuen variieren und unterschiedliche klinische Ausprägungen annehmen (Baecher-Allan et al., 2018). Als Initialsymptome treten häufig Sehstörungen mit einer Minderung der Sehschärfe, Nebelsehen als Folge einer Entzündung der Sehnerven (Optikusneuritis) oder motorische Störungen wie Lähmungen auf. Ebenso häufig treten Parästhesien auf. Hierbei handelt es sich um Sensibilitätsstörungen der Haut, die meist in Form von Kribbeln, (schmerzhaften) Missempfindungen oder einem Taubheitsgefühl erscheinen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln sich häufig spastische Lähmungserscheinungen, die vor allem die Beine betreffen, aber auch zu Einschränkungen beim Greifen führen können, ebenso wie Darm- und Blasenstörungen, Doppelbilder und Veränderungen im Sprachrhythmus (Dysarthrie) sowie Schluckstörungen (Dysphagie). Daneben können zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung weitere Beschwerden wie Erschöpfungssymptome (Fatigue), Schwindel, sexuelle Funktionsstörungen, kognitive Störungen in Form von Einschränkungen in der Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und Konzentration sowie affektive Störungen auftreten (Schmidt et al., 2012; Wiendl et al., 2021).

Der Schweregrad der Behinderung, der durch die neurologischen Symptome bedingt ist, wird über die „Expanded Disability Status Scale (EDSS)“ erfasst (Kurtzke, 1983). Die Einschränkungen der funktionellen Systeme (wie z. B. Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen und zerebrale Funktionen) werden aufsteigend in einer Einstufung von 0 (normale neurologische Untersuchung in allen funktionellen Systemen) bis 10 (Tod infolge von MS) durch das betreuende therapeutische oder ärztliche Personal

kategorisiert. Auf einer Skala werden die verschiedenen Funktionen des zentralen Nervensystems (funktionelle Systeme) bewertet. Eine normale Funktion wird mit dem Grad 0, eine maximale Behinderung bzw. ein völliger Funktionsverlust innerhalb eines Funktionssystems mit dem Grad 6 oder höher beurteilt. Die ermittelten Punktwerte der jeweiligen Funktionssysteme werden zusammen mit einer Bewertung für Mobilität und Einschränkungen im täglichen Leben kombiniert und schließlich werden beide Aspekte einem Punktwert auf der EDSS-Skala zugeordnet (Kurtzke, 1970, 1983). Obwohl bereits im 19. Jahrhundert pathologische Stimmungsausbrüche bei Personen mit MS beschrieben wurden (Charcot, 1881) und ein nennenswerter Anteil der Patienten neben den aufgeführten neurologischen Symptomen auch unter Fatigue, kognitiven und affektiven Beschwerden leidet (Flachenecker et al., 2017; Leonavičius & Adomaitienė, 2012; Marrie, Reingold, et al., 2015; Penner, 2017), werden diese meist unter dem tendenziell verharmlosenden Begriff ‚Soft Signs‘ der MS zusammengefasst (Penner, 2016) und nicht bei der Erfassung des Schweregrades der Behinderung berücksichtigt (Kurtzke, 1983). Darüber hinaus berichten Patienten mit leichter und mittlerer Behinderung häufiger von ausgeprägten Problemen mit Angstzuständen und Depressionen als von schwerwiegenden Mobilitätsproblemen und erleben diese Symptome als sehr belastend, wodurch die wahrgenommene Lebensqualität sinkt (Arnett & Strober, 2011; Flachenecker et al., 2017; Leonavičius & Adomaitienė, 2012).

Allgemein werden Beeinträchtigungen des emotionalen Zustands, der Stimmung und im Gefühlsleben als affektive Symptome oder Störungen bezeichnet (American Psychiatric Association, 2013). Psychischen Belastungen können generell von kurzer Dauer oder längerer Persistenz sein und unterschiedliche Schweregrade aufweisen (Erlangen et al., 2020; Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, 2022). Diese Störungen beeinflussen die Selbstwahrnehmung und das Verhalten und haben Auswirkungen auf zwischenmenschliche Beziehungen (Erlangen et al., 2020; Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, 2022). Die genannten Aspekte bilden die Grundlage für das Verständnis und die Definition von affektiven und mentalen Symptomen bei Patienten mit MS, die im nachfolgenden Text verwendet wird.

Zum allgemeinen Verständnis psychischer Veränderungen im Verlauf der MS gilt es zu beachten, dass eine klare Abgrenzung der Symptome eher die Ausnahme darstellt und eine Multikausalität angenommen werden kann (Schmidt et al., 2012). Darüber hinaus ist bisher bekannt, dass affektive Symptome unabhängig vom Schweregrad und Krankheitsverlauf der MS auftreten (Margoni, Preziosa, Rocca & Filippi, 2023; Marrie, Reingold, et al., 2015). Die Lebenszeitprävalenz affektiver Störungen wie Major Depression oder Angststörungen kann bei Patienten mit MS um bis zu 50 Prozent betragen (Chwastiak et al., 2002; Domschke, Kapfhammer & Deckert,

2016; Fromont et al., 2013; Marrie, Fisk, et al., 2015; Marrie, Reingold, et al., 2015) und ist somit weitaus höher als in der Allgemeinbevölkerung, in der sie bei 15 bis 20 Prozent liegt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. - Basisdaten: Psychische Erkrankungen, 2023; Jacobi et al., 2014; Marrie et al., 2013). Auch weitere Symptomausprägungen wie bipolare Störungen, pathologische Euphorie sowie ‚pseudobulbäre Affektstörungen‘⁶ werden im Zusammenhang mit affektiven Einschränkungen bei Patienten mit MS aufgeführt, sind jedoch bislang weniger erforscht (Iacovides & Andreoulakis, 2011; Marrie et al., 2009; Marrie, Reingold, et al., 2015). Eine Übersicht der zentralen Forschungserkenntnisse für diesen Bereich kann aus der Originalpublikation zur ersten Studie entnommen werden und wird daher an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt (Kapitel 6, Studie 1, Filser, Buchner, Fink, Gold & Penner, 2022).

Auf der Basis weiterer Forschungserkenntnisse fassen internationale Fachgesellschaften für MS grundlegend fünf mögliche Ursachen für psychische Belastungen bei Personen mit MS zusammen (Schmidt et al., 2012; Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, 2022). Zunächst können sich psychische Störungen bei Patienten bereits vor der Erkrankung mit MS manifestiert haben (1) oder die psychiatrische Erkrankung ist unabhängig von der MS entstanden (2). Zusätzlich können Stimmungsstörungen durch medikamentöse Behandlungen als Nebenwirkung auftreten (3). Im Hinblick auf eine Erkrankung mit MS werden affektive Symptome auch als Reaktion auf die Diagnose, in Form einer sogenannten Anpassungsstörung (4) oder als krankheitsassoziierte Folge hirnerkranklicher Veränderung diskutiert (5).

Jedoch liegen zur Entstehung von affektiven Symptomen als Reaktion auf die Diagnose mit MS in Form einer Anpassungsstörung bisher kaum wissenschaftliche Untersuchungen vor (Schmidt et al., 2012; Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, 2022). Studienerkenntnisse bestätigen hingegen den Einfluss medikamentöser Behandlung auf die Entstehung affektiver Symptome wie depressiver Episoden (Longinetti et al., 2022), manischer und hypomanischer Zustände oder Psychosen (Morrow, Barr, Rosehart & Ulch, 2015; Murphy et al., 2017; Silveira, Guedes, Maia, Curral & Coelho, 2019). Allen voran wird in der Literatur die Annahme unterstützt, dass affektive Symptome im Rahmen einer MS-Erkrankung als krankheitsassoziierte Folge hirnerkranklicher Veränderung entstehen (Benros et al., 2013; Binzer, McKay, Brenner, Hillert & Manouchehrinia, 2019; Erlangsen et al., 2020; Song et al., 2018). Auch in der klinischen Diagnostik nach ICD-10/ICD-11 (International Classification of Diseases, 10th revision/11th) oder

⁶ Eine Pseudobulbäre Affektstörung ist gekennzeichnet durch spontane, unwillkürliche und unkontrollierbare Ausbrüche von inhaltlich unangemessenem Lachen oder Weinen, die nicht mit den zugrunde liegenden Gefühlen der Person übereinstimmen oder nicht mit externen Auslösern in Einklang gebracht werden können (Iacovides & Andreoulakis, 2011).

DSM-IV/DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth/fifth edition) bei progredient verlaufenden Krankheitsbildern wie der MS, die mit einer Störung des zentralen Nervensystems einhergehen, wird das Auftreten der psychischen Symptomatik als psychoorganisch qualifiziert und somit als krankheitsassoziierte Folge betrachtet (American Psychiatric Association, 1994, 2013; Falkai & Wittchen, 2015).

Bereits seit dem 19. Jahrhundert wird die Bedeutung des Gehirns für das menschliche Erleben und Verhalten unterstrichen und psychische Störungen werden in direkten Zusammenhang mit Hirnläsionen gebracht (Broca, 1861). Über die Weiterentwicklung des Konzepts eines neuronalen Netzwerkes wurde die Beteiligung neuronaler Strukturen an der Realisierung kognitiver, motivationaler und emotionaler Prozesse durch parallele oder sequenzielle Aktivität, die komplex miteinander interagieren, erklärt (Acobi et al., 2014; Wittchen & Hoyer, 2011). Wie bereits im Abschnitt 1.1 allgemein skizziert, können Schädigungen dieses dynamischen Systems durch Hirnläsionen wie bei der MS zu Störungen der Prozesse des Netzwerkes führen. Mit Zunahme von Hirnstrukturstörungen kommt es somit zu einem Effizienzverlust und Zusammenbruch des Netzwerkes, einem sogenannten ‚Netzwerkkollaps‘. Damit einhergehend lässt sich ein Anstieg der Symptomausprägung bei den betroffenen Patienten beobachten. Neben neurologischen Symptomen beschäftigen sich Studien in diesem Bereich vor allem mit kognitiven Defiziten als Konsequenz der Beeinträchtigung dieses neuronalen Netzwerkes (Schoonheim et al., 2022; Schoonheim, Meijer & Geurts, 2015).

Vor diesem Hintergrund lässt sich somit auch über die beteiligten Netzwerkstrukturen für kognitive, motivationale und emotionale Prozesse das Auftreten von affektiven Symptomen und Störungen teilweise erklären (American Psychiatric Association, 2013; Schoonheim et al., 2022), wobei die Ätiologie und Pathogenese von affektiven Komorbiditäten oder Symptomen bei Patienten mit MS noch nicht ausreichend erforscht sind (Murphy et al., 2017) (siehe Abbildung 1, Vergleich, Schoonheim et al., 2022, 2015).

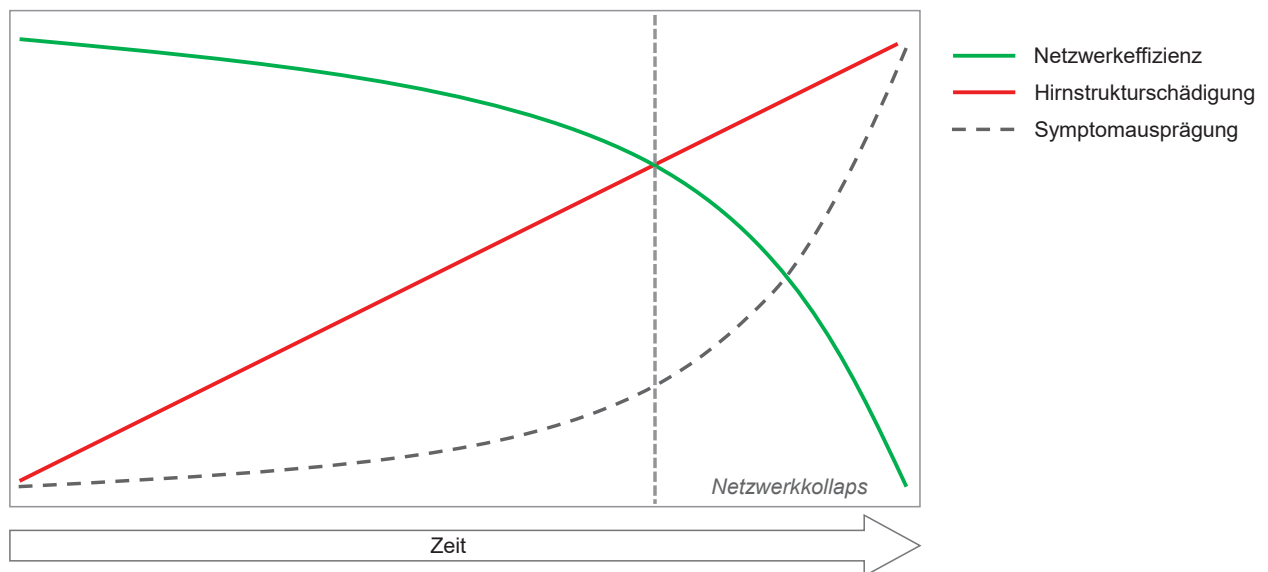


Abbildung 1: Systematik zur Hypothese des Netzwerkkollaps bei MS.

Anmerkungen: Die Abbildung ist eine adaptierte Version der Abbildung aus dem Artikel von Schoonheim et al., 2015, Abbildung 1. Seite 3.

Basierend auf dem ‚biopsychosozialen Modell‘⁷ können neben hirnorganischen Veränderungen mehrere Faktoren die Entstehung von affektiven Symptomen vermitteln, darunter der sozioökonomische Status, das Alter, das Geschlecht und die Region des Wohnsitzes (Engel, 1977). Somit können psychische Erkrankungen auch unabhängig von der MS vorliegen (Schmidt et al., 2012; Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, 2022). Jedoch ist das jährliche Prävalenzrisiko für affektive Symptome bei Patienten mit MS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant höher, auch wenn psychosoziale Faktoren statistisch kontrolliert werden (siehe Kapitel 1.1, Margoni et al., 2023; Marrie et al., 2017; Marrie, Reingold, et al., 2015).

Obwohl Ätiologie und Pathogenese von affektiven Störungen bei Menschen mit MS noch nicht ausreichend geklärt sind, gibt es klare Hinweise darauf, dass affektive Symptome einen erheblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Patienten haben können (Feinstein, Magalhaes, Richard, Audet & Moore, 2014; Marrie, Patten, et al., 2018). Studienergebnisse belegen, dass affektive Symptome die Fähigkeit zur Bewältigung der Behinderungen durch die MS, die sogenannten Copingstrategien (Brown et al., 2009; Feinstein et al., 2014; Kehler & Hadjistavropoulos, 2009; Marrie, Patten, et al., 2018), die kognitiven Funktionsfähigkeiten

⁷ Das biopsychosoziale Modell ist ein Krankheitsmodell, mit dessen Hilfe die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Krankheit unter der Berücksichtigung von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren erklärt werden soll. Das Modell wurde von dem amerikanischen Medizinteoretiker George Libman Engels im Jahr 1977 entwickelt und wird als Erklärungsansatz bei chronischen Erkrankungen und in der Psychologie angewendet (Engel, 1977).

ten (Diamond, Johnson, Kaufman & Graves, 2008; Feinstein, 2006; Goretti et al., 2014), die Therapieadhärenz (Chwastiak & Ehde, 2007) und die Erwerbstätigkeit (Honarmand, Akbar, Kou & Feinstein, 2011) negativ beeinflussen können. In der Konsequenz dieser Zusammenhänge und des vermehrt jungen Erkrankungsalters bei MS werden hohe indirekte Gesundheitskosten verursacht. Der größte Anteil dieser Kosten wurde auf die Erwerbsminderung bzw. Frühverrentung der Betroffenen zurückgeführt. So zeigte eine Analyse von Abrechnungsdaten gesetzlich krankensversicherter Patienten in Deutschland, dass die Hälfte der Patienten mit einer MS-Erkrankung eine Erwerbsminderungsrente erhält, im Vergleich zu rund 3 Prozent in der Gesamtbevölkerung. Diese indirekten Kosten wurden jährlich auf 16.911 bis 19.384 Euro pro Patient geschätzt (Zimmermann, Schönfelder & Kip, 2016).

In diesem Zusammenhang wird in der Literatur darauf verwiesen, dass affektive Symptome so früh wie möglich erfasst und behandelt werden sollen (Disanto et al., 2018; Roy et al., 2018). Hierfür lassen sich zwar Empfehlungen zur routinemäßigen Überprüfung des neuropsychologischen Status bei Patienten mit MS finden (Fragoso et al., 2014; Minden et al., 2014; Thielscher, Thielscher & Kostev, 2013). Dennoch weisen Studien darauf hin, dass affektive Symptome in der klinischen Standardversorgung von Patienten mit MS immer noch unterdiagnostiziert sind und daher oft unbehandelt bleiben (Marrie et al., 2009; Marrie, Patten, et al., 2018). Somit besteht bei einer MS-Erkrankung insbesondere im Bereich der Therapie- und Interventionsoptionen ein hoher Bedarf an sensitiven Erfassungsmethoden für affektive Symptome (Fischer et al., 2015; Terrill, Hartoonian, Beier, Salem & Alschuler, 2014; Watson, Ford, Worthington & Lincoln, 2014), um die Auswirkungen der Erkrankung oder der Therapie auf das Leben der Patienten besser zu verstehen (Schäffler et al., 2013). Ein standardisiertes und klares diagnostisches Verfahren für die Erfassung fehlt jedoch bislang (Boeschoten et al., 2017; Marrie et al., 2009).

2. Ziele, Aufbau und Vorgehen

Vor diesem Hintergrund knüpft die vorliegende Arbeit am Bedarf an einem klaren diagnostischem Vorgehen zur Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen bei Patienten mit MS an und soll einen Beitrag zur Identifikation und Diagnostik dieser Beschwerden leisten (Ethikvotum, Studiennr: 5531R, Registrierungs-ID: 2016055083). Hierfür wurden insgesamt drei Studien durchgeführt. Ein Überblick zum Studienaufbau und -ablauf kann Abbildung 2 entnommen werden.

Im Rahmen der ersten Studie wurden die bisherigen Kenntnisse der Manifestation von affektiven Symptomen und die verfügbaren Diagnostikinstrumente bei Patienten mit MS in einer narrativen Literaturübersicht zusammengetragen (Studie 1, Filser et al., 2022). Studien in den Bereichen Depression, Angstzustände, Bipolare Störung, pathologische Euphorie und pseudobulbärer Affekt (auch genannt Affektlabilität oder pathologisches Lachen und Weinen) bildeten die Grundlage. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen diesen Symptomen bzw. Störungen und der Lebensqualität sowie den verfügbaren Diagnostikinstrumenten diskutiert. Diese Themenbereiche wurden durch die verfügbaren wissenschaftlichen Artikel und deren Schwerpunkte induktiv festgelegt (Bottom-up-Methode). Die Literaturrecherche beschränkte sich auf Studien, die zwischen 2009 und 2021 veröffentlicht wurden. Selektiv wurden zudem einige Studien aus früheren Jahren miteinbezogen, wenn diese grundlegende Erkenntnisse zu den untersuchten Bereichen hervorbrachten. Fallberichte wurden nicht berücksichtigt. Es wurden insgesamt 65 Artikel eingeschlossen.

Darauf aufbauend zielte die zweite Studie darauf ab, einen neuen Fragebogen zur systematischen Erfassung von affektiven und mentalen Beschwerden zu entwickeln und die Testgüte statistisch zu überprüfen (Studie 2, Filser et al., 2021). Auf Basis der Ergebnisse der Literaturübersicht und der Evaluation bereits vorhandener Fragebögen wurden drei relevante Bereiche zur Erfassung krankheitsbezogener Symptome hinsichtlich der mentalen Gesundheit der Patienten herausgearbeitet: 1. Soziale und emotionale Gesundheitsprobleme, 2. Angst und 3. Depression. Diese Schwerpunkte wurden in der Fragebogenkonstruktion als einzelne Skalen entwickelt. Zur Operationalisierung der Fragebogenitems diente neben einer Experten- und Patienteneinschätzung ein etablierter und validierter Fragebogen zur Erfassung von Angststörungen und Depression, die „Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)“ (Honarmand & Feinstein, 2009; Litster et al., 2016), als Orientierung für die beiden Skalen Angst und Depression. Mögliche Beschwerden, die nicht im Zusammenhang mit Angststörungen oder depressiven Symptomen stan-

den, wurden in der dritten Skala für soziale und emotionale Gesundheitsprobleme zusammengefasst. Daraus ergab sich eine Itemsammlung von 71 Items. Das festgelegte Akronym „MeSyMS“ steht für „Mentale Symptome bei MS (englisch: mental symptoms in MS)“ und soll mit dieser übergeordneten Bezeichnung auf die Vielfältigkeit der im Fragebogen berücksichtigten Symptome hinweisen.

Im Anschluss an die Konzeption des Fragebogens fand eine Bewertung durch 7 Experten aus der klinischen Praxis (Neurologen, Neuropsychologen, Psychiater und Psychotherapeuten) mit einschlägiger Expertise statt. In diesem Schritt sollte durch die Experten beurteilt werden, welche Symptome mit den formulierten Items erfasst werden, ob diese relevant für die Beschwerden der Patienten mit MS sind und welche Items gestrichen werden können. Vorschläge zur Anpassung von Formulierungen wurden hierbei ebenfalls abgefragt. Auf Basis dieser Einschätzungen wurden die Formulierungen der Items angepasst und die Itemsammlung wurde auf insgesamt 55 Items gekürzt. Die Antwortkategorien „trifft nicht zu“, „trifft selten zu“, „trifft gelegentlich zu“ und „trifft meistens zu“ wurden gemäß dem Standard der Fragebogenkonstruktion und unter Berücksichtigung möglicher Antworttendenzen ausgewählt (Vergleich, Kapitel 4.4, Moosbrugger & Kelava, 2012). Im nächsten Schritt wurde die überarbeitete Itemsammlung in Einzelgesprächen mit 14 freiwilligen Patienten erneut auf Verständlichkeit und Relevanz aus der Patientenperspektive beurteilt. Die Patienten befanden sich zum Befragungszeitpunkt in einer Altersspanne von 22 bis 51 Jahren. Nach der Beurteilung der Patienten wurde die Formulierung der Items erneut überarbeitet und nochmals um ein Item gekürzt, sodass die finale Itemsammlung mit 54 Fragen in ein patientengerechtes Fragebogenlayout überführt wurde und in dieser Version die Grundlage der teststatistischen Überprüfung darstellte.

Die Evaluation des neu konzipierten Fragebogens und der Items in der zweiten Studie basierte auf einer Stichprobe von 314 Patienten mit MS und 100 gesunden Kontrollpersonen. Durch die paarweise Zuordnung (statistisches Matching) der gesunden Kontrollpersonen zum Alter und Geschlecht der Patienten mit MS wurde für die Subanalysen der Gruppenvergleiche die Verteilung von Alter und Geschlecht kontrolliert. Zur Überprüfung der psychometrischen Qualität wurden verschiedene Testgüteanalysen im Hinblick auf Reliabilität, Validität und Testgenauigkeit des Fragebogens durchgeführt. Aus den Ergebnissen der teststatistischen Überprüfung ergab sich ein valider Fragebogen mit 33 Items. Diese Version des Fragebogens kann im Anhang des veröffentlichten Fachartikels zur zweiten Studie von Seite 8 bis 10 eingesehen werden (siehe Kapitel 6).

Das Ziel der dritten Studie war es, den entwickelten MeSyMS-Fragebogen über den Vergleich mit dem HADS-Fragebogen hinsichtlich verschiedener Testgütekriterien (Reliabilität und Validität) zu überprüfen. Eine zusätzliche Evaluation der Auskunft von Bezugspersonen bzw. Angehörigen diente als Validierung der Patientenauskunft (Studie 3, Filser et al., 2023). Hierfür wurde mithilfe einer Informanten-Version des MeSyMS-Fragebogens zur Erfassung der Perspektive einer nahestehenden Person zur mentalen Situation des Betroffenen die Übereinstimmung zwischen der Auskunft des Patienten und der Bezugspersonen durch Korrelations- und Differentialanalysen überprüft. Die Ergebnisse basieren auf einer Stichprobe mit 196 Patienten mit MS. Zusätzlich flossen für 75 der Patienten die Daten der Informanten-Version des Fragebogens mit in die Analysen ein. Bei der Informanten-Version des Fragebogens wurden die Bezugspersonen bzw. Angehörigen der Patienten gebeten, die gleichen Items wie in der Patientenversion des Fragebogens in Bezug auf die erkrankte Person als Fremdbeurteilung zu beantworten. Zusätzlich wurde in dieser Studie eine Substichprobe von 80 Kontrollpersonen für die Durchführung von Vergleichsanalysen berücksichtigt. Hierfür wurde ebenfalls der Einfluss von Alter und Geschlecht durch die paarweise Zuordnung der gesunden Kontrollpersonen zu den Patienten mit MS kontrolliert.

Studienaufbau und -ablauf

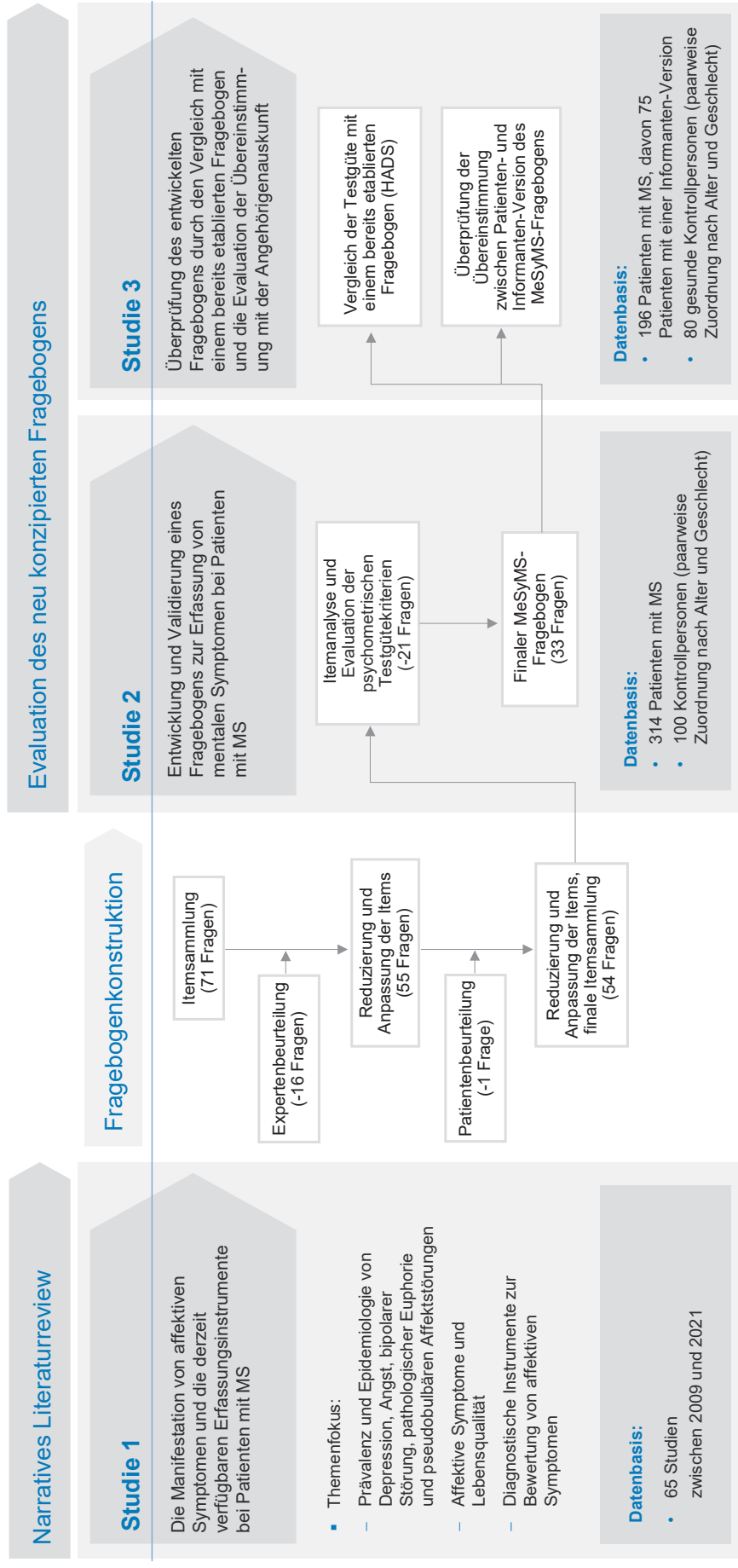


Abbildung 2: Systematik zum Aufbau und Vorgehen der wissenschaftlichen Arbeit.

Anmerkungen: MS = Multiple Sklerose; MeSyMS = Mentale Symptome bei MS; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale.

3. Synthese und Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Zusammenfassend bestätigen die Erkenntnisse der ersten Studie zur narrativen Literaturübersicht, dass Patienten mit MS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko haben, an affektiven Symptomen zu leiden. Insbesondere Depressionen und Angstsymptome treten bei bis zu 50 Prozent der Patienten mit MS auf und liegen damit deutlich über dem Durchschnitt in der Allgemeinbevölkerung. Zur Symptomatik und Pathologie anderer affektiver Symptome wie bipolarer Störungen, pathologischer Euphorie und pseudobulbärer Affektstörungen ist bisher wenig bekannt. Jedoch weisen bisherige Ergebnisse darauf hin, dass mentale und affektive Beschwerden bei MS vielfältig sein können und einen maßgeblichen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten haben. Aufgrund dessen lässt sich festhalten, dass für die Bewertung der mentalen Gesundheit ein breiteres Spektrum der affektiven Symptome im Zusammenhang mit sozialen und emotionalen Belastungen der Patienten relevant ist. Dementsprechend wurden in der Literatur zwar Empfehlungen für routinemäßige Screenings zur Diagnose affektiver Störungen gefunden, ein standardisiertes diagnostisches Verfahren fehlt jedoch bislang. Darüber hinaus wird aus der ersten Studie deutlich, dass die verwendeten Erfassungsmethoden ursprünglich nicht für den Einsatz bei MS entwickelt, sondern im Nachhinein für die Anwendung bei Patienten mit MS validiert wurden. Obwohl die Literaturübersicht ergab, dass sich die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Beurteilung von Symptomen von Depressionen und Angstzuständen bei MS zu einem weit verbreiteten Screening-Instrument entwickelt hat, zeigten im Vergleich der Screeningverfahren die evaluierten Studienergebnisse keine klare Überlegenheit eines Instruments. Studien zu Gütekriterien der Instrumente zeigten vergleichbare Werte und eine geringe Genauigkeit bei der Identifikation von subsyndromalen Beschwerden, deren Ausprägung zwar unterhalb der Diagnosekriterien liegen, aber dennoch einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben können (Filser et al., 2022).

Darauf aufbauend wurde im Rahmen der zweiten Studie ein Fragebogen zur Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen bei MS (MeSyMS) entwickelt und überprüft. Aufgrund der Vielfältigkeit von affektiven und mentalen Symptomen, die neben Angst und Depression bei MS relevant für die mentale Gesundheit sein können, wurde in der Fragebogenkonstruktion erstmalig eine dritte Skala zur Erfassung von sozialen und emotionalen Gesundheitsproblemen, die über Angst und Depression hinausgehen, berücksichtigt. Dabei bestätigten die Ergebnisse der zweiten Studie, dass die untersuchten Personen mit MS, im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden, in den drei erfassten Bereichen Depression, Angst sowie soziale und emotionale Gesund-

heitsprobleme deutliche Beschwerden aufwiesen. Der höchste Skalenwert und die damit verbundenen Beschwerden ergaben sich aus der Skala für soziale und emotionale Gesundheitsprobleme. Auch teststatistisch zeigte diese Skala im Vergleich zu den Skalen für Angst und Depression die höchste statistische Genauigkeit und differenzierte zuverlässig zwischen Patienten und Kontrollpersonen (unter der Kontrolle von Alter und Geschlecht). Im Hinblick auf die Beurteilung der Gesamtergebnisse erwies sich der neu konzipierte MeSyMS-Fragebogen als valides und reliables Instrument zur systematischen Erfassung der affektiven und mentalen Symptome der untersuchten Patienten (Filser et al., 2021).

Daran anknüpfend zeigte die Überprüfung des MeSyMS-Fragebogens mit dem bereits etablierten HADS-Fragebogen in der dritten Studie für beide Erfassungsinstrumente gute und vergleichbare psychometrische Eigenschaften. Im Vergleich zur Angst- bzw. Depressionssymptomatik zeigten die Patienten mit MS auch im Vergleich zum HADS-Fragebogen erneut die höchsten Skalenwerte und somit die meisten Beschwerden im Bereich der sozialen und emotionalen Gesundheit. Obwohl die Angstskalen beider Fragebögen höhere Werte als die Skalen für Depression aufwiesen und damit auf eine höhere Belastung der Patienten in diesem Bereich hinweisen, differenzierte statistisch gesehen die Skala für Depression des HADS-Fragebogens am besten zwischen den Patienten mit MS und gesunden Kontrollpersonen. Die zusätzliche Validierung der Patientenantworten durch die Evaluation der Angehörigenauskunft ergab eine gute Übereinstimmung zwischen den Antworten der Betroffenen und der Einschätzung der Bezugspersonen im MeSyMS-Fragebogen. Die stärkste Übereinstimmung konnte für die Skala des MeSyMS-Fragebogens zur Erfassung von sozialen und emotionalen Gesundheitsproblemen festgestellt werden (Filser et al., 2023).

Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse sowie detaillierte Informationen zum statistischen Vorgehen und den verwendeten Analyseverfahren bzw. Kennwerten können aus den erstellten Fachartikeln der drei durchgeführten Studien im Anhang, Kapitel 6, entnommen werden.

4. Gesamtdiskussion

Im Hinblick auf das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Beitrag zur Erfassung und Diagnostik von affektiven und mentalen Symptomen bei Patienten mit MS zu leisten, sollen zunächst die Ergebnisse der durchgeführten Studien im Kontext der einschlägigen Literatur diskutiert werden.

Hierfür werden im Folgenden auf der Grundlage der ersten Studie zunächst der Bedarf und die Notwendigkeit für die Identifikation dieser Beschwerden anhand der Prävalenz, Inzidenz und Symptomausprägung von affektiven Symptomen eruiert (Kapitel 4.1.1). Anschließend wird der Zusammenhang dieser Symptome mit dem Leidensdruck und der Lebensqualität der betroffenen Patienten betrachtet (Kapitel 4.1.2). Darauf aufbauend werden die Erkenntnisse der drei durchgeführten Studien zum bisherigen diagnostischen Vorgehen, dem Einsatz von Selbstbeurteilungsinstrumenten (Kapitel 4.2.1) und dem Einsatz des entwickelten MeSyMS-Fragebogens zur systematischen Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen bei MS (Kapitel 4.2.2) differenziert betrachtet. Abschließend werden die Schlussfolgerungen der wissenschaftlichen Arbeit im Hinblick auf mögliche Implikationen für die direkte Patientenversorgung in der klinischen Praxis diskutiert (Kapitel 4.3) und es wird auf Limitationen der durchgeführten Studien und weiterführende Fragestellung eingegangen (Kapitel 4.4).

4.1. Ausprägung von affektiven und mentalen Symptomen bei MS

Während sich ein Großteil der Forschung auf Depressionen und Angstzustände konzentriert, gibt es für andere affektive und mentale Symptome – wie bipolare Störungen, pathologische Euphorie und den pseudobulbären Affekt – weniger Studien, die aussagekräftige Erkenntnisse hervorgebracht haben (Filser et al., 2022).

4.1.1. Inzidenz, Prävalenz und Symptomausprägung

Die erste Studie zur Literaturübersicht bezüglich der Manifestation von affektiven Symptomen bei MS zeigte über die Evaluation der einbezogenen Inzidenz- und Prävalenzraten, dass Patienten mit MS für die Entwicklung einer schweren Depression eine Lebenszeitprävalenz von bis zu 50 Prozent aufweisen (Vergleich, Salter et al., 2017). Die Prävalenz für Angststörungen wie generalisierte Angst, soziale Angst und Agoraphobie ist bei Patienten mit MS ähnlich hoch und kann bis zu 44,5 Prozent betragen (Askari et al., 2014; Boeschoten et al., 2017; Goretti et al., 2014; Leonavičius & Adomaitienė, 2013; Wood et al., 2012). Selbstauskünfte zeigen sogar noch höhere Raten (Vergleich, Filser et al., 2022; Jones et al., 2012). Die Lebenszeitprävalenz von bipolaren Störungen bei Patienten mit MS ist etwas geringer, jedoch fast doppelt so hoch als

in der Allgemeinbevölkerung (Marrie et al., 2013; Marrie, Reingold, et al., 2015). Die pseudobulbäre Affektstörung und die pathologische Euphorie treten jeweils bei etwa 10 Prozent der Menschen mit MS auf (Charcot, 1881; Duncan, Malcolm-Smith, Ameen & Solms, 2015; Haussleiter, Brüne & Juckel, 2009; Iacovides & Andreoulakis, 2011). Außerdem wird darauf hingewiesen, dass sich affektive Symptome zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs entwickeln können (Disanto et al., 2018; Roy et al., 2018; Wijnands et al., 2019). Aufgrund dieser Erkenntnisse konnte die erste Studie bestätigen, dass trotz der großen Bandbreite von Prävalenz- und Inzidenzraten viele Patienten mit MS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (auch unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht) ein erhöhtes Risiko für affektive Beschwerden aufweisen (Kessler & Bromet, 2013; Marrie et al., 2009; Marrie, Fisk, et al., 2015). Dabei zeigte sich, dass ein bedeutsamer Anteil dieser Patienten nicht nur unter Ängsten und Depressionen leidet, sondern auch von anderen vielfältigen, affektiven und mentalen Problemen betroffen ist (Marrie et al., 2018b; Sparaco et al., 2019). Dies wurde auch im Austausch mit den befragten Patienten zur Fragebogenkonstruktion bestätigt. Neben depressiven und ängstlichen Symptomen wurden von den Patienten Probleme in der sozialen und emotionalen Funktionsfähigkeit als sehr belastend beurteilt (Filser et al., 2022). Die Ergebnisse der empirischen Analysen in der zweiten und dritten Studie zeigten ebenfalls, dass die Symptome vielfältig sein können und sich deutlich von denen gesunder Kontrollpersonen unterscheiden. Die durchgeführten Studien zeigten vor allem eine starke Ausprägung der Einschränkungen in der sozialen und emotionalen Funktionsfähigkeit der Patienten. Zusätzlich unterstützt die Berücksichtigung von Alter und Geschlecht in den analysierten Stichproben die Annahme, dass die festgestellten Unterschiede nicht auf demografische Unterschiede zurückzuführen sind (Filser et al., 2021, 2022).

Aufgrund dessen kann aus den durchgeführten Studien sowohl literaturbasiert als auch über die empirischen Ergebnisse geschlossen werden, dass ein breites Spektrum von affektiven und mentalen Symptomen zur Bewertung der mentalen Gesundheit von Patienten mit MS relevant sein kann (Filser et al., 2021, 2023, 2022).

4.1.2. Leidensdruck und Lebensqualität

Neben den bereits diskutierten Prävalenz- und Inzidenzraten wurde in der Literaturübersicht der ersten Studie der starke Zusammenhang von affektiven und mentalen Symptomen und der Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich (Filser et al., 2022). So zeigten die berücksichtigten Studienerkenntnisse, dass affektive und mentale Beeinträchtigungen, wie Depression, Angst und bipolare Störung, mit einem höheren EDSS-Wert und damit einer stärkeren physischen

Einschränkung verbunden sind (Filser et al., 2023; McKay et al., 2018). Zum Beispiel litten Patienten mit Symptomen einer pathologischen Euphorie mit höherer Wahrscheinlichkeit an einem progressiven Krankheitsverlauf und wiesen bedeutsame hirnstrukturelle Veränderungen auf (Duncan et al., 2015). Neben den physischen Einschränkungen wurden auch Einschränkungen in unterschiedlichen Funktionsbereichen wie bei der kognitiven Leistungsfähigkeit oder im Hinblick auf emotionale und soziale Stabilität als zentrale Faktoren für die Lebensqualität der Patienten genannt (Feinstein et al., 2014; Filser et al., 2022; Flachenecker et al., 2017; Margoni et al., 2023; Penner, 2017).

Einschränkungen als Konsequenz von affektiven Störungen im kognitiven Bereich äußern sich in Form von direkten kognitiven Funktionseinschränkungen wie z. B. einer reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit (Fidao et al., 2021; Goretti et al., 2014; Hanna, Feinstein & Morrow, 2016; Penner, 2017), einer reduzierten Therapieadhärenz (Chwastiak & Ehde, 2007; Tarrants, Oleen-Burkey, Castelli-Haley & Lage, 2011) oder einer unangepassten Krankheitsbewältigung (maladaptive Coping) (Brown et al., 2009; Feinstein et al., 2014; Kehler & Hadjistavropoulos, 2009; Marrie, Patten, et al., 2018; Pust, Randerath, Goetzmann, Weierstall & Schmidt, 2021). Diese Einschränkungen führen nachweislich zu Einschränkungen in der Erwerbstätigkeit (Honarmand et al., 2011; Renner et al., 2020) und zu einer reduzierten Lebensqualität (Kehler & Hadjistavropoulos, 2009; Marrie, Zhang, et al., 2018; Minden et al., 2014; Prakash, Schirda, Valentine, Crotty & Nicholas, 2019; Sparaco, Lavorgna & Bonavita, 2019). Neuere Erkenntnisse geben einen Hinweis darauf, dass sich sogar das Suizidrisiko bei den betroffenen Patienten erhöht (Erlangsen et al., 2020).

In diesem Zusammenhang ließen sich in der Literatur zahlreiche Hinweise finden, dass eine frühzeitige Intervention und Behandlung von affektiven und mentalen Symptomen die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern kann (Berthele & Hemmer, 2021; Butler, Matcham & Chalder, 2016; Feinstein et al., 2014; Marrie, Patten, et al., 2018; Minden et al., 2014; Wiendl et al., 2021).

4.2. Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen

Um eine frühzeitige Intervention und Behandlung von affektiven Symptomen bei MS zu ermöglichen, bildet die Identifikation und Erfassung dieser Beschwerden die Grundlage für eine patientenorientierte Versorgung. Vor diesem Hintergrund ließen sich in der Literatur zwar Empfehlungen für die routinemäßige Überprüfung des neuropsychologischen Status inklusive der Erfassung von affektiven Beschwerden wie Depressionen bei Patienten mit MS finden (Fragoso et al., 2014; Minden et al., 2014; Thielscher et al., 2013), ein standardisiertes Vorgehen fehlte jedoch zu diesem Zeitpunkt (Boeschoten et al., 2017; D'Amico, Haase & Ziemssen, 2019; Khurana, Sharma, Afroz, Callan & Medin, 2017; Marrie et al., 2009). Entsprechend wurde im Rahmen der Literaturübersicht deutlich, dass affektive und mentale Symptome in der Praxis unterdiagnostiziert sind (Filser et al., 2022; Marrie et al., 2009). Insbesondere im therapeutischen Kontext, in dem die Stabilisierung der funktionellen Einschränkungen und die Linderung von Begleitsymptomen im Mittelpunkt steht, wiesen Studien auf den Bedarf an spezifischen, sensitiven und zeitökonomischen Erfassungsmethoden hin (D'Amico et al., 2019; Hemmer B., 2021; Marrie, Patten, et al., 2018; Marrie, Zhang, et al., 2018; Terrill et al., 2014; Watson et al., 2014).

4.2.1. Verfügbare und eingesetzte Diagnostik- und Erfassungsmethoden

Im klinischen Setting steht zur Erstellung der Diagnosen von Depression und Angststörungen nach dem DSM-IV/DSM-5 ein halbstrukturiertes Interview (Structured Clinical Interview for DSM Disorders [SCID]) zur Verfügung (American Psychiatric Association, 2013; Marrie, Zhang, et al., 2018). Im Rahmen unserer klinischen Tätigkeit und der Arbeit an den Forschungsfragen der durchgeführten Studien zeigte sich jedoch, dass diese Methode sehr zeitaufwändig ist und daher in der täglichen Praxis bei der Versorgung von Menschen mit MS selten zum Einsatz kommt. Als Alternative und Ergänzung im diagnostischen Prozess werden daher vermehrt Fragebögen zur Selbstauskunft durch den Patienten, im Englischen sogenannte „Patient-Reported Outcome-Measures (PROMs)“, eingesetzt (Filser et al., 2022; Margoni et al., 2023; Schäffler et al., 2013). Diese können aufgrund zeitökonomischer Aspekte leicht in den klinischen Alltag implementiert werden (Marrie, Zhang, et al., 2018). Dennoch ergaben sich aus der Literatur Einschränkungen beim Einsatz dieser verfügbaren Selbstbeurteilungsinstrumente (Filser et al., 2022).

Zum einen erfassen die eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumente, wie Beck Depression Inventory I und II (BDI I/II) (Hautzinger, Keller & Kühner, 2009), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD) (Patten et al., 2015), Beck Anxiety Inventory (BAI) (Askari et al., 2014),

und die Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale (GAD-7) (Terrill et al., 2014) meist nur einzelne und eindeutig diagnostizierbare affektive Symptome wie Depressionen oder Angststörungen. In diesem Zusammenhang wird deutlich, dass die Vielfältigkeit von affektiven und mentalen Symptomen mit den eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumenten nicht erfasst werden kann.

Zum anderen wurde bei genauerer Betrachtung der Instrumente ersichtlich, dass diese zwar häufig für den Einsatz bei Patienten mit MS validiert, aber nicht speziell für diesen Zweck entwickelt wurden (Filser et al., 2022; Marrie et al., 2009; Marrie, Zhang, et al., 2018; Sparaco et al., 2019). Somit sind die Fragen in der Regel generischer Natur und beinhalten Aspekte, die hinsichtlich der Erkrankung bzw. der Situation von Personen mit MS keine oder eine sehr geringe Relevanz und Spezifität haben (D'Amico et al., 2019; van Munster & Uitdehaag, 2017). Daraus ergibt sich in der Konsequenz, dass die Instrumente zwar eine hohe negative Vorhersagekraft aufweisen und sich mit ihrer Hilfe daher das Vorhandensein einer klinisch definierten Diagnose wie Depression oder Angststörung ausschließen lässt, aber dass diese Instrumente für die Erfassung von weniger ausgeprägten Symptomen aufgrund der geringen diagnostischen Genauigkeit nicht geeignet sind (Hind et al., 2016; Marrie, Zhang, et al., 2018). Dies führt dazu, dass affektive Symptome, die unterhalb der definierten Grenzwerte zur pathologischen Ausprägung liegen, unerkannt bleiben (D'Amico et al., 2019; Filser et al., 2022). Solche sogenannten subsyndromalen affektiven Symptome werden von Patienten häufig spontan berichtet oder von Behandlern wie Ärzten oder Psychologen auf Nachfrage erfasst. Dabei werden verschiedene Methoden angewendet, darunter un- oder halbstrukturierte Interviews, Fragebögen, Checklisten oder Schweregradskalen (Fragoso et al., 2014; Minden et al., 2014; Thielscher et al., 2013). Der HADS-Fragebogen hat sich zur Beurteilung von depressiven und ängstlichen Symptomen als zentrale affektive Beschwerden bei MS zu einem weit verbreiteten Screening-Instrument entwickelt (Filser et al., 2022; Litster et al., 2016). Studien zur teststatistischen Beurteilungen zeigten jedoch, dass die verfügbaren Selbstbeurteilungsinstrumente ähnliche psychometrische Qualitäten aufweisen und hoch miteinander korrelieren, sodass keine klare Überlegenheit eines Instruments gegenüber dem anderen festgestellt werden konnte (D'Amico et al., 2019; Kuspinar & Mayo, 2014; van Munster & Uitdehaag, 2017).

4.2.2. Einsatz und Überprüfung des MeSyMS-Fragebogens

Die vorangegangene Diskussion zu den Einschränkungen der bisher verfügbaren eingesetzten Erfassungs- und Selbstbeurteilungsmethoden verdeutlicht, dass neben Angst und Depression bislang keine weiteren krankheitsbezogenen affektiven Symptome oder Probleme bei

sozialen Interaktionen und Beziehungen in der direkten Patientenversorgung standardmäßig erfasst werden (D'Amico et al., 2019; van Munster & Uitdehaag, 2017), obwohl diese einen Einfluss auf die mentale Gesundheit und Lebensqualität der Patienten haben können (Filser et al., 2022). In diesem Zusammenhang erwies sich der neu konzipierte Fragebogen, MeSyMS, als zuverlässiges Erfassungsinstrument (Filser et al., 2021, 2023). Über die Konzeption von drei für MS charakteristischen Bereichen von affektiven Symptomen zielte dieser darauf ab, die häufigsten krankheitsbezogenen Symptome zu erfassen: Depression, Angst sowie soziale und emotionale Gesundheitsprobleme. Somit wurde mit dem MeSyMS-Fragebogen erstmalig ein breites Spektrum von affektiven Symptomen angesprochen, die über die beiden Bereiche Angst und Depression hinausgehen und im Bereich der sozialen und emotionalen Funktionsfähigkeit liegen (Filser et al., 2021).

Die zentrale Bedeutung dieses zusätzlichen Bereichs konnte die empirische Überprüfung in der zweiten und dritten Studie bestätigen. Zum einen bestätigten die Analysen zur Überprüfung des MeSyMS-Fragebogens die Kriteriumsvalidität zur Erkennung der krankheitsbezogenen Symptome wie Probleme in sozialen Interaktionen und Beziehungen, die über die Skala erfasst werden (Filser et al., 2021). Zum anderen zeigten die untersuchten Patienten unter der Kontrolle von Alter und Geschlecht signifikant höhere Werte auf der Skala zur Messung sozialer und emotionaler Gesundheitsprobleme als die gesunden Kontrollpersonen. Auch im Vergleich zu den Skalen für Angst und Depression wies diese Skala den höchsten Gesamtwert auf und zeigte somit in beiden empirischen Studien die stärkste Ausprägung krankheitsbezogener Symptome (Filser et al., 2021, 2023).

Über den Vergleich des MeSyMS-Fragebogens mit dem bereits etablierten HADS-Fragebogen in der dritten Studie zeigten die Skalen des MeSyMS-Fragebogens über die höheren Skalenwerte eine höhere Belastung der Patienten als der HADS-Fragebogen. In Anbetracht dessen, dass der HADS-Fragebogen nicht für den Einsatz bei Patienten mit MS konzipiert wurde, könnten die Unterschiede zwischen den Angst- und Depressionswerten der beiden Fragebögen auf die modifizierten Antwortoptionen und die krankheitsspezifische Formulierung der Items (Fragen) im MeSyMS-Fragebogen zurückzuführen sein (Filser et al., 2023). Dennoch ergab sich im Einklang mit früheren Studienerkenntnissen, in denen unterschiedliche Skalen zur Erfassung von affektiven Problemen bei Menschen mit MS verglichen wurden (Marrie, Zhang, et al., 2018; Sparaco et al., 2019), dass die psychometrischen Eigenschaften zwischen den beiden Fragebögen (MeSyMS und HADS) vergleichbar waren und keiner der Fragebögen einen bedeutsamen teststatistischen Vorteil aufwies (Filser et al., 2023).

Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse zum Vergleich der beiden Fragebögen zeigte sich, dass eine geringere Split-Half-Reliabilität für die beiden Angstskalen im Vergleich zu den Depressionsskalen und der Skala für soziale und emotionale Gesundheitsprobleme vorlag (Filser et al., 2023). Die Antworten auf diesen Skalen zeigten jedoch deutlich, dass die befragten Patienten unter emotionalen Herausforderungen im Zusammenhang mit Angst litten. Dies äußerte sich vor allem dadurch, dass die Werte in beiden Fragebögen (HADS und MeSyMS) auf den Angstskalen höher waren als auf den Skalen für Depression und sich bedeutsam von den gesunden Kontrollpersonen unterschieden. Dabei wurden über beide Fragebögen hinweg die niedrigsten Skalenwerte und folglich die geringste Symptomatik für Depression beobachtet. Trotz der geringeren Symptomausprägung ergab sich aus den Gruppenanalysen bei der Differenzierung zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen insgesamt ein leicht psychometrischer Vorteil für den HADS-Fragebogen, insbesondere für die Depressionsskala. Ein praktischer Vorteil des HADS-Fragebogens liegt in einer geringeren Anzahl an Items, was zu einer kürzeren Bearbeitungsdauer führt. Aus diesem Vergleich der beiden Fragebögen in der dritten Studie ließ sich schlussfolgern, dass der Mehrwert beim Einsatz des MeSyMS-Fragebogens vor allem darin liegt, dass über die zusätzliche Dimension emotionale und soziale Gesundheitsprobleme in der Beurteilung des mentalen Gesundheitszustandes der Patienten miteinbezogen werden können. Diese Informationen können hinsichtlich des starken Zusammenhangs mit der Lebensqualität der Patienten für die individuelle Therapieentscheidung von zentraler Bedeutung sein und rechtfertigen so die etwas längere Bearbeitungszeit für die Beantwortung der zusätzlichen Items (Filser et al., 2023).

Neben dem inhaltlichen Vorteil spricht in der praktischen Anwendung des MeSyMS-Fragebogens bei vergleichbaren psychometrischen Eigenschaften das Auswerteschema für den Einsatz des MeSyMS-Fragebogens. So wird in der Auswertung der gängigen Fragebögen zur Selbstauskunft keine standardisierte Ausweichstrategie angeboten, um bei einem vertretbaren Prozentsatz von fehlenden Antworten eine valide Bewertung zu erzielen (D'Amico et al., 2019). Dies trifft auch auf den HADS-Fragebogen zu (Herrmann-Lingen, Buss & Snaith, 2011). Im Gegensatz dazu werden bei der Auswertung des MeSyMS-Fragebogens fehlende Werte in Höhe von bis zu 10 Prozent berücksichtigt. Fehlende Antworten werden durch den jeweiligen Skalenmittelwert ersetzt (Mittelwerterersatz). So kann das individuelle Antwortverhalten des Patienten pro Skala in der Gesamtauswertung berücksichtigt und die Selbsteinschätzung des Patienten möglichst genau widerspiegelt werden (auch wenn einzelne Angaben fehlen) (Filser et al., 2021, 2023).

Jedoch wird die Aussagekraft von Selbstauskünften über einen Fragebogen durch Patienten in der Praxis grundlegend kontrovers diskutiert. Die Kritik beim Einsatz von Selbstauskunftsinstrumenten in der Versorgung von Personen mit MS zielt darauf ab, dass den Patienten aufgrund der physischen und kognitiven Einschränkungen, die durch die Erkrankung ausgelöst werden, die Fähigkeit zur Reflexion und Introspektion fehlt und sie somit keine zuverlässigen Informationen über ihren Zustand geben können (Hansen, Wettinger & Keune, 2021). Daher werden in der direkten Patientenversorgung häufig Angehörige bzw. Bezugspersonen zur Ergänzung der Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten befragt (Reitzel, Lynning & Skovgaard, 2022; Weinfurt & Reeve, 2022). Vor diesem Hintergrund wurde in der dritten Studie die Bewertung durch eine Bezugsperson des Patienten im Vergleich zu den selbstberichteten affektiven und mentalen Problemen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Selbstbewertung der Patienten über die Erfassung mit dem MeSyMS-Fragebogen gut mit der externen Wahrnehmung der befragten Bezugsperson übereinstimmt und somit eine valide Einschätzung der affektiven Symptome ermöglicht. Insbesondere im Bereich der sozialen und emotionalen Funktionsfähigkeit wurde im Vergleich zur Bewertung für die Bereiche Angst und Depression die höchste Korrelation zwischen der Auskunft der Patienten und der Bewertung der Bezugspersonen festgestellt. Ein Grund dafür könnte sein, dass soziale und emotionale Gesundheitsprobleme Interaktionen mit anderen Personen beinhalten, die für Bezugspersonen sichtbarer sind, während es sich bei Angst und Depression hauptsächlich um interne emotionale Zustände handelt. Dennoch ergab sich auch für diese beiden Bereiche eine hohe Übereinstimmung zwischen der Patientenauskunft und der Auskunft der Bezugsperson, sodass eine zusätzliche zeitaufwändige Befragung einer Bezugsperson bei der Verwendung des MeSyMS-Fragebogens in der klinischen Versorgung von Menschen mit MS nicht erforderlich scheint (Filser et al., 2023). Diese Ergebnisse stehen somit der Kritik, dass Selbstbeurteilungen durch Patienten mit MS keine zuverlässigen Erkenntnisse hervorbringen, entgegen und geben einen Hinweis darauf, dass mit dem MeSyMS-Fragebogen trotz der krankheitsbezogenen Einschränkungen der Patienten eine aussagekräftige Auskunft ermittelt werden kann.

4.3. Implikationen

Im Kontext des diskutierten Bedarfs, affektive und mentale Symptome zu identifizieren und zu erfassen, sollen abschließend die Ergebnisse der Studien und die potenziellen Implikationen durch die Verwendung des neu entwickelten MeSyMS-Fragebogens in der Patientenversorgung hinsichtlich der Behandlungs- und Therapieentscheidungen (Kapitel 4.3.1) sowie Aspekte der Gesundheitsversorgung und Kosten diskutiert werden (Kapitel 4.3.2).

4.3.1. Behandlungs- und Therapieplanung

Selbstberichtete Symptome führen nicht zu einer gesicherten psychiatrischen Diagnose, aber sie ermöglichen einen wichtigen Einblick in die wahrgenommenen emotionalen Belastungen der Patienten mit MS (Lebrun-Frenay et al., 2017). Wie in Kapitel 4.1.2 diskutiert, sind diese affektiven Beschwerden insbesondere für die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten relevant und gehen mit einer geringeren Therapieadhärenz einher (Buja et al., 2021; Chwastiak & Ehde, 2007). Dabei hängt der Therapieerfolg maßgeblich von der Therapieadhärenz ab und sollte daher bei der Behandlungsplanung berücksichtigt werden. Bei einer geringen Therapieadhärenz kann die Behandlung nicht ihre volle Wirkungskraft entfalten, sodass es in der Konsequenz zu einem höheren Grad der Behinderung durch die MS kommen kann (Minden et al., 2014; Schmidt et al., 2021). Daraus lässt sich schließen, dass für eine optimale Behandlungs- und Therapieplanung neben den neurologischen und motorischen Beschwerden die mentale Gesundheit der Patienten einen besonderen Stellenwert einnehmen sollte.

Die standardisierte Verwendung des MeSyMS-Fragebogens könnte der erste Schritt in Richtung einer regelhaften Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen in der Versorgung von Menschen mit MS sein, sodass affektive Beschwerden direkt zu Beginn der Erkrankung oder bereits bei Verdacht auf eine MS erfasst werden und dadurch eine einfachere Verlaufsdokumentation der Patienten ermöglicht wird. Wie bereits ausführlich diskutiert, hat die Anwendung des MeSyMS-Fragebogens im Vergleich zu den bisher verfügbaren und eingesetzten Erfassungsmethoden einen inhaltlichen Vorteil durch die zusätzliche Skala zu sozialen und emotionalen Problemen, sodass zusätzliche krankheitsbezogene affektive Gesundheitsprobleme bei Patienten mit MS identifiziert werden und dadurch insgesamt mehr Varianz von mentalen Symptomen aufgeklärt werden kann (Vergleich, Kapitel 4.2.1 und 4.2.2).

Somit lässt sich festhalten, dass dies auf individueller Patientenebene die Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen zu Beginn der Erkrankung ermöglicht. Die erfassten Informationen können in patientenorientierte Therapieentscheidungen einfließen; so kann z. B. die

Krankheitsbewältigung durch den Aufbau oder die Verbesserung von Copingstrategien (mit therapeutischen Angeboten) unterstützt werden.

4.3.2. Gesundheitsversorgung und -kosten

Auf struktureller Ebene der Patientenversorgung kann der Einsatz des MeSyMS-Fragebogens im Vergleich zu zeitaufwändigen klinischen Interviews und den bisher eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumenten auf eine zeitökonomische und patientenzentrierte Weise dazu beitragen, krankheitsbezogene affektive und mentale Symptome im klinischen Alltag zu erfassen und zu überwachen (Filser et al., 2021, 2023). Mit der Fragebogenmethode können zudem kostengünstig standardisierte Daten erhoben werden, die es ermöglichen, die Patientenperspektive systematisch zur Weiterentwicklung von Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen der Patienten einzubeziehen. Gleichzeitig können Aus- und Weiterbildungsinhalte für das Personal, das in der Versorgung von Personen mit MS tätig ist, angepasst werden, wodurch Fachkräfte besser in der Lage sind, auf individuelle Bedürfnisse und Präferenzen einzugehen und eine ganzheitlichere Betreuung zu gewährleisten.

Insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Gesundheitsausgaben, die mit der Behandlung von MS-bedingten Einschränkungen einhergehen (Flachenecker et al., 2017; Zimmermann et al., 2016), liegt es nahe anzunehmen, dass die Erfassung von emotionalen und mentalen Symptomen dazu beitragen kann, die Beschäftigungsfähigkeit zu erhalten. Hierüber kann nicht nur auf der individuellen Ebene die Krankheitsbewältigung unterstützt werden. Durch die gezielte Behandlung von psychischen Beschwerden und den Aufbau von Copingstrategien können die Betroffenen gegebenenfalls länger im Berufsleben bleiben, worüber wiederum auf struktureller Ebene der Patientenversorgung indirekte Gesundheitskosten, die aufgrund von Berufsunfähigkeit entstehen, eingespart werden können (Vergleich, Kapitel 1.4, Klein et al., 2019; Sorensen et al., 2018). Nichtsdestotrotz wird die Umsetzung einer solchen patientenzentrierten Versorgung durch den vorherrschenden Fachkräftemangel erschwert. Neben einem generellen Fachkräftemangel im medizinischen, pflegerischen und therapeutischen Bereich ist der Mangel an Neuropsychologen für die gezielte Versorgung von Patienten mit MS besonders problematisch. Dieser Mangel ist sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung deutlich spürbar und wird aufgrund des demografischen Wandels auch in Zukunft eine zentrale Herausforderung für das deutsche Gesundheitssystem darstellen. (Vergleich, Burkhart, Huesman-Koecke & Schülke, 2022; Schwendemann, Thiede & Kreuzenbeck, 2023).

4.4. Limitationen und weiterführende Fragestellungen

Neben den bisher diskutierten Schlussfolgerungen und möglichen Implikationen sollten einige Limitationen, die im Rahmen der durchgeführten Studien identifiziert wurden, bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Zusätzlich ergeben sich aus den identifizierten Limitationen vielfältige Möglichkeiten für weiterführende Fragestellungen, die ebenfalls im folgenden Abschnitt betrachtet werden.

Auch wenn über den Einsatz von Selbstbeurteilungsinstrumenten ein differenzierter Einblick in den wahrgenommenen Leidensdruck der Patienten ermöglicht wird, gilt es wie bereits erwähnt zu beachten, dass allein über den Einsatz von Fragebögen keine psychiatrische Diagnose gestellt werden (Lebrun-Frenay et al., 2017). Die erhaltenen Informationen sollten daher immer im Kontext des gesamten Diagnostikprozesses betrachtet werden.

Darüber hinaus können Antworttendenzen im Antwortverhalten Einschränkungen in der Aussagekraft der Fragebogenergebnisse darstellen. Antworttendenzen können zu systematischen Messfehlern führen, welche die Interpretierbarkeit von Randsummen, individuellen Unterschieden und statistischen Zusammenhängen auf Basis dieser Daten einschränken können. Unterschiedliche Typen von Antworttendenzen sind soziale Erwünschtheit, die Akquieszenz bzw. Zustimmungstendenz und die Tendenz zur Mitte (Krosnick & Fabrigar, 1997). Die beiden letzteren Antworttendenzen wurden bereits bei der Gestaltung des Fragebogens berücksichtigt, indem keine neutrale Mittelkategorie in den Antwortoptionen vorgesehen wurde, um die Wahrscheinlichkeit zur Tendenz zur Mittelkategorie zu minimieren. Zusätzlich wurden die Antwortkategorien so gestaltet, dass eine Auftrittshäufigkeit abgefragt wird („trifft nicht zu“, „trifft selten zu“, „trifft gelegentlich zu“, „trifft meistens zu“), anstatt zustimmende oder ablehnende Antworten zu erfragen, was dazu beiträgt, die Zustimmungstendenz zu reduzieren. Diese Tendenz zeigt sich darin, dass Befragte unabhängig vom konkreten Inhalt der Frage dazu neigen, bei ihren Antworten den Fokus auf die zustimmenden Antwortkategorien, wie z. B. „stimme zu“, „wahr“ oder „ja“, zu legen (Krosnick & Fabrigar, 1997; Moosbrugger & Kelava, 2012). Dementsprechend stellt bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse vorrangig die soziale Erwünschtheit eine mögliche Einschränkung dar. Bei der sozialen Erwünschtheit orientiert sich der Teilnehmer an sozialen Normen und gibt in seinen Antworten vermehrt erwünschtes Verhalten oder reduziert unerwünschtes Verhalten wieder (Kreuter, Presser & Tourangeau, 2008).

In der Durchführung der Studien wurde aus ökonomischen Gründen auf die Verwendung einer zusätzlichen Skala zur Erfassung sozialer Erwünschtheit verzichtet. Jedoch wurden die Be-

fragungsteilnehmer explizit darauf hingewiesen, dass ein intuitives Antworten, dass ihrer tatsächlichen Situation entspricht, wichtig ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Zwar besteht durch den Einsatz einer Skala zur Erfassung sozialer Erwünschtheit grundsätzlich die Möglichkeit, sich an die Tendenz im Antwortverhalten von einzelnen Teilnehmern anzunähern, doch handelt es sich bei diesen Erfassungsinstrumenten ebenfalls um Fragebögen, die von einer wahrheitsgetreuen Beantwortung abhängig sind. So lässt sich nicht ausschließen, dass Teilnehmer mit dieser Tendenz in ihren Antworten versuchen, eine überwiegend positive oder vermeintlich gesellschaftlich erwartete Beschreibung der eigenen Person abzugeben (Paulhus, 2017). Auch wenn neueste Studien im Verlauf der letzten dreißig Jahre eine wachsende Offenheit im Umgang mit psychischen Belastungen in der Gesellschaft beobachten konnten (Schomerus, Spahlholz & Speerforck, 2023), ist es naheliegend, dass die Angst vor Stigmatisierung und somit vor gesellschaftlicher Benachteiligung oder Ausgrenzung ein Grund für eine Verzerrung der Antworten sein könnte. Dennoch könnte eine regelmäßige Erfassung über den MeSyMS-Fragebogen durch eine standardisierte Befragung der Patienten zu einem offenen Umgang mit psychischen Belastungen und Entstigmatisierung beitragen.

Ungeachtet dessen besteht, wie bereits erwähnt, die Kritik beim Einsatz von Selbstbeurteilungsinstrumenten darin, dass diese ein gewisses Maß an Selbstreflexions- und Introspektionsfähigkeit der Patienten voraussetzen, um valide Informationen zu erhalten (Vergleich, Kapitel 4.2.2). In diesem Zusammenhang gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass zunehmende physische oder kognitive Einschränkungen mit psychischen Symptomen bei Personen mit MS in Verbindung stehen (Binzer et al., 2019; McKay et al., 2018). Gemessen über den EDSS (< 3,5) erwies sich der Behinderungsgrad und damit die physische Einschränkung der untersuchten Patienten als eher gering bis moderat und wurde in den durchgeführten Analysen bisher nicht berücksichtigt, ebenso die kognitive Leistungsfähigkeit (Filser et al., 2021, 2023). Daher stellt sich die Frage, inwieweit sich die Ergebnisse der durchgeführten Studien auf physisch stärker eingeschränkte Patienten oder Patienten mit ausgeprägten kognitiven Einschränkungen übertragen lassen. Insbesondere im Hinblick auf die Übereinstimmung der Patienten- und Angehörigenperspektive könnte es bei physisch oder kognitiv (stärker) eingeschränkten Patienten zu größeren Abweichungen kommen, da möglicherweise die Introspektionsfähigkeit in das eigene Gefühlsleben durch ausgeprägte kognitive Defizite oder das Erleben von körperlichen Symptomen eingeschränkt sein kann. Auch eine differenziertere Betrachtung der affektiven und mentalen Symptome zwischen den Verlaufsformen der MS (RRMS, SPMS und PPMS) wäre im Zusammenhang von möglichen Unterschieden in den Symptomausprägungen für weiterführende Analysen interessant.

Daraus ergibt sich für zukünftige Studien die Frage, inwieweit die erfassten affektiven Symptome mit anderen Funktionseinschränkungen im kognitiven oder physischen Bereich der Patienten oder der Verlaufsform der MS zusammenhängen, wodurch zusätzlich wesentliche Erkenntnisse zur Behandlungsplanung für die unterschiedlichen Symptomkombinationen erfasst werden können. Daher gilt hinsichtlich der methodischen Aussagekraft der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass der MeSyMS-Fragebogen zwar psychometrische Stärken aufweist, diese Gütekriterien jedoch grundlegend für die untersuchte Population gelten und daher aktuell nur eingeschränkt auf andere Patientengruppen oder Fragestellungen übertragen werden können.

Neben den generellen Einschränkungen im Hinblick auf die Anwendung von Selbstbeurteilungsinstrumenten (in Form von Fragebögen), ergaben sich bei den durchgeführten Studien Einschränkungen beim Einsatz des MeSyMS-Fragebogens in der klinischen Praxis, die erwähnt werden sollten. Im Rahmen der Fragebogenkonzeption war es das Hauptziel, die Komplexität von affektiven und mentalen Symptomen zu berücksichtigen. Aufgrund der Bottom-up-Methode ergab sich eine unterschiedliche Anzahl von Fragebogenitems pro Teilskala. Aufgrund dessen ist für die Auswertung des MeSyMS-Fragebogens eine Standardisierung der unterschiedlichen Items durch die Transformation der Rohwerte auf einen gemeinsamen Skalenwert notwendig, um so eine vergleichbare Interpretation der Skalenwerte zu ermöglichen. Trotz dieses gängigen Vorgehens zur Standardisierung unterschiedlicher Teilskalen sollte bei der inhaltlichen Betrachtung der Ausprägung der Beschwerden immer die unterschiedliche Anzahl der Items auf den einzelnen Teilskalen berücksichtigt werden. Durch die höhere Anzahl an Items für die Skala zur Erfassung von sozialen und emotionalen Gesundheitsproblemen wird, verglichen mit den beiden anderen Skalen für Angst und Depression, insgesamt mehr Varianz des Konstrukts von mentalen und affektiven Symptomen erfasst. Dies könnte neben der tatsächlich stärkeren Ausprägung der Symptomatik der Patienten ein Grund für die höheren Skalenwerte der untersuchten Patienten auf dieser Skala sein. Aufgrund dessen wäre eine genauere Betrachtung der unterschiedlichen Ausprägung der einzelnen Teilskalen in Vergleichsanalysen als Forschungsfrage für weiterführende Untersuchungen interessant.

Darüber hinaus liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine normativen Daten zur Generierung klinisch relevanter Grenzwerte vor, um die Antworten eines Patienten als pathologisch einschätzen zu können. Daher sollten in einer weiterführenden Studie Daten von zusätzlichen Kontrollpersonen erfasst werden, um repräsentative Grenzwerte zur Beurteilung der individuellen Fragebogenergebnisse festzulegen. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Pathophysiologie von affektiven und mentalen Symptomen bei MS lassen sich allen voran eindeutige Hinweise zur Verbindung und Wechselwirkung zwischen Autoimmunerkrankungen und affektiven Störungen finden

(Vergleich, Kapitel 1.4, Benros et al., 2013; Binzer et al., 2019; Erlangsen et al., 2020a; Song et al., 2018). Darauf aufbauend könnten vor allem differentialdiagnostische Untersuchungen, wie die Evaluation von affektiven Symptomen bei weiteren Patientengruppen mit psychiatrischen und neurologischen Hauptdiagnosen, durch den Einsatz des MeSyMS-Fragebogens einen wertvollen Beitrag zum genaueren Verständnis krankheitsbezogener Symptome leisten.

Wie bereits einführend erwähnt, können während des Verlaufs einer MS-Erkrankung zusätzlich weitere Symptome, wie Schwindel, sexuelle Funktionsstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und Erschöpfungssymptome (Fatigue), auftreten (Schmidt et al., 2012; Wiendl et al., 2021). Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und Fatigue sind bereits gut dokumentiert. Symptome wie Müdigkeit, Erschöpfung, Antriebslosigkeit sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen treten sowohl bei Major Depressionen (nach ICD-10/ICD-11) als auch bei Erschöpfungszuständen durch eine Fatigue auf. Trotz einiger Studien, die Unterschiede in der Symptomausprägung untersuchen, wird die Diagnostik in der Praxis durch die Überlappung der Symptome erschwert (Gold, 2021). Daten aus dem MS-Register der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft weisen darauf hin, dass etwa 60 Prozent der Patienten mit MS an Erschöpfungssymptomen leiden (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), 2017). Dieser hohe Anteil an betroffenen Patienten verdeutlicht den Bedarf an weiterführenden Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und Fatigue-Symptomatik sowie deren Abgrenzung im Rahmen affektiver und mentaler Symptome genauer betrachten.

Im Rahmen weiterer differentialdiagnostischer Untersuchungen sollte auch die Entstehung von affektiven und mentalen Problemen durch eine reaktive Störung (wie z. B. eine Anpassungsstörung als Reaktion auf die Diagnose mit einer unheilbaren Erkrankung) nicht außer Acht gelassen werden. Darüber hinaus liegen auch Hinweise vor, dass die medikamentöse Behandlung von MS zur Entstehung von affektiven Symptomen beitragen kann (Vergleich, Kapitel 1.4, Longinetti et al., 2022; Morrow et al., 2015; Murphy et al., 2017; Silveira et al., 2019). Angesichts dieser Erkenntnisse wären weitere Untersuchungen zum Einfluss medikamentöser Therapieoptionen auf die mentalen und affektiven Symptome, die über den MeSyMS-Fragebogen erfasst werden können, interessant. So könnte in einem weiteren Schritt eine retrospektive Sichtung der Medikationspläne der untersuchten Patienten durchgeführt werden, um hierdurch über Zusammenhangsanalysen zu einer krankheitsbezogenen Definition von affektiven Symptomen bei MS beizutragen.

In Anbetracht dieser Limitationen und weiterführenden Fragestellungen wird deutlich, dass die Erfassung affektiver und mentaler Symptome bei Erkrankungen mit hirnanorganischen Veränderungen, wie der MS, eine enorme differentialdiagnostische Herausforderung darstellt und

Symptomüberlappungen mit anderen Beschwerden, wie z. B. der Fatigue, auftreten können. So bleibt trotz der Möglichkeit zur Erfassung von krankheitsspezifischen affektiven und mentalen Symptomen durch den MeSyMS-Fragebogen eine präzise Abgrenzung von psychoorganischen, reaktiven oder medikamenteninduzierten Einschränkungen im psychischen Wohlbefinden bei Patienten mit MS offen.

4.5. Fazit

Zusammenfassend tragen die Ergebnisse dieser Arbeit zu einem besseren Verständnis der Ausprägung und Erfassung affektiver und mentaler Symptome bei Patienten mit MS bei. Die Ergebnisse der durchgeführten Studien betonen die Vielfalt dieser Probleme und weisen auf die zentrale Bedeutung einer standardisierten Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen in der klinischen Versorgung hin. Der konzipierte MeSyMS-Fragebogen zeigt sich hierfür als valides Erfassungsinstrument, das nicht nur Angst und Depression als zentrale affektive Symptome der MS zuverlässig erfassen kann, sondern auch zusätzliche relevante Informationen zur sozialen und emotionalen Funktionsfähigkeit, die für die mentale Gesundheit von Patienten mit MS eine wichtige Rolle spielen, bereitstellt. Es gilt jedoch zu beachten, dass für die Anwendung des Fragebogens in der klinischen Praxis zusätzliche normative Daten und die Beantwortung differentialdiagnostischer Fragestellungen erforderlich sind. Basierend auf diesen Erkenntnissen kann festgehalten werden, dass die Integration der vorliegenden Forschungsergebnisse und die Berücksichtigung der psychischen Gesundheit der Patienten in einem standardisierten Diagnoseverfahren dazu beitragen können, gezielt Behandlungsmethoden zu ergänzen und somit die patientenzentrierte Versorgung bei MS zu verbessern.

5. Literatur

- Acobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L. et al. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt*, 85(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington, VA.
- Arnett, P. A. & Strober, L. B. (2011). Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(3), 411–424. <https://doi.org/10.1586/ern.11.12>
- Askari, F., Ghajarzadeh, M., Mohammadifar, M., Azimi, A., Sahraian, M. A. & Owji, M. (2014). Anxiety in patients with multiple sclerosis: association with disability, depression, disease type and sex. *Acta Medica Iranica*, 52(12), 889–892.
- Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J. & Weiner, H. L. (2018). Review Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*, 97, 742–768. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
- Baetge, S. J., Filser, M., Renner, A., Raithel, L. M., Lau, S., Pöttgen, J. et al. (2023). Supporting brain health in multiple sclerosis: exploring the potential of neuroeducation combined with practical mindfulness exercises in the management of neuropsychological symptoms. *Journal of Neurology*, 270, 3058–3071. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11616-2>
- Baranzini, S. E. & Oksenberg, J. R. (2017). The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends in Genetics*, 33(12), 960–970. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>
- Benros, M. E., Waltoft, B. L., Nordentoft, M., Ostergaard, S. D., Eaton, W. W., Krogh, J. et al. (2013). Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders a nationwide study. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 812–820. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1111>
- Berthele, A. & Hemmer, B. (2021). S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. *DGNeurologie*, 4(4), 251–275. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s42451-021-00334-6>
- Binzer, S., McKay, K. A., Brenner, P., Hillert, J. & Manouchehrinia, A. (2019). Disability

- worsening among persons with multiple sclerosis and depression: A Swedish cohort study. *Neurology*, 93(24), E2216–E2223. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008617>
- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J. et al. (2017). Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331–341. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Broca, P. (1861). Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull Soc Anthropol*, 2(1), 235–238.
- Brown, J. W. L., Coles, A., Horakova, D., Havrdova, E., Izquierdo, G., Prat, A. et al. (2019). Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 321(2), 175–187. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588>
- Brown, R. F., Valpiani, E. M., Tennant, C. C., Dunn, S. M., Sharrock, M., Hodgkinson, S. et al. (2009). Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 82(1), 41–56. <https://doi.org/10.1348/147608308X345614>
- Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F. & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, 389(10076), 1336–1346. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
- Buja, A., Graffigna, G., Mafrici, S. F., Baldovin, T., Pinato, C., Bolzonella, U. et al. (2021). Adherence to Therapy , Physical and Mental Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis.
- Burkhart, M., Huesman-Koecke, S. & Schülke, F. (2022, Mai). Fachkräftemangel im deutschen Gesundheitswesen 2022. PwC-Studie: Deutschland steuert auf einen Personalnotstand zu, der die Gesundheitsversorgung in Deutschland gefährdet. Zugriff am 28.12.2023. Verfügbar unter: <https://www.pwc.de/de/gesundheitswesen-und-pharma/fachkraeftemangel-im-deutschen-gesundheitswesen-2022.html>
- Butler, E., Matcham, F. & Chalder, T. (2016). A systematic review of anxiety amongst people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 10, 145–168. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.003>
- Charcot, J. M. (1881). Lectures on the Diseases of the Nervous System: Delivered at La Salpêtrière. *New Sydenham Society*, 1.
- Chwastiak, L. A. & Ehde, D. M. (2007). Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(4), 803–817. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.07.003>

- Chwastiak, L., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Sullivan, M., Bowen, J. D. & Kraft, G. H. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: Epidemiologic study of a large community sample. *American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1862–1868. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1862>
- D’Amico, E., Haase, R. & Ziemssen, T. (2019). Review: Patient-reported outcomes in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 33, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.019>
- Dendrou, C. A., Fugger, L. & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15, 545–558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. - Basisdaten: Psychische Erkrankungen. (2023). . Zugriff am 27.3.2023. Verfügbar unter: https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/93a818859031c45661aa7f6d298d6fecc6de45e9/20230104_Factsheet_Kennzahlen.pdf
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. (2021). Atlas der MS: Zahl der Multiple Sklerose Erkrankten steigt auf weltweit 2,8 Millionen. *Landesverband Hessen e.V.* Verfügbar unter: <https://dmsg-hessen.de/2020/09/17/atlas-der-ms-zahl-der-multiple-sklerose-erkrankten-steigt-auf-weltweit-2,8-millionen>
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. (2024). Häufigkeit der MS. *Bundesverband e.V.* Verfügbar unter: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/was-ist-ms>
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). (2017). Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V. *MS-Registerübersicht*. Verfügbar unter: <https://www.dmsg.de/msregister/publikationen>
- DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (08/2012) - Online-Version. (2014). . Verfügbar unter: http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ii_20140813.pdf
- Diamond, B. J., Johnson, S. K., Kaufman, M. & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.10.002>
- Disanto, G., Zecca, C., MacLachlan, S., Sacco, R., Handunnetthi, L., Meier, U. C. et al. (2018). Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. *Annals of Neurology*, 83(6), 1162–1173. <https://doi.org/10.1002/ana.25247>
- Dobson, R. & Giovannoni, G. (2019, Januar 1). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>

- Domschke, K., Kapfhammer, H.-P. & Deckert, J. (2016). Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. e.Medpedia*. Springer Medizin Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45028-0>
- Duncan, A., Malcolm-Smith, S., Ameen, O. & Solms, M. (2015). Changing definitions of euphoria in multiple sclerosis: a short report. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(6), 776–779. <https://doi.org/10.1177/1352458514549400>
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science (New York, N.Y.)*, 196(4286), 129–136. Science. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.847460>
- Erlangsen, A., Stenager, Egon, Conwell, Y., Andersen, P. K., Hawton, K., Benros, M. E. et al. (2020). Association between Neurological Disorders and Death by Suicide in Denmark. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(5), 444–454. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21834>
- Falkai, P. & Wittchen, H.-U. (2015). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5*. (1. Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Faraclas, E. (2023). Interventions to Improve Quality of Life in Multiple Sclerosis: New Opportunities and Key Talking Points. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 13, 55–68.
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1–2), 63–66. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.020>
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J. F., Audet, B. & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews Neurology*, 10(9), 507–517. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Fidao, A., De Livera, A., Nag, N., Neate, S., Jelinek, G. A. & Simpson-Yap, S. (2021). Depression mediates the relationship between fatigue and mental health-related quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 47, 102620. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102620>
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S. et al. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1, 4(1), 1–27. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Filser, M., Baetge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Fink, G. R., Heibel, M. et al. (2021). Mental symptoms in MS (MeSyMS): Development and validation of a new assessment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 49, 102744. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102744>
- Filser, M., Bätge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Meuth, S., Renner, A. et al. (2023). Assessing mental health in patients with MS: Comparing two patient-reported outcome measures and

evaluating the concordance between patient and informant perspectives. *Under submission*.

- Filser, M., Buchner, A., Fink, G. R., Gold, S. M. & Penner, I.-K. (2022). The manifestation of affective symptoms in multiple sclerosis and discussion of the currently available diagnostic assessment tools. *Journal of Neurology*, 270(1), 171–207. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11359-6>
- Fischer, A., Schröder, J., Vettorazzi, E., Wolf, O. T., Pöttgen, J., Lau, S. et al. (2015). An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 217–223. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00049-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00049-2)
- 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(2S), 78–90. <https://doi.org/10.1177/1352458517708141>
- Forsting, M. (2008). Demyelinisierende und degenerative Erkrankungen. In O. Jansen, Michael Forsting & K. Sartor (Hrsg.), *Neuroradiologie* (Band 4, S. 200–206). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-134415>
- Fragoso, Y. D., Adoni, T., Anacleto, A., da Gama, P. D., Goncalves, M. V. M., Matta, A. da P. C. et al. (2014). Recommendations on diagnosis and treatment of depression in patients with multiple sclerosis. *Practical Neurology*, 14(4), 206–209. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000735>
- Friese, M. A., Schattling, B. & Fugger, L. (2014). Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 10(4), 225–238. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.37>
- Fromont, A., Biquet, C., Rollot, F., Despalins, R., Weill, A., Clerc, L. et al. (2013). Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *Journal of Neurology*, 260(10), 2629–2637. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7041-9>
- Geurts, J. J. G. & Barkhof, F. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7, 841–51. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2127-3_9
- Gold, S. M. (2021). Fatigue und Depression. In I.-K. Penner (Hrsg.), *Fatigue bei Multipler Sklerose* (S. 79–85). Bad Honnef: Hippocampus Verlag.
- Goretti, B., Viterbo, R. G., Portaccio, E., Niccolai, C., Hakiki, B., Piscolla, E. et al. (2014). Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 35(4), 559–563. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1544-0>

- Granello, D. H. & Gibbs, T. A. (2016). The Power of Language and Labels: „the Mentally Ill“ Versus „people with Mental Illnesses“. *Journal of Counseling and Development*, 94(1), 31–40. Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/JCAD.12059>
- Haider, L., Simeonidou, C., Steinberger, G., Hametner, S., Grigoriadis, N., Deretzi, G. et al. (2014). Multiple sclerosis deep grey matter: The relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(12), 1386–1395. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307712>
- Hanna, J., Feinstein, A. & Morrow, S. A. (2016). The association of pathological laughing and crying and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 361, 200–203. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.002>
- Hansen, S., Wettinger, L. & Keune, P. (2021). *Multiple Sklerose. Fortschritte der Neuropsychologie*. (A. Thöne-Otto, S. Gauggel, H.-O. Karnath, H. Niemann & B. Suchan, Hrsg.) (1. Auflage, Band 23). Göttingen: Hogrefe Verlagsgruppe.
- Haussleiter, I. S., Brüne, M. & Juckel, G. (2009). Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2(1), 13–29. <https://doi.org/10.1177/1756285608100325>
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2009). *BDI-II Beck Depressions-Inventar Revision* (2. Auflage). Frankfurt: Pearson Assessment & Information GmbH. PsychCorp.
- He, A., Merkel, B., William, J., Brown, L., Ryerson, L. Z., Kister, I. et al. (2020). Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Articles Lancet Neurol*, 19, 307–316.
- Hemmer B. (2021). *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen Leitlinienreport Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie S2k-Leitlinie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Zugriff am 27.3.2023. Verfügbar unter: www.awmf.org
- Hemmer, B., Kerschensteiner, M. & Korn, T. (2015). Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 14, 406–419.
- Hempel, S., Graham, G. D., Fu, N., Estrada, E., Chen, A. Y., Miake-Lye, I. et al. (2017, April 1). A systematic review of the effects of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1352458517690271>
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (2011). Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) von R. P. Snaith und A. S. Zigmond. *Hospital*

Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version, 3. aktualisierte und neu normierte Auflage.

- Hind, D., Kaklamanou, D., Beever, D., Webster, R., Lee, E., Barkham, M. et al. (2016). The assessment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review of psychometric validation studies. *BMC Psychiatry*, 16(1). BMC Psychiatry. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0931-5>
- Honarmand, K., Akbar, N., Kou, N. & Feinstein, A. (2011). Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *Journal of Neurology*, 258(2), 244–249. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5736-8>
- Honarmand, K. & Feinstein, A. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 15(12), 1518–1524. <https://doi.org/10.1177/1352458509347150>
- Horn, A., Ostwald, D., Reisert, M. & Blankenburg, F. (2014). The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *NeuroImage*, 102(P1), 142–151. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.069>
- Iacovides, A. & Andreoulakis, E. (2011). Bipolar disorder and resembling special psychopathological manifestations in multiple sclerosis: a review. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(4), 336–340. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328347341d>
- Inojosa, H. & Ziemssen, T. (2024). Current and innovative Approaches to Multiple Sclerosis Therapy. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 92(1–2), 41–60. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/A-2167-1391/ID/R21671391-0021/BIB>
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. (2019). Multiple Sclerosis Genomic Map implicates peripheral immune cells & microglia in susceptibility. *Science*, 365(6460), 139–148. <https://doi.org/doi:10.1126/science.aav7188>
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L. et al. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt*, 85(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>
- Jones, K. H., Ford, D. V., Jones, P. A., John, A., Middleton, R. M., Lockhart-Jones, H. et al. (2012). A large-scale study of anxiety and depression in people with multiple sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS ONE*, 7(7), e41910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041910>
- Kehler, M. D. & Hadjistavropoulos, H. D. (2009). Is health anxiety a significant problem for individuals with multiple sclerosis? *Journal of Behavioral Medicine*, 32(2), 150–161.

- <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9186-z>
- Kessler, R. C. & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*, 34, 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Khurana, V., Sharma, H., Afroz, N., Callan, A. & Medin, J. (2017). Patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a systematic comparison of available measures. *European Journal of Neurology*, 24(9), 1099–1107. <https://doi.org/10.1111/ene.13339>
- Kip, M., Schönfelder, T. & Bleß, H.-H. (2016). *Weißbuch Multiple Sklerose*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-49204-8>
- Klein, O. A., das Nair, R., Ablewhite, J. & Drummond, A. (2019). Assessment and management of cognitive problems in people with multiple sclerosis: A National Survey of Clinical Practice. *International Journal of Clinical Practice*, 73(3), e13300. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13300>
- Kreuter, F., Presser, S. & Tourangeau, R. (2008). Social desirability bias in CATI, IVR, and web surveys: The effects of mode and question sensitivity. *Public Opinion Quarterly*, 72(5), 847–865. <https://doi.org/10.1093/poq/nfn063>
- Krosnick, J. A. & Fabrigar, L. R. (1997). Survey Measurement and Process Quality. In L. Lyberg, P. Biemer, M. Collins, E. de Leeuw, C. Dippo, N. Schwarz et al. (Hrsg.), (S. 141–164). New Yor: Wiley-Interscience. Verfügbar unter: [https://web.stanford.edu/dept/communication/faculty/krosnick/docs/1997/1997 Designing rating scales for effective measurement in surveys.pdf](https://web.stanford.edu/dept/communication/faculty/krosnick/docs/1997/1997%20Designing%20rating%20scales%20for%20effective%20measurement%20in%20surveys.pdf)
- Kurtzke, J. F. (1970). Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurologica Scandinavica*, 46(4–5), 493–512. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1970.tb05808.x>
- 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>
- Kuspinar, A. & Mayo, N. E. (2014). A review of the psychometric properties of generic utility measures in multiple sclerosis. *Pharmacoeconomics*, 32(8), 759–773. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0167-5>
- Lassmann, H. (2019). Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 9(3116). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03116>
- Lassmann, H., Van Horssen, J. & Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: Pathology

- and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*, 8(11), 647–656. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168>
- Lebrun-Frenay, C., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D. & Gannedahl, M. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2_suppl), 65–77. <https://doi.org/10.1177/1352458517708125>
- Leonavičius, R. & Adomaitienė, V. (2012). Impact of depression on multiple sclerosis patients. *Open Medicine*, 7(5), 685–690. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0032-x>
- Leonavičius, R. & Adomaitienė, V. (2013). Anxiety and social activities in multiple sclerosis patients. *Central European Journal of Medicine*, 8(1), 56–61. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0072-2>
- Litster, B., Fiest, K. M., Patten, S. B., Fisk, J. D., Walker, J. R., Graff, L. A. et al. (2016). Screening tools for anxiety in people with multiple sclerosis: a systematic review. *International Journal of MS Care*, 18(6), 273–281. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-004>
- Longinetti, E., Frisell, T., Englund, S., Reutfors, J., Fang, F. & Piehl, F. (2022). Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis Journal*, 28(4), 632–641. <https://doi.org/10.1177/13524585211031128>
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J. et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Margoni, M., Preziosa, P., Rocca, M. A. & Filippi, M. (2023, Dezember 1). Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Translational Psychiatry*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02555-7>
- Marrie, R. A., Fisk, J. D., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Tennakoon, A. et al. (2015). Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology*, 85(22), 1972–1979. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002174>
- Marrie, R. A., Fisk, J. D., Yu, B. N., Leung, S., Elliott, L., Caetano, P. et al. (2013). Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurology*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-16>
- Marrie, R. A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D. & Vollmer, T. (2009). The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Multiple Sclerosis*, 15(3), 385–392. <https://doi.org/10.1177/1352458508099477>

- Marrie, R. A., Patten, S. B., Berrigan, L. I., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S. et al. (2018). Diagnoses of depression and anxiety versus current symptoms and quality of life in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 20(2), 76–84.
<https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-110>
- Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S. et al. (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., Walker, J. R., Patten, S. B. et al. (2017). Estimating annual prevalence of depression and anxiety disorder in multiple sclerosis using administrative data. *BioMed Central*, 10(619). <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2958-1>
- Marrie, R. A., Zhang, L., Lix, L. M., Graff, L. A., Walker, J. R., Fisk, J. D. et al. (2018). The validity and reliability of screening measures for depression and anxiety disorders in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 20, 9–15.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.007>
- McKay, K. A., Tremlett, H., Fisk, J. D., Zhang, T., Patten, S. B., Kastrukoff, L. et al. (2018). Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 90(15), e1316–e1323. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005302>
- Minden, S. L., Feinstein, A., Kalb, R. C., Miller, D., Mohr, D. C., Patten, S. B. et al. (2014). Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(2), 174–181.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013>
- Moosbrugger, H. & Kelava, A. (2012). *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion* (2. Auflage). Springer. Verfügbar unter: <https://lehrbuch-psychologie.springer.com/testtheorie-und-fragebogenkonstruktion>
- Morrow, S. A., Barr, J., Rosehart, H. & Ulch, S. (2015). Depression and hypomania symptoms are associated with high dose corticosteroids treatment for MS relapses. *Journal of Affective Disorders*, 187, 142–146. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.040>
- van Munster, C. E. P. & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 31(3), 217–236. Springer International Publishing.
<https://doi.org/10.1007/s40263-017-0412-5>
- Murphy, R., O'Donoghue, S., Counihan, T., McDonald, C., Calabresi, P. A., Ahmed, M. A. S. et al. (2017). Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery and Psychiatry*, 88(8), 697–708. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315367>
- Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M. & Katz, I. (2014). Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS ONE*, 9(3), e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>
- Patten, S. B., Burton, J. M., Fiest, K. M., Wiebe, S., Bulloch, A. G., Koch, M. et al. (2015). Validity of four screening scales for major depression in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(8), 1064–1071. <https://doi.org/10.1177/1352458514559297>
- Paulhus, D. L. (2017). Socially Desirable Responding on Self-Reports. *Encyclopedia of Personality and Individual Differences* (S. 1–5). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28099-8_1349-1
- Penner, I.-K. (2016). Multiple Sklerose und Kognition: Mehr als ein Soft Sign. *Psychiatrie & Neurologie*, 12–15. Verfügbar unter: <https://www.rosenfluh.ch/psychiatrie-neurologie-2016-02/multiple-sklerose-und-kognition-mehr-als-ein-soft-sign>
- Penner, I.-K. (2017). Multiple Sklerose: Kognitive Defizite haben hohe Relevanz für den Alltag. *Deutsches Ärzteblatt*, 114(37), 12–15. <https://doi.org/10.3238/PersNeuro.2017.09.15.02>
- Popescu, B. F. & Lucchinetti, C. F. (2012, März 7). Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurology*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-11>
- Prakash, R. S., Schirda, B., Valentine, T. R., Crotty, M. & Nicholas, J. A. (2019). Emotion dysregulation in multiple sclerosis: impact on symptoms of depression and anxiety. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 36(March), 101399. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101399>
- Pust, G. E. A., Randerath, J., Goetzmann, L., Weierstall, R. & Schmidt, R. (2021). Association of Fatigue Severity With Maladaptive Coping in Multiple Sclerosis : A Data-Driven Psychodynamic Perspective. *Frontiers in Neurology*, 12(April), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652177>
- Raichle, M. E., Macleod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G. L. (2000). A default mode of brain function. *National Academy of Sciences*.
- Raichle, M. E., Macleod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *PNAS*, 98(2).
- Reitzel, S. B., Lynning, M. & Skovgaard, L. (2022). Neurologists' views on patient reported outcomes in multiple sclerosis care. *Heliyon*, 8(6). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2022.E09637>
- Renner, A., Baetge, S. J., Filser, M., Ullrich, S., Lassek, C. & Penner, I. (2020). Characterizing

- cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *Journal of Neuropsychology*, 14(3), 347–369. <https://doi.org/10.1111/jnp.12202>
- Renner, A., Bätge, S. J., Filser, M., Lau, S., Pöttgen, J. & Penner, I. K. (2023). Non-pharmacological randomized intervention trial for the management of neuropsychological symptoms in outpatients with progressive multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1–13.
- Roy, S., Drake, A., Fuchs, T., Dwyer, M. G., Zivadinov, R., Chapman, B. P. et al. (2018). Longitudinal personality change associated with cognitive decline in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 135245851775372. SAGE PublicationsSage UK: London, England. <https://doi.org/10.1177/1352458517753720>
- Salter, A., Thomas, N., Tyry, T., Cutter, G. & Marrie, R. A. (2017). Employment and absenteeism in working-age persons with multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics*, 20(5), 493–502. <https://doi.org/10.1080/13696998.2016.1277229>
- Scalfari, A., Romualdi, C., Nicholas, R. S., Mattoscio, M., Magliozzi, R., Morra, A. et al. (2018). The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. *Neurology*, 90(24), e2099–e2106. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005685>
- Schäffler, N., Schönberg, P., Stephan, J., Stellmann, J. P., Gold, S. M. & Heesen, C. (2013). Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(2), 114–121. <https://doi.org/10.1111/ane.12083>
- Schmidt, R. M., Hoffmann, F. A., Faiss, J. H., Köhler, W. & Zettl, U. (2012). *Multiple Sklerose* (Band 5). Elsevier Health Sciences.
- Schmidt, R. M., Hoffmann, F., Faiss, J. H. & Köhler, W., & Zettl, U. (2021). *Multiple Sklerose* (8. Auflage). Elsevier Health Sciences.
- Schomerus, G., Spahlholz, J. & Speerforck, S. (2023). Die Einstellung der deutschen Bevölkerung zu psychischen Störungen. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 66(4), 416. Springer. <https://doi.org/10.1007/S00103-023-03679-3>
- Schoonheim, M. M., Broeders, T. A. A. & Geurts, J. J. G. (2022). The network collapse in multiple sclerosis: An overview of novel concepts to address disease dynamics. *NeuroImage: Clinical*, 35. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103108>
- Schoonheim, M. M., Meijer, K. A. & Geurts, J. J. G. (2015). Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 6, 82. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00082>

Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft. (2022). *MS-Info Psychische Auswirkungen*.

Verfügbar unter:

https://www.multiplesklerose.ch/PDF/de/Infoblaetter/03_Psychische_Aspekte/MS-Info_Psychische_Auswirkungen.pdf

Schwendemann, H. ., Thiede, M. . & Kreuzenbeck, C. (2023). Herausforderungen der Babyboomer-Generation – Probleme und Lösungsansätze im Gesundheitswesen. In C.. Kreuzenbeck & H.. T.M. Schwendemann (Hrsg.), *Die Herausforderungen der Generation Babyboomer für das Gesundheitswesen*. Berlin, Heidelberg.: Springer.

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-67575-5>

Silveira, C., Guedes, R., Maia, D., Curral, R. & Coelho, R. (2019). Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig* , 16(12), 877–888.

<https://doi.org/10.30773/pi.2019.0106>

Song, H., Fang, F., Tomasson, G., Arnberg, F. K., Mataix-Cols, D., De La Cruz, L. F. et al. (2018). Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 319(23), 2388–2400.

<https://doi.org/10.1001/jama.2018.7028>

Sorensen, P. S., Giovannoni, G., Montalban, X., Thalheim, C., Zaratin, P. & Comi, G. (2018). The Multiple Sclerosis Care Unit. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(5), 627–636. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1352458518807082>

Sparaco, M., Lavorgna, L. & Bonavita, S. (2019). Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 1–16. Springer-Verlag GmbH Germany.

Tarrants, M., Oleen-Burkey, M., Castelli-Haley, J. & Lage, M. J. (2011). The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international*, 2011, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2011/271321>

Terrill, A. L., Hartoonian, N., Beier, M., Salem, R. & Alschuler, K. (2014). The 7-item generalized anxiety disorder scale as a tool for measuring generalized anxiety in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 17(2), 49–56. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-008>

The Multiple Sclerosis International Federation. (2020). *Atlas of MS, 3rd Edition*. United Kingdom. Zugriff am 24.3.2023. Verfügbar unter: www.atlasofms.org

Thielscher, C., Thielscher, S. & Kostev, K. (2013). The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. *GMS German Medical Science*, 11, 1–7. <https://doi.org/10.3205/000170>

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G. et al. (2017).

- Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Tomasi, S. (2023). Cognitive Behavioral Therapy for invisible symptoms in Multiple Sclerosis. *Life Span & Disability*, 26(1).
- Uhthoff, W. (1890). Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkonimenden Augenstörungen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 21(2), 305–410.
- Universitätsspital Zürich. (2023). Multiple Sklerose – Überblick. Zugriff am 6.4.2023. Verfügbar unter: <https://www.usz.ch/krankheit/multiple-sklerose/>
- Watson, T. M., Ford, E., Worthington, E. & Lincoln, N. B. (2014). Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 16(2), 105–109. The Consortium of Multiple Sclerosis Centers. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2013-013>
- Weidauer, S. (2020). Diagnosekriterien bei Multipler Sklerose: ein Update. *Radiologie up2date*, 20(04), 343–359. <https://doi.org/10.1055/a-1133-9290>
- Weinfurt, K. P. & Reeve, B. B. (2022). Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Research. *JAMA*, 328(5), 472. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11238>
- Wiendl, H., Korsukewitz, C. & Kieseier, B. C. (2021). *Multiple Sklerose: Klinik, Diagnostik und Therapie*. Kohlhammer.
- Wijnands, J. M. A., Zhu, F., Kingwell, E., Zhao, Y., Ekuma, O., Lu, X. et al. (2019). Five years before multiple sclerosis onset: phenotyping the prodrome. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(8), 1092–1101. <https://doi.org/10.1177/1352458518783662>
- Wittchen, H.-U. & Hoyer, J. (2011). *Klinische Psychologie und Psychotherapie*. (H.-U. Wittchen & J. Hoyer, Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer. Zugriff am 5.8.2023. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-13018-2>
- Wood, B., van der Mei, I., Ponsonby, A.-L., Pittas, F., Quinn, S., Dwyer, T. et al. (2012). Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), 217–224. <https://doi.org/10.1177/1352458512450351>
- Zimmermann, A., Schönfelder, T. & Kip, M. (2016). Gesundheitsökonomische Aspekte der Versorgung der Multiplen Sklerose. *Weißbuch Multiple Sklerose*, 95–114. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49204-8_5

6. Anhang

Erklärung zum Eigenanteil an den in der Dissertation enthaltenen Einzelarbeiten

Aus meiner Forschungsarbeit im Bereich der Multiplen Sklerose flossen drei eigenständig bearbeitete Fragestellungen und Manuskripte in die vorliegende Promotionsabschrift mit ein. Davon wurden die ersten beiden Studien bereits in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht. Das letzte Manuskript wurde kürzlich zur Publikation bei einer internationalen Fachzeitschrift eingereicht. Die gelistete Reihenfolge entspricht dem Bearbeitungsablauf im Rahmen der wissenschaftlichen Fragestellung. Aufgrund von unterschiedlichen Bearbeitungszeiten der involvierten Fachzeitschriften wurde die erste Studie zu einem späteren Zeitpunkt als die zweite Studie publiziert.

Im Folgenden ist für jeden der drei Fachartikel aufgeführt, welche Autoren bei der Planung, Umsetzung, Auswertung und beim Verfassen der Manuskripte mitgewirkt haben.

Der überwiegende Teil der Arbeiten lag jeweils beim Erstautor der Artikel.

Studie 1:

Filser, M., Buchner, A., Fink, G. R., Gold, S. M., & Penner, I. K. (2022). The manifestation of affective symptoms in multiple sclerosis and discussion of the currently available diagnostic assessment tools. *Journal of Neurology*, 270(1), 171-207.

Planung: In der Planung unterstützten mich Gereon Rudolf Fink, Stefan M. Gold und Iris-Katharina Penner mit ihren Erfahrungswerten aus der Praxis.

Umsetzung: Ich führte eine umfassende Literaturrecherche selbstständig durch und identifizierte die zentralen Themenbereiche.

Auswertung: Die Auswahl und tabellarische Aufbereitung der einbezogenen Literatur führte ich selbstständig durch.

Manuskript: Ich übernahm alle Arbeitsschritte zur Manuskripterstellung selbstständig, von der Literaturrecherche bis zur Erstellung der Tabellen und der Verschriftlichung des Textes. Axel Buchner, Gereon Rudolf Fink, Stefan M. Gold und Iris-Katharina Penner machten konstruktive Verbesserungsvorschläge, die ich nach sorgfältiger Prüfung

gegebenenfalls in das Manuskript einarbeitete. Ich führte alle inhaltlichen und koordinierenden Arbeitsschritte des wissenschaftlichen Begutachtungsprozesses bei der Fachzeitschrift durch.

Studie 2:

Filser, M., Baetge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Fink, G. R., Heibel, M., Meier, U., Rau D., Renner, A., Schreiber, H., Ullrich, S. & Penner, I. K. (2021). Mental symptoms in MS (MeSyMS): Development and validation of a new assessment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 49, 102744.

Planung: Mit Unterstützung von Iris-Katharina Penner erstellte ich das Forschungsdesign.

Umsetzung: Die Fragebogenkonstruktion, die Teilnehmerrekrutierung, die Datenerhebung und die Dateneingabe führte ich hauptverantwortlich durch. Sharon Baetge, Carolin Balloff, Markus Heibel, Uwe Meier, Daniela Rau, Alina Renner, Herbert Schreiber und Iris-Katharina Penner unterstützten mich bei der Rekrutierung von zusätzlichen Teilnehmern. Sharon Baetge, Carolin Balloff und Alina Renner unterstützten mich zusätzlich bei der Dateneingabe.

Auswertung: Die statischen Analysen führte ich selbstständig durch. Sebastian Ullrich überprüfte die statischen Analysen auf Korrektheit.

Manuskript: Ich übernahm alle Arbeitsschritte zur Manuskripterstellung selbstständig, von der Literaturrecherche, der Erstellung der Tabellen und Grafiken bis zur Verschriftlichung des Textes. Sharon J. Baetge, Carolin Balloff, Axel Buchner, Gereon Rudolf Fink, Markus Heibel, Uwe Meier, Daniela Rau, Alina Renner, Herbert Schreiber, Sebastian Ullrich und Iris-Katharina Penner machten konstruktive Verbesserungsvorschläge, die ich nach sorgfältiger Prüfung gegebenenfalls in das Manuskript eingearbeitet habe. Ich führte alle inhaltlichen und koordinierenden Arbeitsschritte des wissenschaftlichen Begutachtungsprozesses bei der Fachzeitschrift durch.

Studie 3:

Filser, M., Baetge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Meuth, S., Renner, A. & Penner, I. K. (2023). Assessing mental health in patients with MS: Comparing two patient-reported outcome measures and evaluating the concordance between patient and informant perspectives. *Under submission*.

Planung: Die Planung führte ich selbstständig durch. Iris-Katharina Penner und Axel Buchner überprüften das vorgeschlagene Forschungsdesign.

Auswertung: Die Datenerhebung, Dateneingabe und die statischen Analysen führte ich selbstständig durch.

Umsetzung: Die Teilnehmerrekrutierung, die Datenerhebung und die Dateneingabe führte ich hauptverantwortlich durch. Carolin Balloff und Iris-Katharina Penner unterstützten mich bei der Rekrutierung von Teilnehmern. Sharon Baetge, Carolin Balloff und Alina Renner unterstützten mich zusätzlich bei der Dateneingabe.

Manuskript: Ich übernahm alle Arbeitsschritte zur Manuskripterstellung selbstständig, von der Literaturrecherche, der Erstellung der Tabellen und Grafiken bis zur Verschriftlichung des Textes. Sharon J. Baetge, Carolin Balloff, Axel Buchner, Sven Meuth, Alina Renner und Iris-Katharina Penner machten konstruktive Verbesserungsvorschläge, die ich nach sorgfältiger Prüfung gegebenenfalls in das Manuskript eingearbeitet habe.

Zusätzliche Forschungsarbeiten

Erstautorenschaften

Penner, I.-K., Filser, M.⁸, Bätge, S. J., Renner, A., Ullrich, S., & Lassek, C. (2021). Klinische Umsetzbarkeit der kognitiven Screeningbatterie BICAMS bei Patienten mit Multipler Sklerose: Ergebnisse der Machbarkeitsstudie in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 92(10), 1031-1041. doi: 10.1007/s00115-021-01073-5.

Filser, M., Schreiber, H., Pöttgen, J., Ullrich, S., Lang, M., & Penner, I. K. (2018). The brief international cognitive assessment in multiple sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *Journal of Neurology*, 265, 2587-2593.

Buchkapitel:

Filser, M., & Penner, I. K. (2023). Personality factors and motivation. In *Fatigue in multiple sclerosis: Background, clinic, diagnostic, therapy* (pp. 83-89). Cham: Springer International Publishing.

Ko-Autorenschaft:

Renner, A., Bätge, S. J., Filser, M., Lau, S., Pöttgen, J., & Penner, I. K. (2023). Non-pharmacological randomized intervention trial for the management of neuropsychological symptoms in outpatients with progressive multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-13.

Baetge, S. J., Filser, M., Renner, A., Raithel, L. M., Lau, S., Pöttgen, J., & Penner, I. K. (2023). Supporting brain health in multiple sclerosis: exploring the potential of neuroeducation combined with practical mindfulness exercises in the management of neuropsychological symptoms. *Journal of Neurology*, 270(6), 3058-3071.

Baetge, S. J., Dietrich, M., Filser, M., Renner, A., Stute, N., Gasis, M., ... & Penner, I. K. (2021). Association of retinal layer thickness with cognition in patients with multiple sclerosis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 8(4).

⁸ Geteilte Erstautorenschaft: Iris-Katharina Penner und Melanie Filser haben gleichwertig zur Erstautorenschaft beigetragen.

- Baetge, S. J., Filser, M., Renner, A., Ullrich, S., Lassek, C., & Penner, I. K. (2020). On the validity of single tests, two-test combinations, and the full Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in detecting patients with cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1919-1928.
- Aktas, O., Renner, A., Huss, A., Filser, M., Baetge, S., Stute, N., ... & Penner, I. K. (2020). Serum neurofilament light chain: No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7(6).
- Renner, A., Baetge, S. J., Filser, M., & Penner, I. K. (2020). Working ability in individuals with different disease courses of multiple sclerosis: Factors beyond physical impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46, 102559.
- Renner, A., Baetge, S. J., Filser, M., Ullrich, S., Lassek, C., & Penner, I. K. (2020). Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *Journal of Neuropsychology*, 14(3), 347-369.

Einzelarbeiten

Studie 1: Manifestation von affektiven Symptomen und die derzeit verfügbaren Erfassungsinstrumente bei Patienten mit MS

Fachartikel zur ersten Studie: Narrative Literaturübersicht

Filser, M., Buchner, A., Fink, G. R., Gold, S. M., & Penner, I. K. (2022). The manifestation of affective symptoms in multiple sclerosis and discussion of the currently available diagnostic assessment tools. *Journal of neurology*, 270(1), 171 - 207.



The manifestation of affective symptoms in multiple sclerosis and discussion of the currently available diagnostic assessment tools

Melanie Filser^{1,8} · Axel Buchner¹ · Gereon Rudolf Fink^{2,3} · Stefan M. Gold^{4,5,6} · Iris-Katharina Penner^{7,8,9} 

Received: 21 May 2022 / Revised: 27 August 2022 / Accepted: 29 August 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Introduction In addition to physical and cognitive symptoms, patients with multiple sclerosis (MS) have an increased risk of experiencing mental health problems.

Methods This narrative review provides an overview of the appearance and epidemiology of affective symptoms in MS such as depression, anxiety, bipolar disorder, euphoria, and pseudobulbar affect. Furthermore, the association between affective symptoms and quality of life and the currently used diagnostic instruments for assessing these symptoms are considered whereby relevant studies published between 2009 and 2021 were included in the review.

Results Patients with mild and moderate disability more frequently reported severe problems with depression and anxiety than severe mobility problems. Apart from the occurrence of depression, little is known about the association of other affective symptoms such as anxiety, bipolar disorder, euphoria, and pseudobulbar affect and subsyndromal symptoms, which fail to meet the diagnostic criteria but are nevertheless a significant source of distress. Although there are a few recommendations in the research to perform routine screenings for diagnosable affective disorders, a standardized diagnostic procedure to assess subsyndromal symptoms is still lacking. As the applied measurements are diverse and show low accuracy to detect these symptoms, patients who experience affective symptoms are less likely to be identified.

Discussion In addition to the consideration of definite psychiatric diagnoses, there is an unmet need for a common definition and assessment of disease-related affective symptoms in MS. Future studies should focus on the improvement and standardization of a common diagnostic procedure for subsyndromal affective symptoms in MS to enable integrated and optimal care for patients.

Keywords Multiple sclerosis · Affective symptoms · Mental health · Diagnostic assessment tools · Quality of life

✉ Iris-Katharina Penner
iris-katharina.penner@insel.ch

¹ Department of Experimental Psychology, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

² Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany

³ Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Centre, Cognitive Neuroscience, Jülich, Germany

⁴ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Benjamin Franklin (CBF), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁵ Medical Department, Section Psychosomatics, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁶ Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), Center for Molecular Neurobiology, University Medical Center, Hamburg-Eppendorf, Germany

⁷ Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

⁸ COGITO Centre for Applied Neurocognition and Neuropsychological Research, Life Science Centre, Düsseldorf, Germany

⁹ Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

Background

Apart from physical symptoms, most patients with multiple sclerosis (MS) experience cognitive deficits [1] and affective symptoms which may negatively affect their social and family life, thereby contributing to the burden of the disease [2, 3]. Significantly, patients are found to experience severe affective symptoms at all levels of disease severity and patients with mild and moderate disability (EDSS 0–6.5) reported severe problems with depression and anxiety even more often than severe mobility problems [3].

The lifetime prevalence of affective disorders such as major depression or anxiety disorders in MS can be as high as 50% [4–6] and is thus substantially higher than in the general population [7, 8]. Several factors may mediate the occurrence of affective symptoms, including socioeconomic status, age, sex, and the region of residence. Even when these factors are controlled for, there remains a significantly higher annual prevalence risk of affective symptoms in patients with MS when compared to the general population [9]. While the prescription of steroid therapy [10] as well as of some disease modifying treatments is associated with subsequent risks of mood disturbance, such as depressive episodes [11], manic and psychosis [10, 12] the etiology and pathogenesis of these comorbidities are still poorly understood.

There are also indications that affective symptoms become apparent at an early stage of the disease, even before the definite diagnosis of MS [13–15], and remain stable for at least 3 years [16]. Support for this assumption comes from a recent retrospective cohort study in which an association between stress-related disorders and an increased risk of subsequent autoimmune diseases was shown [17]. The association between autoimmune disease and affective disorders also indicated an immunological contribution to the development of affective symptoms [18] and hence affective symptoms may comprise the first manifestations of MS [15]. From this, it can be inferred that the presence of neuropsychiatric comorbidities indicates a clear need for intervention as early as possible [14, 19].

Nevertheless, there is evidence suggesting that affective symptoms are still underdiagnosed and undertreated in the clinical standard care of patients with MS [20, 21]. Against this background, in this narrative review, we provide an overview of the incidence and prevalence of affective disorders and symptoms in MS and their impact on quality of life, as well as the current clinical assessment options.

Methods

Included in this narrative review were studies with findings on the appearance and epidemiology of affective symptoms and disorders which include depression,

anxiety, bipolar disorder, euphoria, and pseudobulbar affect (pathological laughing and crying) in patients with MS. Furthermore, studies focusing on the association between the mentioned affective symptoms or disorders and quality of life were considered, and the findings from the available diagnostic assessment tools are discussed. The literature search was limited to studies that were published between 2009 and 2021, even though a few selective earlier studies were also included if they showed basic insights concerning the covered domains. Case reports were not included. The articles of interest were identified in the ISI Web of Science, ScienceDirect, PubMed, EBSCO Psychology (PsycINFO, PsycARTICLES, PSYINDEXplus), Google Scholar, and Cochrane library.

Results

The 65 analyzed articles for this literature review are displayed in the appendix (Tables 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13), sorted chronologically by year (and alphabetically by author name). The tables contain information about the first author, publication year, investigated symptom or disorder category, total sample size of MS population, age, gender, country of data, included diagnostic assessment tools, main findings, and comments.

Depression

According to cross-national data, major depression represents one of the most common affective disorders with a lifetime prevalence of 20% in the general population [22]. In patients with MS, depression seems to occur more often [23–27] and there is evidence suggesting that patients with MS show a risk of up to 50% of developing major depression in their lifetime [28]. In comparison to the general population, patients with MS have been found to show an elevated point prevalence in depression by 9.3% [8] up to 23.7% [5]. Adjusting for age and sex, the incidence of depression was found to be 71% higher in a group of patients with MS than in a matched healthy control sample [6]. When considering self-reports only, depression rates were even higher. For example, 54% of the patients with MS in the United Kingdom were found to experience depression at some point in their life [29].

In the general population, depressive symptoms are reported to be more frequent in females (12.4%) than in males (6.1%) [8]. However, Théaudin and colleagues [30] did not find any evidence of sex differences concerning depression in MS patients.

Furthermore, compared to patients experiencing depressive symptoms without underlying medical illness, patients with MS showed a comparable clinical presentation of depressive symptomatology. The observed differences between depressive patients and patients with MS were found in specified symptoms: fatigue and irritability were pronounced in patients with MS, while anhedonia and loss of interest were pronounced in patients with a Major Depression [24, 31].

Anxiety

Compared to the lifetime prevalence rates for depression, the reported prevalence rates of an anxiety disorder or anxiety symptoms in MS (general anxiety disorder, social anxiety, agoraphobia, etc.) are more homogeneous, ranging from 20 to 44.5% [32–36]. According to the World Health Organisation (WHO), 8.5% of people in the normal population experience a general anxiety disorder. In contrast, Poder and colleagues (2009) showed that 30.6% of patients with MS were diagnosed with social anxiety disorder, while half of these patients were also diagnosed with general anxiety [37]. Compared to the general population, patients with MS were found to show a higher point prevalence in generalized anxiety disorder by 2.2% [8]. The systematic review by Marrie and colleagues in 2015 also revealed an elevated average point prevalence for anxiety of 21.9% in the MS population [5]. An increased risk of anxiety was found in the pre- and post-diagnostic period of MS, compared to control groups [7, 38]. Female patients with MS and patients with a relapsing–remitting disease course and a worse degree of functional disability showed higher symptoms of anxiety [29, 30].

After adjusting for age and sex, the incidence of an anxiety disorder was still 42% higher in patients with MS than in a matched healthy control sample [6]. In a recent meta-analysis, Boeschoten and colleagues (2017) demonstrated that 22.1% of patients with MS were affected by anxiety [35]. As is the case for depression, when considering self-reports only, anxiety rates were higher as 46.9% of patients with MS in the United Kingdom indicated experiencing anxiety at some point in their life [29].

Interaction of depression and anxiety

With respect to the interaction between depression and anxiety in patients with MS, the results are inconsistent. Some studies indicate that depression and anxiety may be interdependent [33, 39] while more recent findings show that non-somatic symptoms of depression (excessive worry, fear of losing control, inability to relax, etc.) and employment status were risk factors for higher levels of anxiety symptoms in MS [40]. Askari et al. (2014) concluded that depression

and the disability level are independent predictors of anxiety [32]. Other studies revealed that the relationship between different aspects of depression and anxiety might change over the course of MS, such that patients may report a stronger link between somatic symptoms of depression with symptoms of anxiety at later disease stages than at earlier stages [40]. Kehler and Hadjistavropoulos (2009) showed that patients with MS and depression had higher levels of health anxiety, the fear or worry about health, compared to an age-matched control group [41]. Nevertheless, although there are no clear correlations between anxious and depressive symptoms in patients with MS the suffering of pressure in the medical history of the affected patients is indisputable.

Bipolar disorder

A further manifestation of affective disorder that should be considered in patients with MS is a bipolar spectrum disorder. Although findings vary from country to country, a large cross-sectional survey across 11 countries found the overall lifetime prevalence of bipolar spectrum disorder to be 2.4% in the general population [42]. There are currently only a few findings concerning the epidemiology, prevalence, and incidence of bipolar disorder in MS patients or correlations between MS and bipolar disorder [12]. Relative to age- and sex-matched controls, Carta and colleagues (2013) reported an odds ratio of 44.4 for experiencing a bipolar disorder together with MS [43]. Marrie et al. (2015) reported a lifetime prevalence of up to 16.2% in patients with MS. An increased lifetime prevalence of bipolar spectrum disorder (bipolar disorders type I and II and cyclothymic disorders) has also been reported for patients with MS when compared to age- and sex-matched controls [5]. After adjusting for age and sex, the incidence of bipolar disorder was 99% higher in MS patients than in the matched healthy population [7].

Euphoria

Pathological euphoria as one component of the affective symptoms in MS was first described in the nineteenth century, whereby approximately 10% of the patients were diagnosed to be affected by the pathological expression of euphoria [44]. Given that there was no guidance for a common operationalization of euphoria in patients with MS, different subsequent definitions must be considered. Cottrell and Wilson (1926) provided a classical description of euphoria in which three associated but independent types of euphoria are distinguished [45, 46]: (1) “euphoria sclerotica”: a mental state or mood of cheerfulness and happiness; (2) “eutoniasclerotica”: a feeling of being physically well despite physical deficits; patients in this state are convinced that they can do anything and they are oblivious of their actual physical disability; and (3) “spessclerotica”:

a great optimism concerning the future and the prospects of complete recovery from the symptoms [46]. Based on this definition of “euphoria sclerotica,” Paparrigopoulos et al. (2010) described euphoria as a fixed mental state of unusual cheerfulness and optimism about the future despite the presence of a neurological disability. The authors suggested that euphoria should be regarded as a personality change that should be considered distinct from hypomania despite having superficial similarities with it [26]. Duncan et al. (2015) put forward a contemporary definition of euphoria as an “overly optimistic” or “unrealistic optimism” [45]. Using the classical euphoria definition and interviewing method developed by Cottrell and Wilson (1926), Duncan et al. (2016) found high proportions of Cottrell and Wilson’s three types of euphoria (between 63 and 70%, depending on the type of euphoria) in patients with MS. In contrast, using a more contemporary definition and measurement instrument (questions of the Neuropsychiatric Inventory by Cummings (1997) [47]), only 11% of patients with MS were diagnosed as having symptoms of euphoria. The proportions of Cottrell and Wilson’s three types of euphoria in the control group varied between 86 and 94% and thus were significantly higher than the proportions found in the MS group. In contrast, when the Neuropsychiatric Inventory was used, the proportion of persons diagnosed with euphoria in the control group was 4% and thus was *lower* than the proportion found in the group of patients with MS although the relevant statistical test narrowly missed the conventional criterion of statistical significance [48]. Nevertheless, there are some clear correlations, and patients with symptoms of euphoria were more likely to suffer from a progressive disease form and showed more significant structural pathology [45].

Pseudobulbar affect

A particular type of affective symptom that occurs in patients with MS is pseudobulbar affect. This affective disinhibition syndrome is also known as pathological laughing and crying and is characterized by spontaneous, involuntary, and uncontrollable outbursts of contextually inappropriate laughing or crying that are inconsistent with the patient’s underlying feelings or incongruent with external triggers [49]. Uncontrollable crying seems to be more common than laughing and this mood disturbance has been described in 10% of the MS patients [50]. There are no studies on the prevalence rate of pseudobulbar affect in the general population [49]. A recent study suggests that there may be a relationship between the occurrence of pseudobulbar affect and cognitive impairment in patients with MS. Specifically, deficits in processing

speed, visuospatial memory, verbal learning, and fluency in patients with MS have been reported to be associated with pseudobulbar affect [51]. Although more scientific evidence is needed in this area, based on previous indications attention should also be given to pseudobulbar affect in the care of patients with MS.

Association between affective symptoms and quality of life

Affective symptoms such as depression, anxiety, and bipolar disorder are associated with decreased adherence to MS treatment [52], more unfortunate disease progression, cognitive deficits [33], higher suicide risk [53], and reduced quality of life [3, 20, 27]. Depressive symptoms were found to covary with fatigue and reduced cognitive performance, especially concerning information processing speed, attention, working memory, and executive function [54]. Both symptoms of fatigue and reduced cognitive performance may severely affect patients’ quality of life.

Higher levels of health anxiety are associated with greater emotional preoccupation, more use of social support, and reduced use of adaptive coping strategies to manage disabilities in MS [41]. Recent findings show an association between emotional dysregulation and lower health-related quality of life. Maladaptive strategies and difficulties in regulating emotions mediated the associations of depression and anxiety with the quality of life in patients with a progressive course of MS [55].

There seem to be no studies on the possible interactions of euphoria or pseudobulbar affect with important aspects of quality of life such as physical disability or cognitive impairment. The most elaborated studies on quality of life in patients with MS with affective symptoms are available for depression.

Early studies seemed to indicate that greater disease severity and shorter disease duration may be associated with a clinically significant level of depressive symptoms in patients with MS [56]. However, there are also controversial findings concerning the correlation between depression and physical limitations in patients with MS: previous findings provided no evidence of a direct relationship between depression and the Expanded Disability Status Scale [57] as a measure of physical disability in MS [58]. More recent findings showed that patients with MS and comorbid depression had a significantly increased risk of worsening disability [59]. The presence of depression, anxiety, or bipolar disorder was associated with a higher EDSS score in female patients with

MS (adjusted for disease duration and progression, age, sex, socioeconomic status, physical comorbidity count, and disease-modifying therapy exposure) [60]. Furthermore, Honarmand et al. (2011) reported a strong association between unemployment and the severity of depression in MS. This work highlighted the need to consider more than physical functioning for the prediction of the employment status as an essential aspect of quality of life [61].

Diagnostic assessment tools

Although there are a few recommendations in the research to perform routine screenings for diagnosable affective disorder in MS, clinicians generally collect information about affect symptoms through unstructured and semi-structured interviews [62–64], and a clear diagnostic procedure is still lacking [21, 35].

Specifically, affective symptoms deserve more attention in patients with MS given that they have a substantial impact on disease progression and quality of life [27]. Mood disturbances may reduce the ability to cope with disabilities in MS [39, 41], cognitive performance [33, 54], and adherence to therapy [52]. However, it is important to note that despite the apparent plausibility, causal interpretations of the typically correlational findings in this domain are not warranted.

An overview of the diagnostic methods used for diagnosing affective disorders and symptoms in MS is provided in Table 1. In clinical contexts, a semi-structured interview is applied to identify DSM-IV diagnoses

(SCID) including anxiety and depression [65]. However, this method is time-consuming and thus is seldom used in clinical practice for the care of patients with MS. Typically, self-reporting measures are used instead and a systematic review revealed the need to assess the utility of these measures [66]. The following screening measures for depression were frequently reported: the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [67], the Center for Epidemiologic Studies Depression rating scale (CES-D) [68], and the Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI) [69]. Regarding screening measures for anxiety, the following self-reporting measures are partially validated and usually used in MS: the Beck Anxiety Inventory (BAI) [32], and the Anxiety 7-item and Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) [70]. Some measures assessing both depression and anxiety that are used include the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) [71], the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [68, 72], and the Patient-Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) [66]. A systematic review confirmed the need for early intervention and treatment of anxiety throughout the course of MS [73]. Therefore, research has already addressed the need for improvement in diagnosing depression [74, 75] and anxiety [70, 72, 75] in MS. The Hospital Anxiety and Depression Scale has become a widely used screening instrument in patients with MS and it can be considered a valid instrument for assessing symptoms of both depression and anxiety [76].

A more specialized instrument for manic and hypomanic symptoms is the Mood Disorder Questionnaire,

Table 1 Diagnostic assessment tools for the listed affective burdens or mood disturbances

Diagnostic assessment tools	Depression	Anxiety	Bipolar disorder	Euphoria	Pseudobulbar Affect
SCID	x	x	–	–	–
BDI-II	x	–	–	–	–
CES-D	x	–	–	–	–
CMDI	x	–	–	–	–
BAI	–	x	–	–	–
GAD-7	–	x	–	–	–
PHQ-9	x	–	–	–	–
HADS	x	x	–	–	–
PROMIS	x	x	–	–	–
Mood Disorder Questionnaire	–	–	x	–	–
CNS-LS	–	–	–	–	x

PCL pathological laughing and crying, *SCID* Structured Clinical Interview for DSM Disorders, *BDI-II* Beck Depression Inventory-II, *CES-D* Center for Epidemiologic Studies Depression rating scale, *CMDI* Chicago Multiscale Depression Inventory, *BAI* Beck Anxiety Inventory, *GAD-7* Anxiety 7-item and Generalized Anxiety Disorder Scale, *PHQ-9* 9-item Patient Health Questionnaire, *HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale, *PROMIS* Patient-Reported Outcome Measurement Information System, *CNS-LS* Center for Neurologic Study-Lability Scale

which is a standardized screening questionnaire [77]. It is the most widely studied screening instrument for bipolar disorder [77] and has been applied in patients with MS [78]. Unfortunately, both the sensitivity and specificity of this instrument are low [77].

To detect and measure the severity of a pseudobulbar affect, the self-reporting method known as the Center for Neurologic Study- Liability Scale (CNS-LS) includes two subscales measuring labile laughter and tearfulness [12]. However, the CNS-LS was not developed for use in MS and a disease-related diagnostic procedure for euphoria does not seem to exist.

A considerable number of studies have revealed that the instruments to measure diagnosable affective symptoms which have been validated in patients with MS show similar characteristics and correlate with each other [65, 79] whereby there was no clear superiority of one instrument over the others. The instruments shared high negative predictive values; therefore, clinicians could exclude the presence of a definite diagnosis of depression or generalized anxiety disorder, although the diagnostic accuracy was low. Consequently, individuals with scores that are elevated but still below the cut-off points may experience subsyndromal symptoms, which are not discovered but also warrant clinical attention. Furthermore, a recent study in this context showed that less obvious symptoms such as social and emotional health problems can be more relevant in identifying mood disturbances in patients with MS than anxiety and depression [80]. This underpins the role of subsyndromal affective symptoms and the need for the identification of individuals with symptoms below the cut-off points of definite diagnostic criteria in the context of MS.

Discussion and conclusion

This narrative review shows a large range of prevalence and incidence rates of affective symptoms in MS such as depression, anxiety, bipolar disorder, euphoria, and pseudobulbar affect. Focusing on individual studies could thus easily lead to an underestimation of the rates at which these affective symptoms occur [21].

One reason for the wide range in prevalence and incidence rates of affective symptoms in MS may be the use of widely varying diagnostic methods. However, even the lower ends of the reported prevalence and incidence rates suggest that a substantial proportion of patients with MS experience affective disorders and symptoms. Affective symptoms may even be the first manifestation of the disease [14, 15, 19]. Although pathological mood expressions such as euphoria and pseudobulbar affect were already identified in the first description of MS [44], investigations concerning symptoms

that do not meet the criteria for a diagnosable disorder are still rare.

In addition to a few recommendations to screen patients with MS for definite psychiatric disorders [62–64, 81], there are no recommendations concerning how to proceed if symptoms fail to meet diagnostic criteria but are nevertheless a significant source of distress [63]. Such subsyndromal affective symptoms are reported spontaneously by individuals or collected in response to the demand of the clinicians (through interviews, questionnaires, checklists, or severity rating scales) but do not meet the diagnostic criteria (e.g., duration, intensity, and impact of functioning) of definite psychiatric diagnoses [63]. Most of the assessments used focused on single symptoms, which have been partially validated for use in MS patients but not specifically developed for this purpose. A first indication of how relevant subsyndromal symptoms are in dealing with emotional states was derived from a recent study which showed that symptoms such as social and emotional health problems in MS that are less obvious than anxiety and depression are important for the mental health of patients with MS [77]. Neglecting these symptoms would be problematic given that they are negatively associated with the quality of life of MS patients [18, 25, 78]. These deficiencies point to the need for an MS-related assessment tool to also detect subsyndromal affective symptoms in the clinical care of patients with MS.

The lack of a common procedure and sensitive assessment tool for less obvious or subsyndromal affective symptoms can partly explain the reason why the occurrence of affective symptoms is still underestimated and as a result, often remain untreated [21, 65]. Future studies are needed to facilitate better insights into the interaction of these symptoms and the underlying pathophysiology [50]. The elaboration of a common definition of relevant MS-related affective symptoms and mood disturbances, including relevant subsyndromal symptoms, should be focused on in future investigations as a deeper understanding of these issues could improve the care of MS patients. Translating these findings into a definition of a standardized diagnostic procedure is necessary for integrated treatment methods, including essentially the aspects of mental health.

Appendix: Tables with included and reviewed research articles

Tables 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13.

Table 2 Included references

Author, Year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Brown et al. 2009 [39] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 101 Age: 42.6 ± 10.7 Female (<i>n</i>): 81.0 Australia	BDI-II, STAI, SEFCL, LEDS, LOT; LOC, SSQ, 2- question of Pittsburgh sleep quality index	Depression predicted anxiety and anxiety predicted later depression. Psychological distress (i.e. anxiety, depression) was predicted by a combination of unhealthy behaviours (e.g. drug use, smoking, no exercise, or relaxation) and psychological factors (e.g. low optimism, avoidance coping), similar to the results of community-based studies. However, state-anxiety was also predicted by immunotherapy status	A 2-year prospective longitudinal study. Additional questionnaires: Coping questionnaire (66-item), a short screening battery (14-items) assessing life-style factors
Hausleiter et al. 2009 [50] ^b	Depression, anxiety, pseudobulbar affect, bipolar disorder, euphoria	NA	NA	In addition to the psychiatric manifestations of MS, many patients have reactive psychological problems that are often hard to distinguish from the 'organic' causation of psychopathology. In any event, psychiatric comorbidity in MS deserves greater clinical attention than has been previously paid, because the presence of psychopathology may have deleterious effects on the disease process and impair coping with disability	Information about prevalences and correlations of a wide range of psychiatric disorders
Honarmand et al. 2009 [75] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 140 Age: 44.6 ± 10.3 Female (<i>n</i>): 135 Canada	HADS, SCID-IV	A threshold score of 8 or greater on the HADS depression subscale provides a sensitivity of 90% and specificity of 87.3% (ROC area under the curve 0.938). The same cut-off score gives a sensitivity of 88.5% and a specificity of 80.7% on the anxiety subscale (ROC area under the curve 0.913), but for generalized anxiety disorder only. HADS is a useful marker of major depression and generalized anxiety disorder, but not other anxiety disorders, in MS patients	Self-report rating scales represent a challenge because of somatic confounders

Table 2 (continued)

Author, Year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Kehler et al. 2009 [41] ^a	Anxiety, QoL	n = 246 Age: 41.8 ± 10.2 Female (n): 200 Canada	SHAI, HADS, GNDS, WOCQ, CHIP	Participants with MS reported higher levels of health anxiety compared to an age-matched control sample. Compared to normal levels of health anxiety, participants with MS with elevated health anxiety were differentiated by endorsement of greater use of Emotional Preoccupation and Social Support and less use of Problem-Focused Coping. Participants with elevated health anxiety experienced greater disability and generalized anxiety. Health anxiety and generalized anxiety were both uniquely associated with Emotional Preoccupation coping, whereas only health anxiety was uniquely associated with Problem-Focused coping	Clinicians should be aware that health anxiety is elevated in people with MS, and that as many as 25% of individuals with MS report health anxiety in a clinical range
Marrie et al. 2009 [21] ^a	Depression, anxiety, bipolar disorder	n = 8983 Age: 52.7 ± 10.4 Female (%): 75.8 North America	CESD	Mental comorbidity affected 4264 (48%) responders; depression most frequently (4012, 46%). Among participants not reporting mental comorbidity, 751 (16.2%) had CESD scores ≥ 21 suggesting undiagnosed depression. Lower socioeconomic status was associated with increased odds of depression, undiagnosed depression, and untreated depression. Mental comorbidity remains underdiagnosed and undertreated in MS. Patients of lower socioeconomic status bear a disproportionate share of the burden of depression	Participants in the North American Research Committee on MS

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table; n = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BDI-I/II* Beck Depression Inventory, *CES-D* (-10) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (10-item scale, identical to the CES-D), *CHIP* Coping with health, injuries, and problems scale, *GNDS* Guy's neurological disability scale, *HADS* (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *LEDS* life-events and difficulties schedule, *LOT* life orientation test (revised), *LOC* health locus of control scale, *MS* Multiple Sclerosis, *QoL* quality of life, *SCID* (-IV) Structured Clinical Interview for the (for DSM-IV), *SHAI* Short Health Anxiety Inventory, *SSQ* Sarason social support questionnaire, *STAI* State-Trait Anxiety Inventory, *WOCQ* Ways of coping questionnaire

Table 3 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Poder et al. (2009) [37] ^a	Anxiety, QoL	<i>n</i> = 245 Age: 46.1 ± 10.6 Female (<i>n</i>): 200 Canada	HADS, DMSRU, HRQoL, CAGE, HUI, SCID, SPIN	30.6% of the sample had clinically significant social anxiety symptoms as defined by a SPIN threshold of 19. Neurological disability did not differ between these groups. Half of those with social anxiety also had general anxiety and a quarter had depression. The severity of social anxiety symptoms was not related to the level of neurological disability, although it was associated with reduced health related QoL. Clinicians should consider screening for symptoms of social anxiety, especially as MS severity or duration are not good indicators of its likely presence or severity	Optimal screening methods, and potential treatments of social anxiety symptoms in MS patients is warranted
Paparrigopoulos et al. 2010 [26] ^b	Depression, anxiety, euphoria, pathological laughing and crying	NA	NA	Neuropsychiatric symptoms are present in most patients with MS even in the early stages of the disease. Major depression is the most common neuropsychiatric disorder in MS and a key determinant of morbidity, mortality, patient QoL and possibly disease progression; it has also been found to correlate with the caregiver's distress and QoL. Early recognition and effective management of depression and other neuropsychiatric symptoms are essential parts of optimal care for patients with MS.	A comprehensive biopsychosocial neuropsychiatric, and not strictly neurological, approach is warranted in the diagnostic and treatment modalities provided to patients with MS
Da Silva et al. 2011 [56] ^a	Depression, anxiety, QoL	<i>n</i> = 325 Age: 39.5 ± 10.8 Female (<i>n</i>): 205 Portugal	HADS, MSSS	The study results confirmed the high prevalence of anxiety and depression in MS patients and significant associations between depression scores and physical manifestations of MS. Age, disease duration, age at onset, EDSS, and MSSS were positively associated with depression scores. Levels of anxiety and depression were significantly higher for MS patients' group than healthy subjects. Age, Low education in MS was significantly associated with more anxiety and depression symptoms	The study findings support a close linkage between depressive mood and physical manifestations of MS

Table 3 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Honarmand et al. 2011 [6] ^a	Depression, QoL	<i>n</i> = 106 Age: 44.7 ± 8.3 Female (<i>n</i>): 82 Canada	MSFC, BRBN, HADS, NEO-FFPI	The findings highlight the utility of the MSFC as a predictor of unemployment in MS. Furthermore, a strong association was found between unemployment and the personality construct "Agreeableness", and severity of depression	Focus on unemployment in MS patients, as an important part of QoL
Iacovides et al. 2011 [49] ^b	Bipolar disorder, euphoria, pseudobulbar affect, pathological laughing and crying, QoL	NA	NA	Psychopathological symptoms and signs should also be considered in the differential diagnosis in the first clinical manifestations of MS – even in the absence of neurological clinical findings, or in the presence of 'mild' ones Even though the higher prevalence of psychiatric disorders in MS is well established, such disorders remain underdiagnosed and undertreated. A shift in the clinical suspicion towards the psychiatric morbidity in MS patients and the optimal treatment of those disorders is fundamental	Psychiatric disorders and symptoms such as bipolar disorder, pseudobulbar affect, euphoria sclerótica, anxiety and personality changes are also reported to be overrepresented in MS patients

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. *n* = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BRBN* Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, *CAGE* Questions Adapted to Include Drug Use, *DMSRU* Dalhousie MS Research Unit, *HADS* (-*A*/*D*) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *HRQoL* Health-Related QoL, *HUI* Health Utilities Index, *MS* Multiple Sclerosis, *MSFC* MS Functional Composite, *MSSS* MS Severity Scale, *NEO-FFPI* Five-Factor Personality Inventory, *NPI* Neuropsychiatric Inventory, *QoL* Quality of life, *SCID* (-*IV*) Structured Clinical Interview for the (for DSM-IV), *SPIN* Social Phobia Inventory

Table 4 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Tarrants et al. 2011 [52] ^a	Depression, QoL	<i>n</i> = 436 Age: NA Female (<i>n</i>): 381 USA	ICD-9-CM code	MS patients with comorbid depression were approximately half as likely to be adherent to their DMT relative to patients with MS without depression. Although treatment with antidepressant therapy generally did not improve the likelihood of adherence, treatment with antidepressants for at least 6 months was associated with better adherence to DMT	None
Zimmerman et al. 2011 [77] ^b	Bipolar disorder	NA	MDQ, DSM-IV, CIDI, SCID, MINI	Across all studies the sensitivity of the MDQ was 61.3%; specificity, 87.5%; positive predictive value, 58.0%; and negative predictive value, 88.9%. Compared to the studies using the MDQ for psychiatric outpatients, studies using it in the general population found it to have much lower sensitivity and positive predictive value, and higher specificity and negative predictive value. The MDQ's sensitivity was higher in detecting bipolar I disorder than bipolar II disorder (66.3% vs. 38.6%). Lowering the threshold to identify cases markedly improved the MDQ's sensitivity, with only a modest reduction in specificity	Studies of the best symptom cutoff to identify cases have produced inconsistent findings. Based on current available evidence, routine clinical use of the MDQ cannot be recommended because of the absence of studies simultaneously examining both the potential benefits and costs of screening
Jones et al. 2012 [29] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 7786 Age: 50.9 ± 11.5 Female (<i>n</i>): 3253 United Kingdom	HADS	Anxiety and depression rates were notably high, with over half (54.1%) scoring ≥ 8 for anxiety and 46.9% scoring ≥ 8 for depression. Women with relapsing–remitting MS were more anxious than men with this type, and then women with other types of MS. Within each gender, men and women with secondary progressive MS were more depressed than men or women with other types of MS	Anxiety and depression are highly prevalent in people with MS, indicating that their mental health needs could be better addressed to provide the best care for people with MS

Table 4 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Leonavičius et al. 2012 [2] ^a	Depression, QoL	n = 270 Age: 42.4 ± 11.7 Female (n): 187 Lithuania	ICD-10	Depression was present in 20.7% of patients, with a similar prevalence between the sexes. Patients who indicated that MS interfered with their family life were at significantly increased risk of depression. Patients who identified the need to pay more attention to MS, and to include more medications in reimbursement lists, as factors that would improve the management of MS, were more likely to be diagnosed with depression	The negative impact of MS on family life is an important factor contributing to the risk of depression
Wood et al. 2012 [36] ^a	Anxiety, depression	n = 198 Age: 48.2 ± 11.4 Female (n): 137 Australia	HADS, FSS	Prevalence of anxiety was 44.5%, depression 18.5%, and fatigue 53.7%. Prevalence of anxiety (but not depression or fatigue) decreased by 8.1% per year of cohort observation, with the effect more pronounced in women (14.6%) than men (2.6%). There was no apparent seasonal variation in the prevalence of any of the three factors	All three factors (anxiety, depression and fatigue) occurred contemporaneously at cohort entry in a higher proportion of the cohort than expected by chance
Carta et al. 2013 [43] ^a	Depression, bipolar disorder	n = 201 Age: 38.9 ± 10.0 Female (n): 140 Italy	DSM-IV, ANTAS-SCID, MDQ, SF-12	Compared to controls, MS patients had a higher lifetime prevalence of DSM-IV. Major depressive disorder; Bipolar disorder I, Bipolar disorder II and Cyclothymia. As people with MS had a higher risk of depressive and bipolar spectrum disorders, ratio MDD/bipolar spectrum disorders was lower among cases indicating a higher association with Bipolar Spectrum Disorders and MS	The results suggest a risk of under-diagnosis of Bipolar disorder in MS and caution in prescribing Adjustment disorders to people with depressive episodes in MS without prior excluding Bipolar disorder

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. n = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: ANTAS Advanced Neuropsychiatric Tools and Assessment Schedule, CIDI Composite International Diagnostic Interview, CIS Clinical Interview Schedule, DMT Disease-modifying therapy, DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, FSS Fatigue Severity Scale, HADS (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), ICD-9/-10 International Classification of Disease, MDQ Mood Disorders Questionnaire, MINI Mini-International Neuropsychiatric Interview, MS Multiple Sclerosis, QoL quality of life, SCID (-IV) Structured Clinical Interview for the (for DSM-IV), SF-12 Short-Form-Health Survey

Table 5 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Leonavičius et al. 2013 [34] ^a	Anxiety	<i>n</i> = 312 Age: 42.0 ± 12.5 Female (<i>n</i>): 196 Lithuania	HADS, ICD-10	The results show a significant level of anxiety and low level of social activity in people with MS. Anxiety in MS patients was strongly related with younger age, shorter MS duration, prevalence of depression and lower level of social activity. A higher level of social activity was significantly related with older urban MS patients who indicated family status as living together and longer MS duration.	Patients were asked 'Did you take an active part during the last year in MS group activities such as clubs, meetings, camps, trainings, self-help groups, or other projects?
Marrie et al. 2013 [7] ^a	Anxiety, bipolar disorder	<i>n</i> = 4192 Age at symptom onset: 33.2 ± 11.1 Female (%): 71.7 Canada	ICD-9/10	Compared to medical records, administrative definitions showed moderate agreement for any mental comorbidity, mood disorders and depression, fair agreement for anxiety and bipolar disorder, and near perfect agreement for schizophrenia. The age-standardized prevalence of all mental comorbidities was higher in the MS than in the general populations	The prevalence of mental comorbidities is increased in MS compared to the general population
Thielscher et al. 2013 [62] ^a	Depression	<i>n</i> = 5137 Age: 46.1 ± 18.9 Female (%): 70.9 Germany	ICD-10	Alzheimer's/dementia, MS, and Parkinson's are riskier than epilepsy in terms of the likelihood of the development of depression. In patients with MS, 35% developed depression. Earlier estimates found a risk of up to 50–56%; and that the risk was higher in younger, single, better educated, and unemployed patients. It is not yet clear whether the depression is pathophysiological or reactive in nature	Analysis of how many patients' developed depression within five years

Table 5 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Askari et al. 2014 [32] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 180 Age: 32.4 ± 8.7 Female (<i>n</i>): 151 Iran	BDI, BAI	Mean BDI and BAI were not statistically different between male and female participants. Patients with higher levels of disability (higher EDSS) had significant higher BDI and BAI scores and there were significant positive correlations between EDSS and BDI and BAI scores. Patients with SPMS had significantly higher BDI and BAI scores	Multiple linear regression analysis showed that depression and disability level were independent predictors of anxiety in patients
Caceres et al. 2014 [16] ^a	Depression, euphoria	<i>n</i> = 110 Age: 36.6 ± 10.6 Female (%): 67.3 Latin America	BDI-II, NPI, MSNQ, Zarit's Caregiver's Burden Scale	In addition to overall neurological disability, both cognition and neuropsychiatric symptoms distinguished patients and controls. The prevalence of cognitive impairment was 34.5% and 20.9% presented with clinically significant neuropsychiatric symptomatology. Cognitive impairment was a significant predictor of employment status	In addition, cognitive status was assessed
Carta et al. 2014 [78] ^a	Depression, bipolar disorder, QoL	<i>n</i> = 201 Age: 38.9 ± 10.0 Female (<i>n</i>): 140 Italy	DSM-IV, ANTAS-SCID, MDQ, SF-12	MS was the strongest determinant in worsening the QoL in the overall sample. Both MDD and BD type-II lifetime diagnoses were significantly associated with a poorer QoL in the total sample as in cases of MS. In MS the impairment of the QoL attributable to BD type-II was even greater than that in MDD. MDD as well BD type-II are co-determinants in worsening QoL in MS	Clinicians should consider depressive symptoms as well as the hypomanic and mixed components in MS

Table 5 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Feinstein, Magalhaes et al. 2014 [27] ^b	Depression, QoL	NA	DSM-III/-IV, BDI/-II, HDRS, ZSRDS, CMDI, HAM-A, CES-D	Depression is more common in patients with MS than in the general population, and substantially impairs QoL; suicide rates are also elevated in patients with MS. To advance research and clinical practice, depression in patients with MS will require a rigorous definition based on quantitative assessment. Structural brain changes on MRI account for almost 50% of the variance in the presence of MS-related depression; genetic, biochemical, immunological, and psychosocial factors have also been implicated	Antidepressants are modestly effective, but adverse effects can preclude adequate dosing; cognitive-behavioural therapy is also effective

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^a Empirical article; ^b Review article; Definition papers were not included in the table. *n* = sample size; age: mean $\pm$ standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *ANTAS* Advanced Neuropsychiatric Tools and Assessment Schedule, *BAI* Beck Anxiety Inventory, *BDI* (-I/-II) Beck Depression Inventory, *BD* I/II Type I/II of Bipolar Disorder, *CES-D* (-I/0) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (10-item scale, identical to the CES-D), *CMDI* Chicago Multiscale Depression Inventory, *DSM* (-III/-IV) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *HADS* (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *HAM-A* Hamilton Rating Scale for Anxiety, *HDRS* Hamilton Depression Rating Scale, *ICD-9/10* International Classification of Disease, *MDD* Major Depressive Disorder, *MDQ* Mood Disorders Questionnaire, *MS* Multiple Sclerosis, *QoL* Quality of life, *SF-12* Short-Form-Health Survey, *SPMS* Secondary progressive MS, *ZSRDS* Zung Self-Report Depression Scale

Table 6 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Fragoso et al. 2014 [64] ^b	Depression, anxiety	NA	DSM-IV	There are few clinical trials on treating depression in MS and no agreed recommendations for its assessment and follow-up. We present evidence-based recommendations for several aspects of depression in MS, including screening for depression, recognition of other concomitant psychiatric conditions, suicide risk, disability, fatigue, cognition, adherence to treatment, the effect of drugs used to treat MS on depression and possible pharmacological treatments for depression in MS. Clinicians should be aware that patients with MS have greater risk of anxiety, bipolarity and obsessive-compulsive behaviour	Patients with MS who already have depression may also develop other less common, but equally distressing psychiatric symptoms
Goretti et al. 2014 [33] ^a	Anxiety, QoL	<i>n</i> = 190 Age: 37.5 ± 9.9 Female (<i>n</i>): 140 Italy	BRB, STAI, BDI, FSS	State anxiety was related to failure on the SDMT, and marginally, to failure on the PASAT-3, and to the presence of cognitive impairment. Moderate/severe depression was detected in 38 (20%) patients and fatigue in 109 (57%). Higher depression scores were related to impairment on the Stroop Test	Association of anxiety and depression with cognitive function
Minden et al. 2014 [63] ^b	Pseudobulbar affect, QoL	NA	HADS, BDI-II, CES-D, CMDI, CNS-LS, CIDI, DIS, DSM-IV, GHQ, HDRS, HAM-A, HCL-20, MSIS-29, MSQLI, PANAS, PHQ-9, PSE, POMS, SADS, SCID-IV, SWLS, STAI, 1-/2- question screen	Clinicians may consider using the CNS-LS to screen for pseudobulbar affect, the BDI and a 2-question tool to screen for depressive disorders and the GHQ to screen for broadly defined emotional disturbances. Evidence is insufficient: 1. to support the use of other screening tools, the possibility that somatic/neurovegetative symptoms affect these tools' accuracy, or the use of diagnostic instruments or clinical evaluation procedures for identifying psychiatric disorders in MS. 2. to support/refute the use of antidepressants and individual and group therapies reviewed herein. For pseudobulbar affect, a combination of dextromethorphan and quinidine may be considered. 3. to determine the psychiatric effects in individuals with MS of disease-modifying and symptomatic therapies and corticosteroids; risk factors for suicide; and treatment of psychotic disorders	Research is needed on the effectiveness in individuals with MS of pharmacological and non-pharmacological treatments frequently used in the non-MS population

Table 6 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Mrabet et al. 2014 [58] ^a	Depression, QoL	n = 50 Age: 20–50 Female (n): 45 Tunisia	GDS	Association between MS and depression is common and known. Prevalence of depression was 65%. Coexistence of other psychiatric disorders was found in around 10% of patients. Mood disorder was inaugural in some cases and delayed in others. This suggests that depression in MS may be linked to the disease or a result of a functional disability process. Occurrence of depression was not directly related to disease severity in all cases studied	Depression is a possible manifestation of MS. This mood disorder is due to the demyelinating brain damage or to a genetic susceptibility. However, a fortuitous association cannot be excluded

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. n = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BDI* (-I/-II) Beck Depression Inventory, *CES-D* (-I0) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (10-item scale, identical to the CES-D), *CIDI* Composite International Diagnostic Interview, *CIS* Clinical Interview Schedule, *CMDI* Chicago Multiscale Depression Inventory, *CNS-LS* Center for Neurologic Study Emotional Lability Scale, *DIS* Diagnostic Interview Schedule, *DSM*(-III/-IV) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *FSS* Fatigue Severity Scale, *GDS* Geriatric Depression Scale, *GHQ* (-28/-30) General Health Questionnaire, *HADS* (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *HAM-A* Hamilton Rating Scale for Anxiety, *HCL-20* Hopkins Symptom Checklist, *HDRS* Hamilton Depression Rating Scale, *MS* Multiple Sclerosis, *MSIS-29* MS Impact Scale, *MSQLI* MS QoL-Inventory, *PANAS* Positive and Negative Affect Scale, *PHQ-2/-9* Patient Health Questionnaire, *POMS* Profile of Mood States, *PROMIS-D-8* Patient Reported Outcome Measurement Information System Depression 8-item bank, *PSE* Present State Examination, *QoL* Quality of life, *SADS* Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, *SCID* (-IV) Structured Clinical Interview for the (for DSM-IV), *STAI* State-Trait Anxiety Inventory, *SWLS* Satisfaction with Life Scale

Table 7 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Simpson et al. 2014 [23] ^a	Depression, anxiety, bipolar disorder	<i>n</i> = 3826 Age: 53.4 ± 12.8 Female (<i>n</i>): 2767 Scotland, United Kingdom	NA	People with MS had a higher prevalence for mental conditions examined after adjustment for age, sex and socioeconomic status; being highest for depression, followed by anxiety, and problematic drug use. A diagnosis of an eating disorder was more prevalent, but the numbers within the eating disorder group were very small (<i>n</i> = 31). There was no statistically significant difference in prevalence of schizophrenia/bipolar disorder or learning disability, whilst dementia, and alcohol misuse were significantly less common amongst people with MS	Physical and mental health comorbidity is common in people with MS; nationally representative cross-sectional population data-base analysis
Terrill et al. 2014 [70] ^a	Anxiety	<i>n</i> = 513 Age: 51.4 ± 10.9 Female (<i>n</i>): 419 USA	HADS-A, PHQ-9 GAD-7	Findings support the reliability and internal validity of the GAD-7 for use in MS. Correlational analyses revealed important relationships with demographics, disease course, and depressive symptoms, which suggest the need for further anxiety research. Higher GAD-7 scores were observed in women and individuals with secondary progressive MS. Individuals with higher GAD-7 scores also endorsed more depressive symptoms	None

Table 7 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Watson et al. 2014 [72] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 34 Age: 48.5 ± 11.1 Female (<i>n</i>): 24 United Kingdom	BAI, BDI-II, HADS, SCAN, ICD-10, DSM-IV	The BDI-II and HADS can be used to identify mood disorders in people with MS. The BDI-II and HADS were both found to be valid measures to detect depression and anxiety in people with MS. An optimum cutoff score of 23 for the BDI-II yielded high sensitivity (85%) and high specificity (76%). An optimum cutoff score of 11 for the HADS demonstrated high sensitivity and specificity for both the Anxiety subscale (sensitivity 90%, specificity 92%) and the Depression subscale (sensitivity 77%, specificity 81%). The BAI had high sensitivity (80%) but poor specificity (46%) for detecting anxiety	Although the measures used in this study demonstrated high sensitivity and specificity, they were not perfect, and some people were misclassified
Fischer et al. 2015 [74] ^a	Depression	<i>n</i> = 31 Age: 49.1 ± 1.9 Female (<i>n</i>): 17 Germany	MINI, DSM-IV, BDI, IDS-SR ₃₀	BDI and IDS-SR ₃₀ total score were significantly correlated. The IDS-SR ₃₀ total score, cognitive subscore, and BDI showed excellent to good accuracy. Both the IDS-SR ₃₀ and the BDI are useful to quantify depressive symptoms showing good sensitivity and specificity. The IDS-SR ₃₀ cognitive subscale may be useful as a screening tool and to quantify affective/cognitive depressive symptomatology	Evaluation of diagnostic accuracy for major depression in MS using self-report questionnaires

Table 7 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Hartoonian et al. 2015 [40] ^a	Depression, anxiety	n = 513 Age: 51.4 ± 10–9 Female (n): 417 USA	NRS, FSS, HADS–A	After adjusting for demographic and disease related variables, anxiety, employment, and non-somatic depressive symptoms at baseline significantly predicted anxiety at Time 2. Interactions revealed significant effects for time since onset of MS and somatic symptoms as well as time since onset and non-somatic symptoms. Non-somatic symptoms were more linked to anxiety early in the disease and somatic symptoms were more prominently linked to anxiety later in the disease. Findings suggest that non-somatic symptoms of depression and employment predict anxiety in MS	The relationship between different aspects of depression and anxiety may change over the course of the disease
Marrie, Fisk et al. 2015 [6] ^a	Depression, anxiety, bipolar disorder	n = 44452 Age: 43.8 ± 13.7 Female (n): 31757 Canada	ICD-9/-10	The annual incidence of depression per 100,000 persons with MS was 979 while the incidence of anxiety was 638 of bipolar disorder was 328, and of schizophrenia was 60. The incidence and prevalence estimates of all conditions were higher in the MS population than in the matched population. Although the incidence of depression was higher among women than men in both populations, the disparity in the incidence rates between the sexes was lower in the MS population than in the matched population. Incidence rates were stable over time while prevalence increased slightly	Psychiatric comorbidity is common in MS, and more frequently affected the MS population than a matched population

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. n = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BAI* Beck Anxiety Inventory, *BDI–FS* Beck Depression Inventory–Fast Screen, *BDI (–I/–II)* Beck Depression Inventory, *DSM (–III/–IV)* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *FSS* Fatigue Severity Scale, *GAD-7* 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale, *HADS (–A/–D)* Hospital Anxiety and Depression Scale (–Anxiety Scale/Depression Scale), *ICD-9/-10* International Classification of Disease, *IDS-SR₃₀* Self-rated Inventory of Depressive Symptomatology, *MINI* Mini-International Neuropsychiatric Interview, *MS* Multiple Sclerosis, *NRS* The Numeric Rating Scale, *PHQ-2/-9* Patient Health Questionnaire, *QoL* quality of life, *SCAN* Structured Clinical Interview, *STAI* State-Trait Anxiety Inventory

Table 8 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Marrie, Reingold et al. 2015 [5] ^b	Depression, anxiety, bipolar disorder	NA	NA	Among population-based studies, the prevalence of anxiety was 21.9%, while it was 14.8% for alcohol abuse, 5.83% for bipolar disorder, 23.7% for depression, 2.5% for substance abuse, and 4.3% for psychosis. The results confirmed that psychiatric comorbidity, particularly depression and anxiety, is common in MS. However, the incidence of psychiatric comorbidity remains understudied	None
Ozdemir et al. 2015 [25] ^a	Depression	<i>n</i> = 75 Age-RRMS: 32.7 ± 9.6 Age-SPMS: 31.6 ± 8 Female (<i>n</i>): 54 Turkey	POMS, MEQ	Both relapsing – remitting- and secondary progressive-type MS patients scored higher on the depression – dejection and fatigue – inertia scales of the POMS than did healthy individuals. Circadian preferences did not differ significantly between the groups. Only gender was found to be predictive for profile of mood	None
Patten et al. 2015 [68] ^a	Depression	<i>n</i> = 152 Age (range): 50 (24–82) Female (%): 77.6 Canada	PHQ-9, PHQ-2, CES-D, HADS-D, SCID	All of the scales performed well, each having an area under the ROC > 90%. For example, the PHQ-9 had 95% sensitivity and 88.3% specificity when scored with a cut-point of 11. This cut-point achieved a 56% positive predictive value for major depression. While all of the scales performed well in terms of their sensitivity and specificity, the availability of the PHQ-9 in the public domain and its brevity may enhance the feasibility of its use	None
Strober et al. 2015 [69] ^a	Depression	Depressed: <i>n</i> = 11 Age: 43.8 ± 6.2 Female (<i>n</i>): 9 Non-depressed: <i>n</i> = 70 Age: 47.6 ± 9.5 Female (<i>n</i>): 58 USA	BDI-II, BDI-FS, CMDI, MS-BDI	Results suggest that cutoffs of 4 on the BDI-FS and 23 on the CMDI Mood subscale are most useful when screening for depression in MS, with a sensitivity for both of 100%, while a cutoff of 19 on the BDI-II, a cutoff of 22 on the CMDI Evaluative scale, and a cutoff of 8 on the MS-BDI had high specificities, suggesting they can be used as to assist in diagnosing depression in MS	Comparison of depressed and non-depressed MS patients

Table 8 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Butler et al. 2016 [73] ^b	Anxiety, QoL	NA	HADS, BAI, PHQ, Hopkins Symptom Checklist, HAM-A, STAI, GHQ-28/-30, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, NPI, Health Anxiety Inventory, POMS, MHI, SPIN, DASS, CCEI, NAS, SAS, ZARS, SCL-90, PROMIS, DSM, ICD, K-SADS	Anxiety was strongly associated with both high level of disability and low QoL. A strong association between anxiety and depression was also found. High levels of anxiety exist among persons with MS and highlighting the need for early intervention and treatment of anxiety throughout the course of MS. Anxiety in MS is associated with a number of physical, cognitive, social and psychological factors which have been conceptualized in a model of anxiety. Due to the high levels of comorbidity with depression, many persons with MS are likely to benefit from psychological and pharmacological interventions targeting both anxiety and depression	Given the overlap between anxiety and depression, a transdiagnostic treatment approach is suggested

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. *n* = sample size; age: mean $\pm$ standard deviation or mean (range); NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BAI* Beck Anxiety Inventory, *BDI-FS* Beck Depression Inventory–Fast Screen, *BDI (-II/-I)* Beck Depression Inventory, *CCEI* Crown-Crisp Experiential Index, *CES-D (-I/-II)* Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (10-item scale, identical to the CES-D), *DASS* Depression Anxiety Stress Scale, *DERS* Difficulties in Emotion Regulation Scale, *DSM(-III/-IV)* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *GAD-7* 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale, *GHQ (-28/-30)* General Health Questionnaire, *HADS (-A/-D)* Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *HAM-A* Hamilton Rating Scale for Anxiety, *ICD-9/-10* International Classification of Disease, *K-SADS* Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime, *MEQ* Morningness-Eveningness Questionnaire, *MHI* Mental Health Inventory, *MS* Multiple Sclerosis, *MS-BDI* MS Specific BDI, *NAS* Nottingham Adjustment Scale, *NPI* Neuropsychiatric Inventory, *PHQ-2/-9* Patient Health Questionnaire, *POMS* Profile of Mood States, *PROMIS-D-8* Patient Reported Outcome Measurement Information System Depression 8-item bank, *QoL* Quality of life, *RRMS* Relapsing–remitting MS, *SAS* Self-Rating Anxiety Scale, *SCID (-IV)* Structured Clinical Interview for the (for DSM-IV), *SCL-90* Symptom-Checkliste, *SPIN* Social Phobia Inventory, *SPMS* Secondary progressive MS, *STAI* State-Trait Anxiety Inventory, *ZARS* Zung Self-Rating Anxiety Scale

Table 9 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Duncan et al. 2016 [48] ^a	Euphoria	<i>n</i> = 100 Age: 44.5 ± 11.2 Female (<i>n</i>): 86 South Africa	using the classical and contemporary measure and definition of euphoria	The MS group demonstrated high frequencies of euphoria using the classical measure but low frequencies using the contemporary measure and definition. The matched control group demonstrated significantly higher rates than the MS group using the classical measure and lower rates than the MS group using the contemporary measure. The discrepancies in incidence rates of euphoria noted in the literature do not reflect a change in the incidence of euphoria in MS, but rather in the definition and operationalization of “euphoria”	Furthermore, these results highlight the importance of characterizing what represents pathological euphoria as well as the need for better definitions and instruments of measure
Hanna et al. 2016 [51] ^a	Pseudobulbar affect	<i>n</i> = 153 Age: 45.6 ± 8.1 Female (<i>n</i>): 119 Canada	MACFIMS, CNS-LS, HADS	MS subjects positive for pathological laughing and crying on the CNS-LS but without depression had lower scores on the controlled oral word association test, a measure of verbal fluency, and the California verbal learning test—2 immediate recall score, a verbal memory measure. This study demonstrates a connection between cognitive impairment, specifically verbal fluency and verbal learning, and pathological laughing and crying in MS subjects	Further studies are warranted to explore the causative relationship between cognitive impairment and pathological laughing and crying
Hasselmann et al. 2016 [31] ^a	Depression	<i>n</i> = 139 Age: 43.7 ± 10.7 Female (<i>n</i>): 101 Germany	BDI-II, ICD-10	Comparisons on a whole-group level produced the expected differences along somatic/non-somatic symptoms. However, when appropriately controlling for depression severity, age, and sex, only four items contributed differentially to BDI-II total scores in MS versus MDD. Depression construct is essentially identical in both groups. The clinical phenotype of “idiopathic” MDD and MS-associated depression appears similar when adequately examined	The relevance of psychotherapeutic approaches for MS-associated depression should be explored in future studies

Table 9 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Hind et al. 2016 [66] ^b	Depression	NA	CES-D (-10), BDI-I/-II, BDI-FS, CMDI, DSM, HADS, mBDI, MeSH, PHQ-9, PROMIS-D-8, YSQ	Twenty-one studies (N = 5,991) Patients with MS) evaluating 12 instruments were included in the review. Risk of bias varied greatly between instrument and validity domain. Well-conducted evaluations of some instruments are unavailable for some validity domains. This systematic review provides an evidence base for trade-offs in the selection of an instrument for assessing self-reported symptoms of depression in research or clinical practice involving people with MS	Detailed and specific recommendations for where further research is needed
Hoang et al. 2016 [38] ^a	Anxiety	n = 5084 Age: NA Female (n): NA Denmark	ICD-10	MS patients have increased risk of depression and anxiety in both the pre- and the post-diagnostic period and the use of TCAs and SSRIs is higher than in the control population	None
Lister et al. 2016 [76] ^b	Anxiety	NA	HADS-A, BAI, GAD-7, DSM-IV, SCAN	The criterion validity of three screening tools was assessed: the Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A), Beck Anxiety Inventory (BAI), and 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7). The HADS-A was validated against the Structured Clinical Interview for DSM-IV, the Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) interview, and the BAI. The BAI was validated against the SCAN, and the GAD-7 was validated against the HADS-A. The HADS-A had higher measures of sensitivity and specificity than did the BAI and the GAD-7	Based on this small sample, the HADS-A shows promise as an applicable measure for people with MS. Screening scales used to identify anxiety in MS must be validated against appropriate reference standards

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. n = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: BAI Beck Anxiety Inventory, BDI-FS Beck Depression Inventory-Fast Screen, BDI (-I/-II) Beck Depression Inventory, CES-D (-10) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (10-item scale, identical to the CES-D), CMDI Chicago Multiscale Depression Inventory, CNS-LS Center for Neurologic Study Emotional Lability Scale, DSM(-III/-IV) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, GAD-7 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale, HADS (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), ICD-9/-10 International Classification of Disease, mBDI Modified Beck Depression Inventory, MACFIMS Minimal Assessment of Cognitive Function in MS, MDD Major Depressive Disorder, MeSH Medical Subject Headings, MS Multiple Sclerosis, PHQ-2/-9 Patient Health Questionnaire, PROMIS-D-8 Patient Reported Outcome Measurement Information System Depression 8-item bank, QoL quality of life, SCAN Structured Clinical Interview, YSQ Yale Single Question

Table 10 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Roy et al. 2016 [13] ^a	Depression, euphoria	<i>n</i> = 117 Age: 46.4 ± 9.2 Female (<i>n</i>): 61 USA	NEO-FFI, BDI-FS, FSS, MSNQ, NPI, SIP	Personality changes and neuropsychiatric symptoms are found in multiple sclerosis (MS), but no study has evaluated decline compared to healthy controls. This study assessed personality traits and neuropsychiatric symptoms over 3 years using the NEO Five Factor Inventory and the Neuropsychiatric Inventory. Additional metrics evaluated ambulation, manual dexterity and cognitive function. Contrary to hypothesis, patients showed no significant change in personality or neuropsychiatric status relative to controls. Patients were impaired in motor and cognitive function at baseline and follow-up, but showed only slowing in ambulation over time	The findings indicate that neuropsychiatric status is stable in MS over 3 years
Théaudin et al. 2016 [30] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 711 Age: 44.8 ± 10.3 Female (<i>n</i>): 489 Canada	HADS	Notable gender differences included a higher frequency of primary progressive MS in males, higher HADS anxiety scores in females, but no differences in HADS depression scores. In MS, gender influences the frequency of anxiety only. Etiological factors underpinning anxiety and depression in MS are not only different from one another, but also in the case of depression, different from those observed in general population samples	None

Table 10 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Boeschoten et al. 2017 [35] ^b	Depression, anxiety	NA	HADS, BDI, CES-D, PHQ-9	Fifty-eight articles with a total sample size of 87,756 MS patients were selected. Pooled mean prevalence was 30.5% for depression, and 22.1 for anxiety. Prevalence of clinically significant depressive or anxiety symptoms was higher (35% and 34%) compared with disorders (21% and 10%). Prevalence of a depressive disorder was relatively lower in studies from Europe. Anxiety disorder was more prevalent in community-based samples. Sources of high heterogeneity were not revealed. Data of a large number of patients indicate increased prevalence of depression and anxiety in MS	Further research is needed to identify sources of heterogeneity. Issues to consider are the definition of depression and anxiety, patient recruitment, and patient characteristics
Brokate et al. 2017 [24] ^a	Depression	$n = 231$ Age: 42.1 ± 12.6 Female (n): NA Germany	BDI, TAP-Alertness	The identification of specific symptoms and grouping depressive symptoms seems to be of special interest. In addition, variable reaction time parameters are included because a slowing down of several patient groups can be expected. We compare 231 patients and 31 control patients concerning the Beck Depression Inventory and the Alertness Task. The structure of depressive symptoms of the groups varies significantly, in that the intensity of symptoms in depressive patients is markedly higher. Furthermore, depressive patients show a considerably lower information processing speed compared to other groups	This retrospective study illuminates the question, whether depressed patients, alcohol dependent patients, schizophrenic patients, and MS patients show a similar structure of depressive symptoms

Table 10 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Flachenecker et al. 2017 [3] ^a	QoL	<i>n</i> = 5475 Age: 51.8 ± 11.0 Female (%): 74.3 Germany	HRQoL	In all, 84% were below retirement age, and of these, 51% were employed. Employment was related to disease severity, and MS affected productivity at work for 80% of patients. Overall, 96% and 78% of patients experienced fatigue and cognitive difficulties as a problem, respectively. The mean utility and total annual costs were 0.786 and 28,200 € at Expanded Disability Status Scale (EDSS) 0–3, 0.586 and € 44,000 at EDSS 4–6.5 and 0.273 and € 62,700 at EDSS 7–9, respectively. The mean cost of a relapse was estimated at € 2,500	Results provide current health economic data on MS in Germany that are important for the development of health policies and for estimating the value of the current and future treatments
Marrie, Walld et al. 2017 [9] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 3514 Age: 40.8 ± 12.5 Female (<i>n</i>): 2544 Canada	ICD-9/-10	Using population-based administrative (health claims) data from Manitoba, Canada identified 1922 persons with incident MS from 1989 to 2012, and 11,392 age, sex and geographically-matched controls from the general population. As compared to controls, MS patients had an elevated annual prevalence ratio of depression, and anxiety disorders. The annual prevalence of depression in our matched cohort was similar to that observed in the 2012 Canadian Community Health Survey, although the annual prevalence of anxiety was slightly higher	Administrative data can be used to estimate the annual period prevalence of psychiatric disorders in MS

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. *n* = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BDI* (-I/-II) Beck Depression Inventory, *BDI-FS* Beck Depression Inventory – Fast Screen, *CES-D* (-I/-10) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (10-item scale, identical to the CES-D), *FSS* Fatigue Severity Scale, *HADS* (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *HRQoL* Health-Related QoL, *HUI* Health Utilities Index, *ICD-9/-10* International Classification of Disease, *MS* Multiple Sclerosis, *MSNQ* Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, *NEO-FFI* NEO Five Factor Inventory, *NPI* Neuropsychiatric Inventory, *PHQ-2/-9* Patient Health Questionnaire, *QoL* quality of life, *SIT* Sickness Impact Profile, *TAP* Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Table 11 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Murphy et al. 2017 [12] ^b	Depression, anxiety, bipolar disorder, pseudobulbar affect, euphoria	NA	BDI, CIL, CIS, HADS, HDRS, MADRS, MMSE, NPI, PSE, SAS, SDS, ZSRDS, SSSI	Neuropsychiatric signs and symptoms occur frequently in individuals with MS (MS), either as the initial presenting complaint prior to a definitive neurological diagnosis or more commonly with disease progression. However, the pathogenesis of these comorbid conditions remains unclear, and it remains difficult to accurately elucidate if neuropsychiatric symptoms or conditions are indicators of MS illness severity. Furthermore, both the disease process and the treatments of MS can adversely impact an individual's mental health	A discussion of the common neuropsychiatric syndromes that occur in MS and describe the clinical symptoms, aetiology, neuroimaging findings and management strategies for these conditions
Patten et al. 2017 [28] ^b	Depression	NA	NA	Depressive disorders occur in up to 50% of people living with MS (MS). Prevalence estimates are generally 2–3-times higher than those of the general population. Myriad aetiological factors may contribute to the aetiology of depression in MS including biological mechanisms, as well as the stressors, threats, and losses that accompany living with an unpredictable and often disabling disease. Some prominent risk factors for depression such as (younger) age, (female) sex, and family history of depression are less consistently associated with depression in MS than they are in the general population	Management of depression in MS has not been well studied, but available data on detection and treatment align with general principles of depression management. While the validity of standard measurement scales has often been questioned, available evidence suggests that standard scales provide valid ratings

Table 11 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Disanto et al. 2018 [14] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 49652 Age (range): 47 (39–57) Female (<i>n</i>): 7308 United Kingdom	NA	MS patients had significantly higher risk of presenting up to 10 years prior to index date with gastric, intestinal, urinary, and anorectal disturbances, anxiety, depression, insomnia, fatigue, headache, and various types of pain. MS risk progressively increased with each additional symptom presented (0–2 years; 2–5 years; 5–10 years). Sensitivity analyses in patients with age at index < 40 years and no neurological disturbances prior to symptoms of interest showed consistent results. Various clinical disturbances precede MS diagnosis by several years, supporting a prodromal phase to the disease and improving our clinical knowledge of early MS	Integrating these symptoms in the diagnostic procedure may help earlier disease identification
Marrie, Patten et al. 2018 [20] ^a	Depression, anxiety, QoL	<i>n</i> = 863 Age: 48.6 ± 11.3 Female (<i>n</i>): 648 Canada	HRQOL	Lifetime prevalence estimates for depression were approximately 30% regardless of methods used, but 35.8% with current depressive symptoms were not captured by either administrative data or self-reported diagnoses. Prevalence estimates of anxiety ranged from 11 to 19%, but 65.6% with current anxiety were not captured by either administrative data or self-reported diagnoses. Previous diagnoses did not decrease HRQOL after accounting for current symptoms	Depression and, to a greater extent, anxiety remain underdiagnosed and undertreated in MS; both substantially contribute to reduced HRQOL in MS

Table 11 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Marrie, Zhang et al. 2018 [65] ^a	Depression, anxiety	<i>n</i> = 253 Age: 51.0 ± 12.9 Female (<i>n</i>): 206 Canada	SCID, PHQ-2/-9, HADS, PROMIS, Kessler-6, GAD-7, OASIS	The SCID classified 10.3% with major depression and 14.6% with generalized anxiety disorder. Among the depression measures, the PHQ-9 had the highest sensitivity (84%). Specificity was generally higher than sensitivity and was highest for the HADS-D with a cut-point of 11 (95%). In ROC analyses the area under the curve did not differ between depression measures. Among the anxiety measures, sensitivity was highest for the HADS-A with a cut-point of 8 (82%). Specificity ranged from 83 to 86% for all measures except the HADS-A with a cut-point of 8 (68%). The AUC did not differ between anxiety measures	Overall, performance of the depression and anxiety screening measures was very similar, with reasonable psychometric properties for the MS population, suggesting that other factors such as accessibility and ease of use could guide the choice of measure in clinical practice

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. *n* = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BDI* (-I/-II) Beck Depression Inventory, *CIS* Clinical Interview Schedule, *HADS* (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *HDRS* Hamilton Depression Rating Scale, *HRQoL* Health-Related QoL, *MADRS* Montgomery and Asberg Depression Scale, *MMSE* Mini-Mental State Examination, *MS* Multiple Sclerosis, *NPI* Neuropsychiatric Inventory, *OASIS* Overall Anxiety Severity and Impairment Scale, *PROMIS-D-8* Patient Reported Outcome Measurement Information System Depression 8-item bank, *PSE* Present State Examination, *QoL* quality of life, *SAS* Self-Rating Anxiety Scale, *SCID* (-IV) Structured Clinical Interview for the (for DSM-IV), *SDS* Self-rated Depression Scale, *SSSI* Social Stress and Support Interview, *STAI* State-Trait Anxiety Inventory, *ZSRDS* Zung Self-Report Depression Scale

Table 12 Included references

Author, Year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
McKay et al. 2018 [60] ^a	QoL	<i>n</i> = 2312 Age at MS symptom onset: 36.9 ± 13.6 Female (<i>n</i>): 1751 Canada	GEE, ICD-9/-10	A total of 2312 incident cases of adult-onset MS were followed for a mean of 10.5 years, during which time 35.8% met criteria for a mood or anxiety disorder. The presence of a mood or anxiety disorder was associated with a higher EDSS score (adjusted for disease duration and course, age, sex, socioeconomic status, physical comorbidity count, and disease-modifying therapy exposure). Findings were statistically significant among women, but not men. Presence of psychiatric comorbidities, which were common in our incident MS cohort, increased the severity of subsequent neurologic disability	Optimizing management of psychiatric comorbidities should be explored
Roy et al. 2018 [19] ^a	NA	<i>n</i> = 82 Age: 45.9 ± 8.1 Female (<i>n</i>): 65	NEO-FFI, BICAMS	Patients were classified as “Cog Stable” or “Cog Decline” based on cognitive deterioration over 5 years. Extraversion and Conscientiousness declined across pooled groups. Follow-up of a group by time interaction found that decline in these traits was more evident in the Cog Decline group, demonstrating a link between personality and cognitive change	In addition to Extraversion and Conscientiousness cognitive status was assessed
Binzer et al. 2019 [59] ^a	Depression, QoL	<i>n</i> = 5875 Age at MS symptom onset: 35.1 ± 11.4 Female (<i>n</i>): 1751 Sweden	ICD-9/10	Persons with depression were at a significantly higher risk of reaching sustained EDSS scores of 3.0, 4.0, and 6.0, respectively. A similar increased risk among persons exposed to antidepressants was observed, for sustained EDSS scores of 3.0, 4.0, and 6.0, respectively. Persons with MS and comorbid depression had a significantly increased risk of disability worsening	Findings highlights the need for early recognition and appropriate treatment of depression in persons with MS

Table 12 (continued)

Author, Year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Patrick et al. 2019 [71] ^b	Depression QoL	NA	PHQ-9	Seven relevant studies were identified, these were of high quality and included 5080 participants from all MS disease-course groups. Strong evidence was found supporting the validity of the PHQ-9 as a unidimensional measure of depression. Used as a screening tool for major depressive disorder (MDD) with a cut-point of 11, sensitivity was 95% sensitivity and specificity 88.3%. Alternative scoring systems that may address the issue of overlap between somatic features of depression and features of MS perse are being developed, although their utility remains unclear. However, data on reliability was limited, and no specific evidence was available on test–retest reliability, responsiveness, acceptability, or feasibility	The PHQ-9 represents a suitable tool to screen for Major Depression. However, use as a diagnostic tool cannot currently be recommended, and the potential value for monitoring depressive symptoms cannot be established without further evidence on test–retest reliability, responsiveness, acceptability, and feasibility
Prakash et al. 2019 [55] ^a	Depression, anxiety, QoL	<i>n</i> = 100 Age: 45.5 ± 9.49 Gender (%): 85.0 USA	HADS, DERS, WLS, WHOQOL-BREF, CERA	Persons with MS had higher scores on depression, endorsed greater difficulty regulating emotions, and reported lower health related QoL compared with community controls. Higher scores on both measures of depression and anxiety were associated with difficulties in emotion regulation and greater use of maladaptive emotion regulation strategies. Additionally, emotion dysregulation—quantified via use of maladaptive strategies and difficulties in regulating emotions—mediated the effect of MS on symptoms of depression	Emotion dysregulation is associated with symptoms of depression and anxiety

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^a Empirical article; ^b Review article; Definition papers were not included in the table. *n* = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BICAMS* Brief International Cognitive Assessment for MS, *CERA* Contextual Emotion Regulation Assessment, *DERS* Difficulties in Emotion Regulation Scale, *GEE* Generalized Estimating Equations, *HADS* (-*A/-D*) Hospital Anxiety and Depression Scale (-*A*-Anxiety Scale/-*D*-Depression Scale), *ICD-9/-10* International Classification of Disease, *MS* Multiple Sclerosis, *NEO-FFI* NEO Five-Factor Inventory, *PHQ-2/-9* Patient Health Questionnaire, *QoL* quality of life, *WHOQOL-BREF* World Health Organization QoL-BREF, *WLS* Satisfaction with Life Scale

Table 13 Included references

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Wijnands et al. 2019 [15] ^a	Depression	<i>n</i> = 13951 Age: 43.0 ± 6.7 Gender (<i>n</i>): 10156 Canada	ICD-10	The administrative and clinical cohorts included 13,951/66,940 and 3202/16,006 people with and without MS (cases/controls). Compared to controls, in the 5 years before the first demyelinating claim or symptom onset, cases had more physician and hospital encounters (per ICD-10 chapter and per physician specialty) for the nervous, sensory, musculoskeletal, and genitourinary systems. Cases had more psychiatrist and urologist encounters, and higher proportions of musculoskeletal, genitourinary or hormonal-related prescriptions (1.1–1.5 times higher). However, cases had fewer pregnancy-related encounters than controls	Phenotyping the prodrome 5 years before clinical recognition of MS is feasible
Sparaco et al. 2019 [79] ^b	Depression, anxiety, bipolar disorder, QoL	NA	BDI-II, CIDI, HADS, CES-D, PHQ-9, PROMIS, HDRS,	Epidemiological and clinical aspects of psychiatric syndromes in MS as well as self-report diagnostic scales and radiological correlates of psychiatric syndromes in MS are described. Moreover, some radiological studies about primary psychiatric disorders are reported to underline how gray matter atrophy, white matter abnormalities and corpus callosum involvement in these diseases, as features in common with MS, may explain the more frequent occurrence of psychiatric syndromes in MS than in the general population	None
Erlangsen et al. 2020 [53] ^a	QoL	<i>n</i> = 31136 Age: NA Female (<i>n</i>): NA Denmark	ICD-10	There was a significantly higher rate of suicide among those with a diagnosed neurological disorder (includes MS) than all other persons. People diagnosed with MS had an adjusted IRR of 1.7 (95% CI, 1.6–1.7). Diagnosis of a neurological disorder was associated with a small but statistically significant increased risk of death by suicide	The retrospective cohort study included persons in Denmark from 1980 through 2016

Table 13 (continued)

Author, year	Symptom or disorder category	MS population	Diagnostic assessment tools	Main findings	Comments
Fidao et al. 2021 [54] ^a	Depression, QoL	n = 2104 Age: 45.6 ± 10.5 Female (n): 1728 Australia	MSQOL-54, MHC-SF	The median mental QoL score was 71.9/100. The mean fatigue score was 41.5/63, with 65.6% participants having clinically significant fatigue. In the SEM evaluating depression as a mediator of the fatigue-QoL relationship, mental QoL was 14.72 points lower in participants with clinically significant fatigue, of which depression accounted for 53.0%. In the SEM evaluating physical activity as a mediator of the fatigue-QoL relationship, mental QoL was 10.89 points lower in participants with clinically significant fatigue, of which the indirect effect via physical activity accounted for only 4.4%. Depression accounted for the majority of the fatigue-mental QoL relationship when modelled as a mediator, while physical activity had only a minor role	Findings may inform the development of treatments for reducing the impacts of fatigue and improving mental QoL in patients with MS
Filser et al. 2021 [80] ^a	Depression, anxiety	n = 314 Age: 48.4 ± 10.8 Female (n): 232 Germany	MeSyMS	MeSyMS revealed an excellent internal consistency. Compared to control subjects, MS patients showed significant mental health problems in all three dimensions (depression, anxiety, and social and emotional health problems). In comparison to the subscales (depression and anxiety), the dimension of social and emotional health problems revealed the highest accuracy and turned out to be the only scale that reliably differentiated between the groups	Social and emotional health problems turned out to be the most important aspect when identifying disease-related mental health symptoms in MS

The selected studies are sorted chronologically by year and alphabetically by author name. Types of articles: ^aEmpirical article; ^bReview article; Definition papers were not included in the table. n = sample size; age: mean ± standard deviation; NA = Not applicable/reported

Abbreviations: *BDI* (-I/-II) Beck Depression Inventory, *CES-D* (-10) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (10-item scale, identical to the CES-D), *CMDI* Chicago Multiscale Depression Inventory, *HADS* (-A/-D) Hospital Anxiety and Depression Scale (-Anxiety Scale/-Depression Scale), *HDRS* Hamilton Depression Rating Scale, *ICD-9/-10* International Classification of Disease, *MeSyMS* Mental symptoms in MS, *MHC-SF* Mental Health Continuum Short Form, *MS* Multiple Sclerosis, *MSQOL-54* Multiple Sclerosis Quality of Life-54, *PHQ-2/-9* Patient Health Questionnaire, *PROMIS-D-8* Patient Reported Outcome Measurement Information System Depression 8-item bank, *QoL* quality of life

Funding Open access funding provided by University of Bern. This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declarations

Conflicts of interest Melanie Filser has no conflict of interest. Axel Buchner has no conflict of interest. Gereon R. Fink has no conflict of interest. Stefan M. Gold: Honoraria/speaker fees from Mylan, Almirall, and Celgene. Research grants from Biogen and kind support from the GAIA Group. Iris-Katharina Penner: Honoraria/speaker fees from Adamas Pharma, Almirall, Bayer Pharma, Biogen, BMS, Celgene, Desitin, Genzyme, Janssen, Merck, Roche, Novartis, and Teva. Research support from the German MS Society, Celgene, Teva, Roche, and Novartis. All listed potential conflicts of interest are outside the context of this article's research, authorship, and publication.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Arnett PA, Strober LB (2011) Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 11:411–424. <https://doi.org/10.1586/ern.11.12>
- Leonavičius R, Adomaitienė V (2012) Impact of depression on multiple sclerosis patients. *Open Med* 7:685–690. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0032-x>
- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Germany. *Mult Scler J* 23:78–90. <https://doi.org/10.1177/1352458517708141>
- Fromont A, Binquet C, Rollot F et al (2013) Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol* 260:2629–2637. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7041-9>
- Marrie RA, Reingold S, Cohen J et al (2015) The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler J* 21:305–317. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>
- Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H et al (2015) Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology* 85:1972–1979. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002174>
- Marrie RA, Fisk JD, Yu BN et al (2013) Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurol* 13:1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-16>
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85:77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>
- Marrie RA, Walld R, Bolton JM et al (2017) Estimating annual prevalence of depression and anxiety disorder in multiple sclerosis using administrative data. *BMC Res Notes* 10:1–6. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2958-1>
- Silveira C, Guedes R, Maia D et al (2019) Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investig* 16:877–888. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0106>
- Longinetti E, Frisell T, Englund S et al (2022) Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies. *Mult Scler J* 28:632–641. <https://doi.org/10.1177/13524585211031128>
- Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T et al (2017) Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:697–708. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315367>
- Roy S, Rodgers J, Drake AS et al (2016) Stable neuropsychiatric status in multiple sclerosis: a 3-year study. *Mult Scler J* 22:569–574. <https://doi.org/10.1177/1352458515597570>
- Disanto G, Zecca C, MacLachlan S et al (2018) Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. *Ann Neurol* 83:1162–1173. <https://doi.org/10.1002/ana.25247>
- Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E et al (2019) Five years before multiple sclerosis onset: phenotyping the prodrome. *Mult Scler J* 25:1092–1101. <https://doi.org/10.1177/1352458518783662>
- Caceres F, Vanotti S, Benedict RHB et al (2014) Cognitive and neuropsychiatric disorders among multiple sclerosis patients from Latin America: results of the RELACCEM study. *Mult Scler Relat Disord* 3:335–340. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.10.007>
- Song H, Fang F, Tomasson G et al (2018) Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *J Am Med Assoc* 319:2388–2400. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7028>
- Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M et al (2013) Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiat* 70:812–820. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1111>
- Roy S, Drake A, Fuchs T et al (2018) Longitudinal personality change associated with cognitive decline in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. <https://doi.org/10.1177/1352458517753720>
- Marrie RA, Patten SB, Berrigan LI et al (2018) Diagnoses of depression and anxiety versus current symptoms and quality of life in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 20:76–84. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-110>
- Marrie RA, Horwitz R, Cutter G et al (2009) The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler* 15:385–392. <https://doi.org/10.1177/1352458508099477>
- Kessler RC, Bromet EJ (2013) The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 34:119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Simpson RJ, McLean G, Guthrie B et al (2014) Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis: nationally representative cross-sectional population database analysis. *BMC Neurol* 14:1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-128>
- Brokate B, Reimer J, Hildebrandt H (2017) Charakteristik depressiver Symptome bei psychischen Erkrankungen und Multipler Sklerose – eine retrospektive Datenanalyse. *Zeitschrift für Neuropsychol* 28:197–205. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000203>
- Ozdemir PG, Milanlioglu A, Boysan M et al (2015) Relations between mood characteristics, circadian preferences, and functionality in multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 19:148–154. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.980831>
- Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A et al (2010) The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 22:14–21. <https://doi.org/10.3109/09540261003589323>

27. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF et al (2014) The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol* 10:507–517. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
28. Patten SB, Marrie RA, Carta MG (2017) Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 29:463–472
29. Jones KH, Ford DV, Jones PA et al (2012) A large-scale study of anxiety and depression in people with multiple sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS One* 7:e41910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041910>
30. Théaudin M, Romero K, Feinstein A (2016) In multiple sclerosis anxiety, not depression, is related to gender. *Mult Scler J* 22:239–244. <https://doi.org/10.1177/1352458515588582>
31. Hasselmann H, Bellmann-Strobl J, Ricken R et al (2016) Characterizing the phenotype of multiple sclerosis-associated depression in comparison with idiopathic major depression. *Mult Scler* 22:1476–1484. <https://doi.org/10.1177/1352458515622826>
32. Askari F, Ghajarzadeh M, Mohammadifar M et al (2014) Anxiety in patients with multiple sclerosis: association with disability, depression, disease type and sex. *Acta Med Iran* 52:889–892
33. Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E et al (2014) Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 35:559–563. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1544-0>
34. Leonavičius R, Adomaitienė V (2013) Anxiety and social activities in multiple sclerosis patients. *Cent Eur J Med* 8:56–61. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0072-2>
35. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF et al (2017) Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 372:331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
36. Wood B, van der Mei I, Ponsonby A-L et al (2012) Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Multiple Scler J* 19:217–224. <https://doi.org/10.1177/1352458512450351>
37. Poder K, Ghatavi K, Fisk J et al (2009) Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Mult Scler* 15:393–398. <https://doi.org/10.1177/1352458508099143>
38. Hoang H, Laursen B, Stenager EN, Stenager E (2016) Psychiatric co-morbidity in multiple sclerosis: the risk of depression and anxiety before and after MS diagnosis. *Mult Scler J* 22:347–353. <https://doi.org/10.1177/1352458515588973>
39. Brown RF, Valpiani EM, Tennant CC et al (2009) Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 82:41–56. <https://doi.org/10.1348/147608308X345614>
40. Hartoonian N, Terrill AL, Beier ML et al (2015) Predictors of anxiety in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 60:91–98. <https://doi.org/10.1037/rep0000019>
41. Kehler MD, Hadjistavropoulos HD (2009) Is health anxiety a significant problem for individuals with multiple sclerosis? *J Behav Med* 32:150–161. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9186-z>
42. Merikangas KR, Jin R, He JP et al (2011) Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 68:241–251
43. Carta MG, Moro MF, Lorefice L et al (2013) The risk of bipolar disorders in multiple sclerosis. *J Affect Disord* 155:255–260. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.008>
44. Charcot JM (1881) Lectures on the diseases of the nervous system: delivered at la salpêtrière, Vol. 2. New Sydenham Society
45. Duncan A, Malcolm-Smith S, Ameen O, Solms M (2015) Changing definitions of euphoria in multiple sclerosis: a short report. *Mult Scler J* 21:776–779. <https://doi.org/10.1177/1352458514549400>
46. Cottrell SS, Kinnier Wilson SA (1926) The affective symptomatology of disseminated sclerosis. A study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* S1–S7:1–30. <https://doi.org/10.1136/jnnp.s1-7.25.1>
47. Cummings JL (1997) The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 48:10S–16S. https://doi.org/10.1212/WNL.48.5_Suppl_6.10S
48. Duncan A, Malcolm-Smith S, Ameen O, Solms M (2016) The incidence of euphoria in multiple sclerosis : artefact of measure. *Mult Scler Int* 2016:5738425. <https://doi.org/10.1155/2016/5738425>
49. Iacovides A, Andreoulakis E (2011) Bipolar disorder and resembling special psychopathological manifestations in multiple sclerosis: a review. *Curr Opin Psychiatry* 24:336–340. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328347341d>
50. Haussleiter IS, Brüne M, Juckel G (2009) Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2:13–29. <https://doi.org/10.1177/1756285608100325>
51. Hanna J, Feinstein A, Morrow SA (2016) The association of pathological laughing and crying and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 361:200–203. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.002>
52. Tarrants M, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ (2011) The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2011:1–10. <https://doi.org/10.1155/2011/271321>
53. Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y et al (2020) Association between neurological disorders and death by Suicide in Denmark. *J Am Med Assoc* 323:444–454. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.21834>
54. Fidaio A, De Livera A, Nag N et al (2021) Depression mediates the relationship between fatigue and mental health-related quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 47:102620. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102620>
55. Prakash RS, Schirda B, Valentine TR et al (2019) Emotion dysregulation in multiple sclerosis: impact on symptoms of depression and anxiety. *Mult Scler Relat Disord* 36:101399. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101399>
56. Da Silva AM, Vilhena E, Lopes A et al (2011) Depression and anxiety in a Portuguese MS population: associations with physical disability and severity of disease. *J Neurol Sci* 306:66–70. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.042>
57. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
58. Mrabet S, Ben Ali N, Kchaou M, Belal S (2014) Depression in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 170:700–702. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.07.017>
59. Binzer S, McKay KA, Brenner P et al (2019) Disability worsening among persons with multiple sclerosis and depression: a Swedish cohort study. *Neurology* 93:E2216–E2223. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008617>
60. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD et al (2018) Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 90:e1316–e1323. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005302>
61. Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A (2011) Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol* 258:244–249. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5736-8>
62. Thielscher C, Thielscher S, Kostev K (2013) The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. *GMS Ger Med Sci* 11:1–7. <https://doi.org/10.3205/000170>
63. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC et al (2014) Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS Report of the Guideline Development

- Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 82:174–181. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013>
64. Fragoso YD, Adoni T, Anacleto A et al (2014) Recommendations on diagnosis and treatment of depression in patients with multiple sclerosis. *Pract Neurol* 14:206–209. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000735>
 65. Marrie RA, Zhang L, Lix LM et al (2018) The validity and reliability of screening measures for depression and anxiety disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 20:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.007>
 66. Hind D, Kaklamanou D, Beever D et al (2016) The assessment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review of psychometric validation studies. *BMC Psychiatry*. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0931-5>
 67. Hautzinger M, Keller F, Kühner C (2009) BDI-II beck depressions-inventar revision, 2nd edn. Pearson Assessment & Information GmbH. PsychCorp., Frankfurt
 68. Patten SB, Burton JM, Fiest KM et al (2015) Validity of four screening scales for major depression in MS. *Mult Scler J* 21:1064–1071. <https://doi.org/10.1177/1352458514559297>
 69. Strober LB, Arnett PA (2015) Depression in multiple sclerosis: the utility of common self-report instruments and development of a disease-specific measure. *J Clin Exp Neuropsychol* 37:722–732. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1063591>
 70. Terrill AL, Hartoonian N, Beier M et al (2014) The 7-item generalized anxiety disorder scale as a tool for measuring generalized anxiety in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 17:49–56. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-008>
 71. Patrick S, Connick P (2019) Psychometric properties of the PHQ-9 depression scale in people with multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS ONE* 14:1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197943>
 72. Watson TM, Ford E, Worthington E, Lincoln NB (2014) Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 16:105–109. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2013-013>
 73. Butler E, Matcham F, Chalder T (2016) A systematic review of anxiety amongst people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 10:145–168. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.003>
 74. Fischer A, Fischer M, Nicholls RA et al (2015) Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain Behav* 5:1–8. <https://doi.org/10.1002/brb3.365>
 75. Honarmand K, Feinstein A (2009) Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 15:1518–1524. <https://doi.org/10.1177/1352458509347150>
 76. Litster B, Fiest KM, Patten SB et al (2016) Screening tools for anxiety in people with multiple sclerosis: a systematic review. *Int J MS Care* 18:273–281. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-004>
 77. Zimmerman M, Galione JN (2011) Screening for bipolar disorder with the mood disorders questionnaire: a review. *Harv Rev Psychiatry* 19:219–228. <https://doi.org/10.3109/10673229.2011.614101>
 78. Carta MG, Moro MF, Lorefice L et al (2014) Multiple sclerosis and bipolar disorders: the burden of comorbidity and its consequences on quality of life. *J Affect Disord* 167:192–197
 79. Sparaco M, Lavorgna L, Bonavita S (2019) Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J Neurol* 268(1):45–60
 80. Filser M, Baetge SJ, Balloff C et al (2021) Mental symptoms in MS (MeSyMS): development and validation of a new assessment. *Mult Scler Relat Disord* 49:102744. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102744>
 81. Schiffer RB, Arnett P, Ben-Zacharia A et al (2005) The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11:328–337. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11620a>

Studie 2: Konzeption und Überprüfung eines Fragebogens zur Erfassung von mentalen Symptomen bei Patienten mit MS

Fachartikel zur zweiten Studie: Empirische Arbeit

Filser, M., Baetge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Fink, G. R., Heibel, M., Meier, U., Rau D., Renner, A., Schreiber, H., Ullrich, S. & Penner, I. K. (2021)⁹. Mental symptoms in MS (MeSyMS): Development and validation of a new assessment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 49, 102744.

⁹ Aufgrund unterschiedlicher Wartezeiten im Review- und Publikationsprozess bei den Journals wurde der zweite Fachartikel 2021 vor dem ersten Fachartikel veröffentlicht.



Contents lists available at ScienceDirect

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard

Original article

Mental symptoms in MS (MeSyMS): Development and validation of a new assessment

Melanie Filser^{a,b}, Sharon Jean Baetge^a, Carolin Balloff^c, Axel Buchner^b, Gereon Rudolf Fink^{d,e}, Markus Heibel^f, Uwe Meier^g, Daniela Rau^h, Alina Renner^a, Herbert Schreiber^h, Sebastian Ullrichⁱ, Iris-Katharina Penner^{a,j,*}

^a COGITO Center for Applied Neurocognition and Neuropsychological Research, Life Science Centre, Merowingerplatz 1, 40225 Düsseldorf, Germany

^b Department of Experimental Psychology, Heinrich Heine University, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany

^c Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany

^d Department of Neurology, University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

^e Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Centre Jülich, Leo-Brandt-Straße, 52425 Jülich, Germany

^f Sauerlandklinik Hachen, MS-Spezialambulanz, Siepenstr. 44, 59846 Sundern-Hachen, Germany

^g Neuro Centrum, Neurological practice, Am Ziegelkamp 1f, 41515 Grevenbroich, Germany

^h Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis, Pfauengasse 8, 89073 Ulm, Germany

ⁱ punkt05 Statistikberatung, Life Science Centre, Merowingerplatz 1, 40225 Düsseldorf, Germany

^j Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Multiple sclerosis

Mental health

Patient-reported outcomes

Patient-centered care

ABSTRACT

Background: Patients with Multiple Sclerosis (MS) have an increased risk of suffering from mental and neuropsychiatric symptoms. So far, a fundamental problem in the clinical care of MS patients is that these symptoms are underdiagnosed and, as a consequence, often remain untreated. Present assessment tools have not been developed to be applied in patients with MS. This study aims to develop and validate a new questionnaire to identify disease-related mental symptoms in MS patients.

Methods: A questionnaire has been developed by including the following subscales: social and emotional health problems, anxiety, and depression. To evaluate test quality and internal consistency, an item analysis has been conducted. After matching MS patients and control subjects on age and gender, we conducted group comparisons, a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve analysis and a binary logistic regression model.

Results: In total, 314 MS patients and 100 matched control subjects were analysed. After performed item analysis, the questionnaire revealed an excellent internal consistency ($\alpha = 0.94$). Compared to control subjects, MS patients showed significant mental health problems in all three dimensions. In comparison to the subscales, the dimension of social and emotional health problems revealed the highest accuracy (AUC = 0.75; $d = 0.948$) and turned out to be the only scale that reliably differentiated between the groups.

Conclusions: MeSyMS constitutes a valid screening instrument to detect mental symptoms in MS. Social and emotional health problems turned out to be the most important aspect when identifying disease-related mental health symptoms in MS.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease with a

considerable impact on the lives of patients (Flachenecker et al., 2017). The etiopathology and individual symptom profiles of the disease may vary significantly between individuals, although most MS

Abbreviations: BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI-I/II, Beck Depression Inventory-I/II; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale; CIS, Clinically Isolated Syndrome; EDSS, Expanded Disability Status Scale; GAD-7, 7-item Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MeSyMS, Mental Symptoms in Multiple Sclerosis; PHQ, Patient Health Questionnaire; PPMS, Primary Progressive Multiple Sclerosis; PROs, Patient-Reported Outcomes; RRMS, Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SPMS, Secondary Progressive Multiple Sclerosis.

* Corresponding author at. Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany.

E-mail address: Iris-Katharina.Penner@uni-duesseldorf.de (I.-K. Penner).

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102744>

Received 11 October 2020; Received in revised form 12 December 2020; Accepted 5 January 2021

Available online 8 January 2021

2211-0348/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

patients generally experience symptoms resulting in physical, cognitive and psychological burden. The lifetime prevalence of psychiatric comorbidities in MS, such as anxiety disorders or depression, can amount to 50% (Chwastiak et al., 2002; Fromont et al., 2013; Marrie et al., 2015a, 2015b) and represents a substantial surplus in relation to what is known in the general population (Jacobi et al., 2014; Marrie et al., 2013). Regarding assessments of anxiety and depression in MS, the generally used self-report instruments are the Beck Depression Inventory-I/II (BDI-I/II) (Beck et al., 1996), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Patten et al., 2015; Watson et al., 2014), the Patient Health Questionnaire (PHQ) (Ammann et al., 2014), the Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale (CES-D) (Patten et al., 2015), the Beck Anxiety Inventory (BAI) (Askari et al., 2014), and the Generalized Anxiety Disorder 7-Item (GAD-7) Scale (Terrill et al., 2014). However, these assessment tools have not been specifically developed to be applied in patients with MS. Instead, the scales were validated retrospectively for the application in MS patients and only focus on one or two psychiatric symptoms (Sparaco et al., 2019). Some studies have already emphasized the need to improve the diagnostic procedure for anxiety (Honarmand and Feinstein, 2009; Terrill et al., 2014; Watson et al., 2014) and depression in MS (Fischer et al., 2015; Honarmand and Feinstein, 2009; Mohr et al., 2007). Their results indicated a satisfactory criterion validity for the HADS (Herrmann-Lingen et al., 2011) and the BDI-II (Hautzinger et al., 2009). Meanwhile, the HADS has become a widely used screening instrument in patients with MS as it measures symptoms of anxiety and depression in a valid manner (Honarmand and Feinstein, 2009; Watson et al., 2014). Unfortunately, the HADS does not assess other disease-related psychiatric symptoms. A recent study revealed that the mentioned scales, which were validated in the application of MS, showed similar characteristics and their correlation was high (Marrie et al., 2018b). There was no clear superiority of one instrument over the other in terms of psychometric properties (e.g. Sparaco et al., 2019). The accuracy of these instruments to detect subsyndromal symptoms was low (Marrie et al., 2018b; Sparaco et al., 2019) and do not identify characteristic MS-related mental health problems beyond anxiety and depression, such as euphoria, pathological laughing and crying, problems in social interactions and relationships.

However, according to a comprehensive register study about comorbidities of Alzheimer's disease, dementia, epilepsy, MS, and Parkinson's disease, performing routine checks for neuropsychological status is recommended in patients diagnosed with one of these diseases (Thielscher et al., 2013). So far, a fundamental problem in the clinical care of MS patients is that neuropsychiatric symptoms are underdiagnosed and, as a consequence, often remain untreated (Marrie et al., 2009). This situation can be partly explained by the lack of sensitive, specific and time-economic assessment tools. The low specificity of the available patient-reported outcomes (PROs) yearns for more appropriate assessment instruments. In MS patients, neuropsychiatric symptoms deserve more attention, since they considerably affect MS disease progression, adherence to therapy (Chwastiak and Ehde, 2007), employment status (Honarmand et al., 2011), quality of life (Feinstein et al., 2014; Marrie et al., 2018a), and cognitive performance (Diamond et al., 2008; Feinstein, 2006; Goretti et al., 2014). For this purpose, this study aims to develop and validate a new questionnaire that identifies disease-related mental health issues in patients with MS. This assessment instrument should support practitioners in monitoring mental symptoms in MS in a patient-centered and time-economic way.

2. Methods

Since the new questionnaire should display the diversity of mental symptoms in MS, interviews with experts and patients were performed to identify the most relevant topics. Items were then

conceptualized in a patient-centered manner and evaluated based on reliability and validity, as important psychometric values of PROs (Moosbrugger and Kelava, 2012).

2.1. Construction of the questionnaire

Within a first exploratory phase, we questioned in total 7 professionals with expertise in the care of patients with MS about typical mental symptoms (including neurologists, neuropsychologists, psychiatrists and psychotherapists). Additionally, interviews with 14 MS patients were conducted. They were asked about self-perceived problems regarding their mental well-being. Based on the interdisciplinary consensus of the clinical MS experts and also including the evaluation of the interviews with the patients, a pool of 54 items were developed (see Appendix, Fig. A.1–A.3). The resulting questionnaire covered the following dimensions of **Mental Symptoms in MS** (henceforth MeSyMS): (1) social and emotional health problems, (2) anxiety and (3) depression.

Patients were asked to evaluate their situation during the previous three months. This time frame was chosen to capture sustaining problems caused by the disease and to reduce the influence of temporary positive or negative life events (such as holidays or a bereavement).

The first scale included items covering specific MS-related problems in the area of social and emotional health. These items assessed how individual patients dealt with emotional states and social interactions in their daily life. All items included questions about behavior and experience. For example, item 1: 'my mood changes very quickly', item 20: 'there are times when other people feel affronted by my behaviour' and item 34: 'it happens that I feel irritable and angry for no particular reason'. The scales for anxiety and depression included items that were consistent with those of the German version of HADS, which has already been validated in MS patients (Honarmand and Feinstein, 2009). A modification of these items was necessary to achieve a common response structure for the new questionnaire. All items were formulated in accordance to a four-point Likert scale with the following answer options: 0 = not at all, 1 = rarely, 2 = sometimes and 3 = most of the time. For example, the original German item for depression 'I can still be as happy today as I used to be' was modified to 'I am less happy today than I used to be'.

The total raw score of each dimension was transformed to a scale ranging from 0 to 100, to facilitate numerical comparisons of the three subscales. Higher scores indicated a more substantial manifestation of the difficulties within the particular dimension.

2.2. Participants and procedures

Data collection through questionnaires took place at the COGITO Center for Applied Neurocognition and Neuropsychological Research as part of a baseline assessment of two studies. The questionnaire was embedded in an extended neuropsychological test battery.

Patients diagnosed with definite MS – either relapsing-remitting MS (RRMS), secondary progressive MS (SPMS), or primary progressive MS (PPMS) – were included in the present investigation. All included patients were diagnosed according to the revised McDonald 2010 criteria and were free of relapses for at least the previous 30 days. Confirmation of the MS diagnosis as well as the current EDSS were provided by documents (medical reports) of the treating neurologist. All participants were at least 18 years old and were fluent in German. For the control group, staff members and students (including their family members) of the University Hospital and the Heinrich Heine University Düsseldorf (Germany) were recruited. Exclusion criteria covered any acute neurological (other than MS in the group of patients), systemic inflammatory, oncological or psychiatric condition, severe uncorrected visual or hearing impairment, or upper extremity deficits that could interfere with neuropsychological test performance.

All participants provided written informed consent, answered questions regarding their demographical data and completed the MeSyMS

questionnaire that comprised 54 items. The ethics committee of the Medical Faculty of the Heinrich Heine University Düsseldorf approved the study (study number: 2016055083).

2.3. Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 25. All tests were two-sided with a significance level of 0.05 that was adapted with the Bonferroni-Holm correction to account for multiple testing, if not otherwise implemented in the test procedures (the adjusted alpha level will be indicated in squared brackets).

2.4. Evaluation of the psychometric values

2.4.1. Reliability

In the first step, the reliability of the questionnaire, the test quality and item properties were evaluated in all MS patients ($N = 314$) by an item analysis. Cronbach's α was calculated to analyze the internal consistency of the complete questionnaire. The item selection was based on the discriminatory power ($r > 0.40$) and the item difficulty index, ranging from 20 to 80 (medium item difficulty) for every single item. Cronbach's alpha coefficient refers to the entire questionnaire and indicates values from 0 to 1. We refer to the following categorization of the values: > 0.90 excellent, > 0.8 good/high, > 0.7 acceptable, > 0.6 questionable, > 0.5 bad/low, < 0.5 unacceptable (Blanz, 2015).

2.4.2. Validity

In the second step, to evaluate the validity of the questionnaire, 100 MS patients out of the 314 included patients were matched to 100 participants out of the 193 control subjects according to age and sex. The remaining participants revealed no statistical twin (according to age and sex). To assess distinctive characteristics and variance of the subscale values of the total MS population, the matched MS patients and control subjects, means, standard deviations, medians, minimum, maximum, the first and third quartile and the distribution of the scale values in a low ($0 \leq x \leq 10$), medium ($10 < x < 90$) or high level ($90 \leq x \leq 100$) of transformed scale range were calculated separately for each group.

With the aim of comparing the three dimensions on the median scores in each subscale, a Friedman test for non-parametric data was conducted in the overall sample of MS patients. For the evaluation of potential differences between MS patients and control subjects on transformed scale scores, a Mann-Whitney U test was conducted. In order to categorize the differences between groups, a translation into

effect sizes according to Cohen's r (1988) was provided. The following interpretation of Cohen's r was used: small effect size $r \leq 0.10$, medium effect size $0.10 < r < 0.50$, large effect size $r \geq 0.50$ (Cohen, 1988).

2.4.3. Accuracy

In the third step, a receiver-operating characteristic (ROC) analysis for the three transformed subscale values was conducted to measure the accuracy, as a common measure for sensitivity and specificity to evaluate the ability of the questionnaire to discriminate between MS patients and control subjects. The area under the curve (AUC) was calculated for each scale and it typically ranges from 0 to 1. To facilitate the evaluation of the AUC, we provided a translation into effect sizes (Cohen's d) according to Rice and Harris (2005). Effect sizes between 0.20 and 0.49 were considered small, between 0.50 and 0.79 were considered moderate, and greater than 0.80 were considered high (Rice and Harris, 2005). The AUC is a plot of sensitivity on the y-axis against 1-specificity on the x-axis for varying classification threshold values. To evaluate the sensitivity and specificity for each subscale, selected ranges of possible classification threshold values with the highest combination of sensitivity and specificity (at the highest point of the curve) were compared.

In the last step, a binary logistic regression (enter method) analysis was applied to reveal whether the subscales are able to significantly predict the group association of MS patients and control subjects.

3. Results

3.1. Demographical data

Data of 314 outpatients and 100 control subjects were analysed. Table 1 displays separate demographical information of the sample for the overall MS population ($N = 314$), the MS patients matched to the control participants ($N = 100$) and the control group ($N = 100$). In line with the previously mentioned matching procedure, MS patients did not differ from control subjects concerning the distribution of gender and age. The evaluation of the educational level showed no significant difference between the matched MS patients and control subjects, $\chi^2(2) = 0.734$, $p = 0.693$.

3.2. Item analysis and scale values

All 54 items of the questionnaire revealed good internal consistency ($\alpha = 0.89$). The item analysis showed good item difficulty ($20 \leq x \leq 80$) and discriminatory power ($r > 0.40$) for 33 out of the 54 original items

Table 1
Demographical data.

	total MS ($N = 314$)	subsample matched MS ($N = 100$)	subsample matched CG ($N = 100$)	matched MS vs. CG p -value
gender N (%)				
female	232 (74.4)	68 (68.0)	68 (68.0)	
male	80 (25.6)	32 (32.0)	32 (32.0)	1.000
age M (SD)	48.37 (10.76)	47.27 (09.75)	47.27 (09.75)	1.000
educational level N (%)				
low	33 (10.5)	15 (15.0)	11 (11.8)	
medium	89 (28.4)	24 (24.0)	20 (21.5)	0.693
high	188 (60.1)	61 (61.0)	62 (66.7)	
EDSS M (SD)	3.37 (1.91)	3.26 (1.68)	-	-
disease course N (%)				
RRMS	181 (57.6)	47 (47.0)	-	-
SPMS	83 (26.4)	36 (36.0)	-	-
PPMS	38 (12.1)	16 (16.0)	-	-
CIS	1 (0.3)	1 (1.0)	-	-
unclear	11 (3.5)	0 (0.0)	-	-

Note. M = mean, SD = standard deviation, MS = patients with Multiple Sclerosis, CG = control group, EDSS = Expanded Disability Status Scale, RRMS = relapsing-remitting Multiple Sclerosis, SPMS = secondary-progressive Multiple Sclerosis, PPMS = primary-progressive Multiple Sclerosis, CIS = clinically isolated syndrome. Educational level: low = ≤ 9 years, medium = 10–12 years, high = ≥ 12 years. Missing data: total MS $n = 1$ in age, $n = 4$ in educational level; subsample matched CG $n = 7$ in educational level. Data not available: total MS $n = 64$ in EDSS; subsample matched MS $n = 13$ in EDSS. Group differences between matched MS and CG were analysed by t-test (age) and chi-square tests (gender and educational level): $*p < .05$ indicated significant differences.

(Table 2). More detailed information on the mean item value and discriminatory power of the single items is given in Table A.1 in the Appendix.

After removing the items with non-discriminatory power or extreme item difficulty ($20 > x > 80$), the remaining 33 items showed an excellent internal consistency ($\alpha = 0.94$, Table 2). The number of items for all three dimensions was reduced and the internal consistency was improved for the three subscales as well (Table 2).

Table 3 displays the answer variation for the entire MS population, the subgroup of the matched MS patients and the matched control subjects for the three subscales (means, standard deviations, medians, minimum, maximum, first and third quartiles of the transformed scale values). Moreover, in Table 3 the distribution of the scale values in a low ($0 \leq x \leq 10$), medium ($10 < x < 90$) or high level ($90 \leq x \leq 100$) of the transformed scale range is presented. The predominant proportion (77–100%) of the transformed scale values for the three subscales and groups were in the medium level of the scale range. There were no ceiling or floor effects in the distribution of the responses with regard to the selected items (Table 3).

3.3. Differences between the scale values in the entire sample of MS patients.

A Friedman test showed that the differences between the three scales were statistically significant: $\chi^2(2) = 111.10$, $p < .01$. The pairwise comparison of the medians (Fig. 1) showed significant differences between the scale measuring social and emotional health problems and both the anxiety ($Z = 9.18$, $p' < 0.01$ [0.00], $r = 0.52$) and the depression scale ($Z = 8.90$, $p' < 0.01$ [0.00], $r = 0.50$). The sample effect sizes were large ($r \geq 0.50$). There was no significant difference between the anxiety and depression subscale ($Z = -0.28$, $p' > 0.05$ [0.78], $r = 0.02$).

3.4. Group differences between the subsample of matched MS patients and control subjects

The Mann-Whitney U test revealed statistically significant differences on the three subscales between the two groups (Fig. 2). The difference between MS patients ($M_{\text{Rank}} = 124.53$) and control subjects ($M_{\text{Rank}} = 75.22$, $U = 7403.00$, $Z = 6.04$, $p' < 0.01$) with the largest effect size ($r = 0.43$) was found on the scale of social and emotional problems, followed by the scale for depression (MS patients: $M_{\text{Rank}} = 119.76$,

Table 2

Cronbach's alpha for the original and the reduced version of the subscales and the total questionnaire.

	original version items	α	reduced version items	α
social and emotional health problems	40	.84	21	.91
anxiety	6	.61	5	.77
depression	8	.66	7	.82
total	54	.89	33	.94

Note. $N = 314$. Items = included number of items. Cronbach's alpha: $\alpha \geq .90$ excellent; $.90 > \alpha \geq .80$ good; $.80 > \alpha \geq .70$ satisfying; $.70 > \alpha \geq .60$ questionable; $.60 > \alpha \geq .50$ poor; $.50 > \alpha$ unacceptable.

Table 3

Characteristics and variance of the transformed MeSyMS scale values for the total MS population, the subsample of MS patients matched to the control group and the matched control group.

		total MS ($N = 314$)	subsample matched MS ($N = 100$)	subsample matched CG ($N = 100$)
social and emotional health problems	M (SD)	46.47 (19.45)	46.64 (17.41)	31.63 (15.10)
	min.	0	5	3
	Q1	32	33	21
	median	48	48	30
	Q3	61.5	59	38
	max.	92	89	84
scale value level [%]	low	2.9	1.0	3.0
	medium	96.8	99.0	97.0
	high	0.3	0.0	0.0
anxiety	M (SD)	36.98 (25.53)	38.05 (24.27)	23.07 (17.07)
	min.	0	0	0
	Q1	13	20	13
	median	33	40	20
	Q3	53	53	33
	max.	100	100	73
scale value level [%]	low	19.1	15	23
	medium	79	82	77
	high	1.9	3	0
depression	M (SD)	36.25 (19.60)	36.55 (18.61)	24.68 (11.46)
	min.	0	4	13
	Q1	19	25	17
	median	33	33	21
	Q3	50	47	30
	max.	90	88	58
scale value level [%]	low	1.9	1	0
	medium	97.5	99	100
	high	0.6	0	0

Note. Transformed scale values ranges from 0 to 100. MS = patients with Multiple Sclerosis, CG = control group. M = Mean; SD = standard deviation; min = minimum; max = maximum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; Scale value level: low = percentage of the population in the lowest level of the scale value range ($0 \leq x \leq 10$); medium = percentage of the population in the middle level of the scale value range ($10 < x < 90$); high = percentage of the population in the highest level of the scale value range ($90 \leq x \leq 100$).

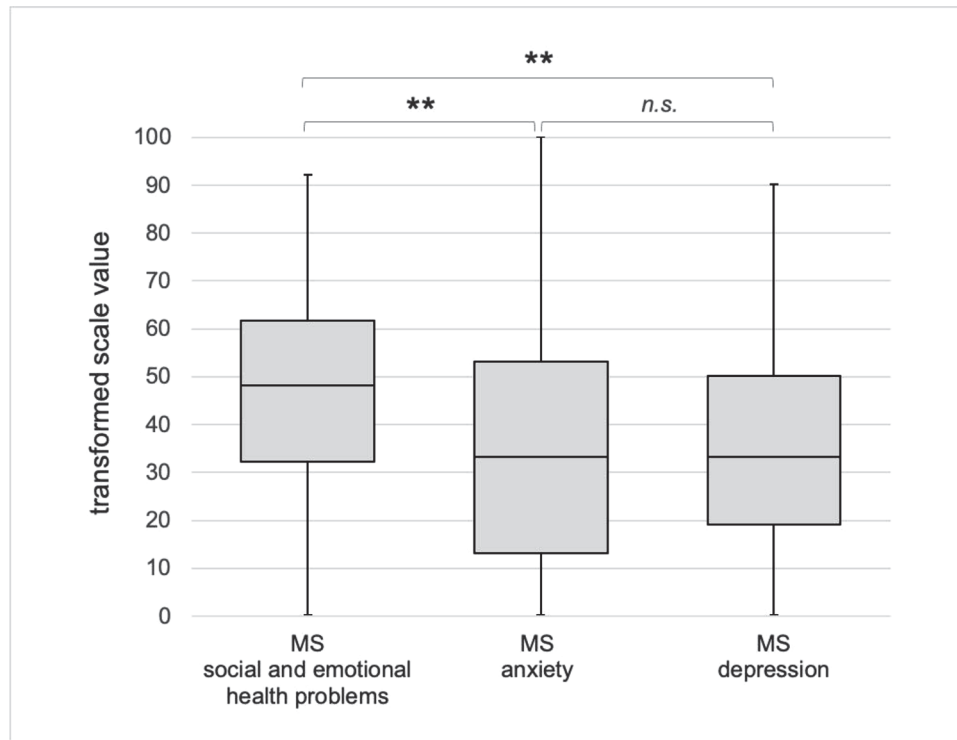


Fig. 1. Minimum, quartile 1, median, quartile 3 and maximum of the transformed scale values of MeSyMS for the total sample of MS patients. Note. $N = 314$, MS = patients with Multiple Sclerosis, n.s. = non-significant. $**p < 0.01$.

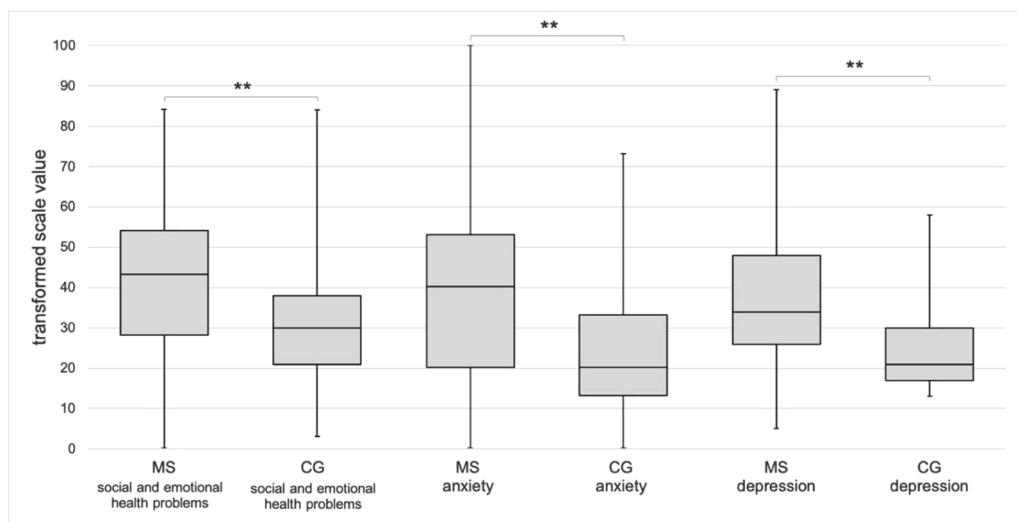


Fig. 2. Group differences between the subsample of the matched MS patients (MS, $N = 100$) and control subjects (CG, $N = 100$) of the transformed scale values (minimum, first quartile, median, third quartile, maximum).

Note. Group differences were examined by Mann-Whitney U; Bonferroni-corrected p-value: $**p' < 0.01$.

control subjects: $M_{\text{Rank}} = 80.44$, $r = 0.34$) and the scale for anxiety (MS patients: $M_{\text{Rank}} = 118.54$, control subjects: $M_{\text{Rank}} = 82.46$, $r = 0.31$).

3.5. ROC curve analysis

Concerning the accuracy of the single subscales, the AUC showed the highest ability to discriminate for the dimension of social and emotional health problems ($\text{AUC} = 0.75$), with a large effect size ($d = 0.948$). The dimensions of anxiety ($\text{AUC} = 0.68$; $d = 0.679$) and depression ($\text{AUC} = 0.70$, $d = 0.750$) showed a comparable ability to discriminate between MS and control subjects with moderate effect sizes (Fig. 3). Furthermore,

the scale of social and emotional health problems showed the highest combination of sensitivity and specificity for the selected range of the classification thresholds. In accordance with the AUC, the scales of anxiety and depression revealed comparable sensitivity and specificity of the classification threshold value ranges (Table 4).

3.6. Binary logistic regression analysis

To analyze further aspects of the validity of the MeSyMS questionnaire, predictive values for group associations were evaluated. Therefore, a binary logistic regression analysis (enter method) was performed

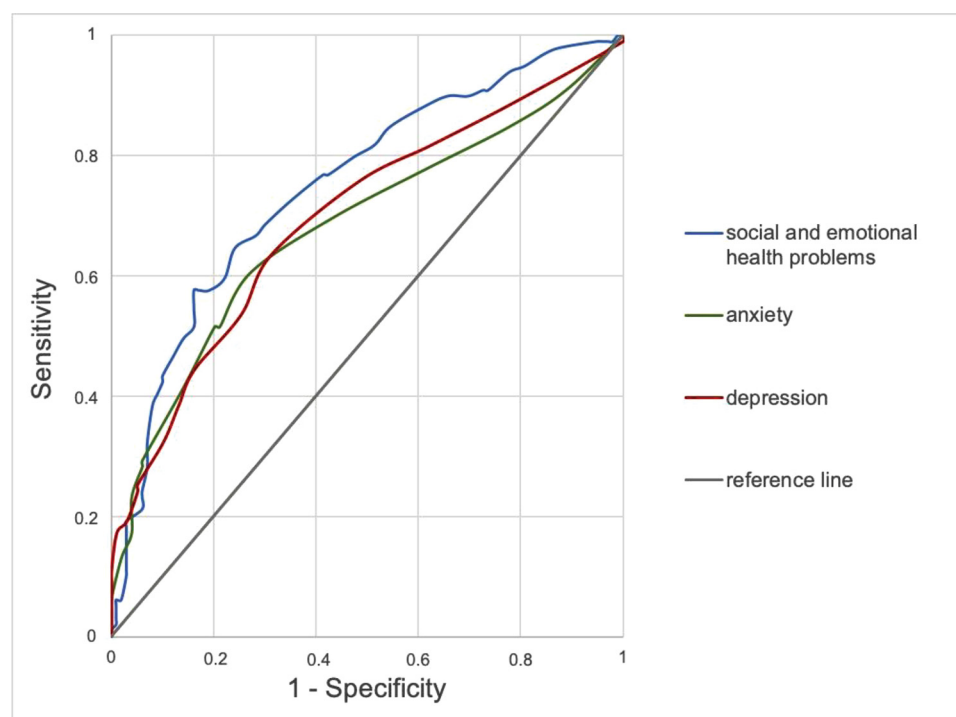


Fig. 3. ROC curve. Accuracy of the subscales, social and emotional health problems, anxiety, and depression for the differentiation between MS patients and control subjects.

Note. $N = 200$, matched MS patients: $n = 100$, matched control group: $n = 100$.

Table 4

Highest combination of sensitivity and specificity for each subscale.

	selected classification thresholds	sensitivity [%]	specificity [%]
social and emotional health problems	37 - 43	57.6 - 66.7	71.7 - 83.8
anxiety	30 - 37	51.5 - 60.6	72.7 - 79.8
depression	27 - 31	53.5 - 63.6	68.7 - 74.7

Note. $N = 200$. Matched MS patients: $n = 100$, matched control group: $n = 100$. MeSyMS = Mental symptoms in MS. The possible classification thresholds were selected according to the highest point of the curve for each subscale.

Table 5

Binary logistic regression model, enter method, for the dependent variable of group association (MS patient or control subject).

dependent variable group association	OR [95%CI]	p
social and emotional health problems	1.04 [1.01; 1.07]	< 0.01**
Anxiety	1.00 [0.98; 1.03]	0.759
depression	1.02 [0.99; 1.05]	0.243

Note. $N = 198$. Matched MS patients: $n = 99$, matched control group: $n = 99$. OR = odds ratio, CI = confidence interval. Reference group: matched control subjects. Nagelkerke $R^2 = .25$, $X^2(3) = 234.36$, ** $p < 0.01$.

for the matched group of MS patients and participants in the control group. As two cases did not fulfill the assumptions of a logistic regression, 198 cases entered the regression. Results showed that the scale of social and emotional health problems was a significant predictor for identifying an individual as a patient with MS, in contrast to subjects belonging to the control group. Higher test scores on this scale were associated with a higher probability to suffer from MS. The subscales for anxiety and depression did not explain variance of the group association and showed no significant predictive value to categorize participants either into the groups of MS patients or into the control group (Table 5).

4. Discussion

There is evidence that neuropsychiatric symptoms are associated with decreased adherence to MS treatment (Chwastiak and Ehde, 2007), and that detecting mental health problems early might be helpful to enable an individually adjusted therapy and to improve coping strategies. Being aware that self-reported rating scales do not necessarily generate a substantiated psychiatric diagnosis, they allow for an essential insight into the perceived emotional burdens and sufferings of patients with MS (Lebrun-Frenay et al., 2017).

Therefore, the aim of the present study was to develop and evaluate a new assessment tool of MS-related mental health problems, particularly in the domain of social and emotional problems, anxiety and depression, as they are characteristic mental symptoms in MS. The results indicate that the newly created questionnaire, MeSyMS, is a reliable and valid screening instrument for the detection of these mental health symptoms.

The results of the item analysis and the evaluation of the expert and patient opinions underpin the assumption that mental health symptoms are manifold, and it is essential to cover the diversity with questions addressing the different aspects of anxiety, depression, and social and emotional health problems.

In contrast to the low diagnostic accuracy of the currently applied screening measures for subsyndromal symptoms (Marrie et al., 2018b; Sparaco et al., 2019), this new questionnaire can identify a broader spectrum of neuropsychiatric symptoms in the context of social and emotional health problems, anxiety and depression. Moreover, the significant differences between the scale of social and emotional health problems and the scales of anxiety and depression suggest an additional criterion-validity of this particular subscale in detecting MS-associated symptoms, such as euphoria, pathological laughing and crying or problems in social interactions and relationships. Although anxiety and depression certainly showed significant group differences between MS patients and control subjects, these domains showed no superiority in terms of psychometric properties. These results are in line with previous findings, they did not find a clear superiority of one instrument over the

other in terms of psychometric properties (Marrie et al., 2018b; Sparaco et al., 2019), and confirm the additional importance of the disease-related but often overlooked social and emotional health problems in MS.

Finally, we state the limitations of our study: (1) Due to the complexity of mental health symptoms, each subscale covered a different number of items. This resulted in raw scores of the subscales that are not comparable to each other. Therefore, an additional step, the transformation of the raw scores into a common scale score from 0 to 100, was necessary to evaluate the questionnaire. (2) Furthermore, concerning the sample characteristics, the included MS patients showed a low physical disability (as evidenced by the mean EDSS). Patients with an advanced physical disability may differ in their responses to the items and reveal a different load of the three scales (social and emotional health problems, anxiety and depression). Therefore, it is recommended that all three dimensions are taken into account for a future substantiated evaluation of the individual mental health status in MS. (3) Before the proposed instrument can be widely used in a clinical setting, the collection of normative data and the generation of clinically relevant cut-off values will be necessary. In addition, further evaluation based on a comparison with the currently applied questionnaires in MS and the analysis of different subgroups suffering from other psychiatric and neurological pathologies should be conducted.

5. Conclusions

Concerning the time-consuming and cost-intensive clinical care of MS patients, this questionnaire, MeSyMS, constitutes a patient-centered, reliable and valid screening instrument for the detection of anxiety, depression and disease-related social and emotional health problems in patients with MS. The advantage to other existing questionnaires is the inclusion of the additional dimension of social and emotional health problems that covers the diversity of mental health problems and sub-syndromal symptoms in MS.

Funding

Data collection of the MS population was partly supported by a research grant from TEVA Pharma GmbH and the German Multiple Sclerosis Society. The funders did not have any influence on the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript, and the decision to submit the manuscript for publication.

Ethics approval

This project has been approved by the local ethical committee of the Heinrich Heine University Duesseldorf, Germany (study number: 2016055083).

Data availability statement

Data are available from the corresponding author on a reasonable request.

CRedit authorship contribution statement

Melanie Filser: Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Data curation, Writing - original draft, Visualization, Project administration. **Sharon Jean Baetge:** Writing - review & editing. **Carolin Balloff:** Investigation, Writing - review & editing. **Axel Buchner:** Writing - review & editing. **Gereon Rudolf Fink:** Writing - review & editing. **Markus Heibel:** Writing - review & editing. **Uwe Meier:** Writing - review & editing. **Daniela Rau:** Writing - review & editing. **Alina Renner:** Writing - review & editing. **Herbert Schreiber:** Writing - review & editing. **Sebastian Ullrich:**

Methodology, Writing - review & editing. **Iris-Katharina Penner:** Investigation, Supervision, Writing - review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors have no conflict of interests with respect to this work.

Appendix

Table A.1

Discriminatory power (r) of the original version and the reduced version of the questionnaire (MeSyMS).

Item	M	SD	corrected item-total correlation	
			original version (54-items)	reduced version (33-items)
1	1.43	0.95	0.57	0.61
2	0.65	1.19	0.40	0.45
3	1.62	0.94	0.56	0.65
4	1.90	0.96	0.50	0.50
5	1.81	1.36	0.17	–
6	1.23	1.02	–0.04	–
7	1.66	1.00	0.61	0.63
8	0.99	1.02	0.50	0.59
9	1.57	1.06	0.46	0.52
10	1.58	0.93	0.50	0.53
11	1.15	1.41	0.14	–
12	1.59	0.95	–0.02	–
13	1.09	0.90	0.06	–
14	0.83	1.00	0.54	0.59
15	2.13	0.87	0.48	0.55
16	1.23	0.81	0.47	0.42
17	1.96	0.86	–0.14	–
18	0.68	0.93	0.14	–
19	0.88	0.99	0.65	0.73
20	1.11	0.88	0.46	0.37
21	1.54	1.02	0.57	0.66
22	1.12	0.84	0.47	0.47
23	0.97	0.96	0.12	–
24	0.88	1.04	0.07	–
25	0.56	0.82	0.00	–
26	0.68	0.95	0.38	–
27	1.34	1.03	0.35	–
28	1.17	1.01	0.58	0.70
29	0.33	0.71	0.10	–
30	0.69	0.84	0.15	–
31	1.78	1.12	–0.19	–
32	1.01	1.12	0.55	0.63
33	1.38	1.02	0.61	0.70
34	1.16	0.90	0.65	0.66
35	1.38	1.39	0.19	–
36	1.03	1.33	0.51	0.59
37	1.14	1.41	0.14	–
38	0.65	0.84	0.17	–
39	1.10	0.87	0.62	0.68
40	1.08	0.90	0.45	0.42
41	1.11	1.37	0.28	–
42	1.79	0.95	0.60	0.68
43	0.78	1.25	0.45	0.51
44	1.47	1.35	0.45	0.49
45	1.07	1.05	0.45	0.45
46	1.54	1.15	0.54	0.62
47	0.85	0.95	0.61	0.60
48	0.83	0.98	0.48	0.43
49	1.76	1.33	0.37	–
50	0.58	0.85	0.53	0.61
51	0.61	0.77	0.58	0.53
52	1.89	1.12	–0.29	–
53	1.50	1.08	0.57	0.64
54	0.82	0.95	0.47	0.55

Note. $N = 314$. M = mean, SD = standard deviation. Response category of the questionnaire: four-point Likert scale (0 = not at all, 1 = rarely, 2 = sometimes, 3 = most of the time. Reduction of the items with a low discriminatory power ($r < 0.40$).

MeSyMS

Mentale Symptome bei Multipler Sklerose

Liebe Patientin, lieber Patient!

Auf den folgenden Seiten werden Sie gebeten verschiedene Aspekte, die Ihr psychisches Wohlbefinden betreffen, selbst einzuschätzen.

Bitte geben Sie zu jeder Aussage eine Einschätzung ab. Falls keine der Antwortmöglichkeiten für Sie passend ist, kreuzen Sie bitte die Antwort an, die am ehesten auf Sie zutrifft.

Bitte beziehen Sie Ihre Antwort auf die letzten 3 Monate.

Initialen: _____ Datum: _____

Alter: _____ ID: _____ (Bitte nicht ausfüllen)

Geschlecht: ☐ m ☐ w

1. Meine Stimmung wechselt sehr schnell. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	5. Wenn mir das Verhalten einer anderen Person komisch vorkommt, versuche ich mich in seine/ihre Lage zu versetzen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
2. Ich kann mich an alltäglichen Dingen (z.B. gutes Wetter, ein gutes Buch oder eine gute Fernsehsendung) erfreuen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	6. Im Allgemeinen erlebe ich mich als risikobereit. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
3. Wenn ich an die Zukunft denke, gehen mir beunruhigende Gedanken durch den Kopf. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	7. Ich habe gefühlsmäßig viele Höhen und Tiefen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
4. Ich bin ungeduldig. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	8. Ich habe Schuldgefühle. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu

© Filser et al. 2016

Bitte beachten Sie die nächste Seite (1 von 5)

Bitte beziehen Sie Ihre Antwort auf die letzten 3 Monate.

9. Ich habe Angst, dass ich Menschen in meinem Umfeld früher oder später zur Last werden könnte. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	15. Ich habe Angst, dass sich meine körperlichen und geistigen Fähigkeiten verschlechtern werden. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
10. Ich rege mich schnell über alltägliche Kleinigkeiten auf. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	16. Wenn mich etwas ärgert, sage oder tue ich Dinge, die ich hinterher bereue. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
11. Wenn eine andere Person traurig ist, kann ich sie gut trösten. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	17. Ich bin bereit etwas zu wagen, wenn ich das Risiko einer Entscheidung kenne. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
12. Ich entscheide aus dem Bauch heraus, ohne lange darüber nachzudenken. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	18. Aufgrund meiner guten Stimmung kam es schon vor, dass andere gesagt haben, ich würde meine Erkrankung nicht ernst nehmen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
13. Es kommt vor, dass ich ohne bestimmten Grund große Freude und Heiterkeit erlebe. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	19. Ich bin traurig und komme nicht davon los. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
14. Ich fühle mich als Versager/Versagerin. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	20. Es kommt vor, dass sich andere durch mein Verhalten vor den Kopf gestoßen fühlen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu

© Filser et al. 2016

Bitte beachten Sie die nächste Seite (2 von 5)

Fig. A.1. German questionnaire of mental symptoms in multiple sclerosis (MeSyMS), page 1–2.

Note. Selected 33 items are marked in bold letters.

Bitte beziehen Sie Ihre Antwort auf die letzten <u>3 Monate</u> .		Bitte beziehen Sie Ihre Antwort auf die letzten <u>3 Monate</u> .	
21. Ich habe Angst, dass ich zukünftig weniger gut als andere im Leben zurecht kommen werde. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	27. Wenn ich gerne etwas haben möchte, fällt es mir schwer davon abzulassen und mich auf eine andere Sache zu konzentrieren. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	33. Ich glaube, dass ich mir zu viele Sorgen mache und deshalb Dinge im Leben nicht genießen kann. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	39. Es kommt vor, dass ich mich ohne speziellen Grund schlecht fühle. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
22. Es kommt vor, dass ich meine schlechte Laune an anderen auslasse, obwohl ich das eigentlich nicht möchte. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	28. Ich habe Schwierigkeiten damit, meinen Kopf von angstvollen Gedanken zu befreien. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	34. Es kommt vor, dass ich ohne besonderen Grund gereizt und ungehalten bin. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	40. Wenn ich gereizt bin, kommt es vor, dass ich gemein zu Menschen werde, die mir nahestehen, obwohl ich sie eigentlich nicht verletzen möchte. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
23. Ich unterhalte mich sehr gerne mit fremden Personen über persönliche Dinge. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	29. Ich investiere mein Geld in risikoreiche Geldanlagen (z.B. Aktien, Lotterie etc.) ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	35. Bevor ich etwas sage, überlege ich, ob die Situation passend ist. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	41. Auch wenn ich etwas gerne haben möchte, kann ich meine Bedürfnisse gut auf einen späteren Zeitpunkt verschieben. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
24. Es macht mir Spaß, mit hoher Geschwindigkeit im Auto zu fahren. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	30. Bei Entscheidungen, die mehrere Personen betreffen, denke ich zuerst an mich. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	36. Ich kann mich freuen und glücklich sein. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	42. Ich bin nervlich angespannt. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
25. In bedrückenden Situationen habe ich gute Laune. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	31. Ich sehe meine Erkrankung nicht als dramatisch an. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	37. Ich denke sorgfältig über alle Möglichkeiten nach, bevor ich mich entscheide oder handle. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	43. Ich kann über lustige Dinge herzlich lachen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
26. Meine äußere Erscheinung ist mir nicht mehr so wichtig wie früher. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	32. Ich kann mich heute weniger freuen als früher. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	38. Es kommt vor, dass ich bei ersten Anlässen lachen oder grinsen muss. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	44. Ich kann ruhig dasitzen und mich entspannen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu

© Filser et al. 2016

Bitte beachten Sie die nächste Seite (3 von 5)

© Filser et al. 2016

Bitte beachten Sie die nächste Seite (4 von 5)

Fig. A.2. German questionnaire of mental symptoms in multiple sclerosis (MeSyMS), page 3–4.

Note. Selected 33 items are marked in bold letters.

Bitte beziehen Sie Ihre Antwort auf die letzten 3 Monate.

45. In meinen Beziehungen (Familie, Partnerschaft, Freunde) erlebe ich ein ständiges Auf und Ab. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	50. Ich habe das Gefühl, dass mir meine Angst den Hals zuschnürt. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
46. Ich gestalte meine Freizeit und Zukunft weniger motiviert und unbeschwert als früher. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	51. Ich bin abweisend zu Menschen, die ich eigentlich mag. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
47. Ich erlebe starke Schwankungen in meinen Gefühlen zu nahestehenden Menschen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	52. Ich lasse mich durch meine Erkrankung im Hinblick auf meine Lebensplanung <u>nicht</u> einschränken. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
48. Es fällt mir leicht, meine Stimmung zu kontrollieren. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	53. Ich mache mir Sorgen über meine Schwächen und Misserfolge. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu
49. Ich kann <u>nicht</u> gut mit den Gefühlen anderer umgehen. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu	54. Es kommt vor, dass ich in bestimmten Situationen plötzlich ein Gefühl von Panik erlebe. ☐ Trifft nicht zu ☐ Trifft selten zu ☐ Trifft gelegentlich zu ☐ Trifft meistens zu

Fig. A.3. German questionnaire of mental symptoms in multiple sclerosis (MeSyMS), page 5.
Note. Selected 33 items are marked in bold letters.

References

- Amtmann, D., Kim, J., Bamer, A.M., Askew, R.L., Johnson, K.L., 2014. Comparing CESD-10, PHQ-9, and PROMIS Depression Instruments in Individuals with Multiple Sclerosis 59, 220–229. doi:10.1037/a0035919. Comparing.
- Askari, F., Ghajarzadeh, M., Mohammadifar, M., Azimi, A., Sahraian, M.A., Owji, M., 2014. Anxiety in Patients with Multiple Sclerosis: association with Disability, Depression, Disease Type and Sex. *Acta Med. Iran.* 52, 889–892.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. Beck depression inventory (BDI-II). Pearson.
- Blanz, M., 2015. *Forschungsmethoden und Statistik für die Soziale Arbeit: Grundlagen und Anwendungen*. Kohlhammer, Stuttgart.
- Chwastiak, L., Ehde, D.M., Gibbons, L.E., Sullivan, M., Bowen, J.D., Kraft, G.H., 2002. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am. J. Psychiatry* 159, 1862–1868. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1862>.
- Chwastiak, L.A., Ehde, D.M., 2007. Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *Psychiatr. Clin. North Am.* 30, 803–817. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.07.003>.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.
- Diamond, B.J., Johnson, S.K., Kaufman, M., Graves, L., 2008. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 23, 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.10.002>.
- Feinstein, A., 2006. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J. Neurol. Sci.* 245, 63–66. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.020>.
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B., Moore, C., 2014. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 507–517. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>.
- Fischer, A., Fischer, M., Nicholls, R.A., Lau, S., Poettgen, J., Patas, K., Heesen, C., Gold, S. M., 2015. Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain Behav* 5, 1–8. <https://doi.org/10.1002/brb3.365>.
- 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. *Mult. Scler. J.* 23, 78–90. <https://doi.org/10.1177/1352458517708141>.
- Fromont, A., Binquet, C., Rollot, F., Despalins, R., Weill, A., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., Moreau, T., 2013. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J. Neurol.* 260, 2629–2637. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7041-9>.
- Goretti, B., Viterbo, R.G., Portaccio, E., Nicolai, C., Hakiki, B., Piscolla, E., Iaffaldano, P., Trojano, M., Amato, M.P., 2014. Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 35, 559–563. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1544-0>.
- Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C., 2009. BDI-II Beck Depressions-Inventar Revision, 2. Auflage. Person Assessments & Information GmbH. PsychCorp., Frankfurt.
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, R., 2011. *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version*, 3., aktual. Verlag Hans Huber, Bern.
- Honarmand, K., Akbar, N., Kou, N., Feinstein, A., 2011. Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J. Neurol.* 258, 244–249. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5736-8>.
- Honarmand, K., Feinstein, A., 2009. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 15, 1518–1524. <https://doi.org/10.1177/1352458509347150>.
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M.A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., Wittchen, H. U., 2014. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85, 77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>.
- Lebrun-Frenay, C., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Gannedahl, M., 2017. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for France. *Mult. Scler. J.* 23, 65–77. <https://doi.org/10.1177/1352458517708125>.
- Marrie, R.A., Fisk, J.D., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Tennakoon, A., Leung, S., Patten, S.B., 2015a. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology* 85, 1972–1979. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002174>.
- Marrie, R.A., Fisk, J.D., Yu, B.N., Leung, S., Elliott, L., Caetano, P., Warren, S., Evans, C., Wolfson, C., Svenson, L.W., Tremlett, H., Blanchard, J.F., Patten, S.B., 2013. Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurol* 13, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-16>.
- Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyrty, T., Campagnolo, D., Vollmer, T., 2009. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult. Scler.* 15, 385–392. <https://doi.org/10.1177/1352458508099477>.
- Marrie, R.A., Patten, S.B., Berrigan, L.I., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Leung, S., Fiest, K.M., McKay, K.A., Fisk, J.D., Blanchard, J., Caetano, P., Elliott, L., Yu, B.N., Bhan, V., Profetto-McGrath, J., Svenson, L., Jette, N., Patten, S., Zhu, B., Wang, Y., Hall, N., Zhu, F., Kingwell, E., Stadnyk, K., 2018a. Diagnoses of depression and anxiety versus current symptoms and quality of life in multiple sclerosis. *Int. J. MS Care* 20, 76–84. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-110>.
- Marrie, R.A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P.S., Cutter, G., Reider, N., 2015b. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult. Scler. J.* 21, 305–317. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>.
- Marrie, R.A., Zhang, L., Lix, L.M., Graff, L.A., Walker, J.R., Fisk, J.D., Patten, S.B., Hitchon, C.A., Bolton, J.M., Sareen, J., El-Gabalawy, R., Marriott, J.J., Bernstein, C. N., 2018b. The validity and reliability of screening measures for depression and anxiety disorders in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 20, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.007>.
- Mohr, D.C., Hart, S.L., Julian, L., Tasch, E.S., 2007. Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Mult. Scler.* 13, 215–219. <https://doi.org/10.1177/1352458506070926>.
- Moosbrugger, H., Kelava, A., 2012. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Patten, S.B., Burton, J.M., Fiest, K.M., Wiebe, S., Bulloch, A.G.M., Koch, M., Dobson, K.S., Metz, L.M., Maxwell, C.J., Jetté, N., 2015. Validity of four screening scales for major depression in MS. *Mult. Scler. J.* 21, 1064–1071. <https://doi.org/10.1177/1352458514559297>.
- Rice, M.E., Harris, G.T., 2005. Comparing effect sizes in follow-up studies: ROC area, Cohen's d, and r. *Law Hum. Behav.* 29, 615–620. <https://doi.org/10.1007/s10979-005-6832-7>.
- Sparaco, M., Lavorgna, L., Bonavita, S., 2019. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 1–16.
- Terrill, A.L., Hartoonian, N., Beier, M., Salem, R., Alschuler, K., 2014. The 7-Item Generalized Anxiety Disorder Scale as a Tool for Measuring Generalized Anxiety in Multiple Sclerosis. *Int. J. MS Care* 17, 49–56. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-008>.
- Thielscher, C., Thielscher, S., Kostev, K., 2013. The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. *GMS Ger. Med. Sci.* 11, 1–7. <https://doi.org/10.3205/000170>.
- Watson, T.M., Ford, E., Worthington, E., Lincoln, N.B., 2014. Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *Int. J. MS Care* 16, 105–109. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2013-013>.

Studie 3: Überprüfung des konzipierten Fragebogens durch den Vergleich mit einem bereits etablierten Fragebogen und die Evaluation der Übereinstimmung mit der Angehörigenauskunft

Fachartikel zur dritten Studie: Empirische Arbeit

Filser, M., Baetge, S. J., Balloff, C., Buchner, A., Meuth, S., Renner, A., & Penner, I. K. (2023). Assessing mental health in patients with MS: Comparing two patient-reported outcome measures and the concordance between patient and informant perspectives. *Under submission*.

TITLE

Assessing mental health in patients with MS: Comparing two patient-reported outcome measures and evaluating the concordance between patient and informant perspectives.

AUTHORS

Filser, Melanie^{1,2}, Bätge, Sharon Jean¹, Balloff, Carolin³, Buchner, Axel², Meuth, Sven^{3,4}
Renner, Alina¹; Penner, Iris-Katharina^{1,5}

AFFILIATIONS

- 1 COGITO Center for Applied Neurocognition and Neuropsychological Research, Life Science Centre, Merowingerplatz 1, 40225 Düsseldorf, Germany
- 2 Department of Experimental Psychology, Heinrich Heine University, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany
- 3 Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany
- 4 Department of Neurology, Institute for Translational Neurology and Neurology Clinic, University of Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Germany
- 5 Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors have no conflict of interest in relationship with this work.

Melanie Filser: Nothing to disclose.

Sharon J. Bätge: Nothing to disclose.

Carolin Balloff: Nothing to disclose.

Axel Buchner: Nothing to disclose.

Sven Meuth: Nothing to disclose.

Alina Renner: Nothing to disclose.

Iris-Katharina Penner: has received honoraria for speaking at scientific meetings, serving at scientific advisory boards, and consulting activities from Adamas Pharma, Almirall, Bayer Pharma, Biogen, BMS/Celgene, Genzyme, Merck, Roche, Novartis, and Teva. She has received research support from the German MS Society, Roche, Novartis, and Teva.

Correspondence to: Prof. Dr. Iris-Katharina Penner, Department of Neurology and Neurorehabilitation, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland, e-mail: iris-katharina.penner@insel.ch, tel.: +41 31 632 97 51

ABSTRACT

Background: Previous studies have shown that patients with multiple sclerosis (pwMS) experience a wide range of symptoms related to mental health. However, these affective symptoms are often not correctly diagnosed, and precise diagnostic procedures and routine screenings are lacking. In this context, the study aimed to compare the Mental Symptoms in MS (MeSyMS) questionnaire with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). It also examined the agreement between patients and informants in assessing mental health using an informant version of the MeSyMS questionnaire.

Methods: The internal consistency was analyzed for both questionnaires using Cronbach's Alpha and Split-half reliability measures. Convergent construct validity was examined, and discriminant construct validity was assessed by correlating MeSyMS and HADS subscales with the Expanded Disability Status Scale. Group differences between pwMS and control subjects were analyzed, controlling for sex and age. Binary logistic regression analysis was conducted to determine if the subscales could predict the group association. Correlation and differential analyses were used to explore the concordance of the patient and informant versions of MeSyMS.

Results: The analysis included 196 pwMS, 75 informants, and 80 age-matched control individuals. Both questionnaires showed comparable psychometric properties. Overall, MeSyMS showed significantly higher scores than HADS. The anxiety scales of both questionnaires had higher scores than the depression scales but lower split-half reliability. The additional MeSyMS scale measuring social and emotional health problems showed in the group of pwMS the highest scale score indicating a greater burden of symptoms. In group and regression analysis, particularly the HADS depression scale distinguished strongly between pwMS and control subjects. The patient version of MeSyMS correlated significantly with the informant version and showed no meaningful differences.

Conclusion: The psychometric properties of both questionnaires are comparable in assessing anxiety and depression. However, the MeSyMS questionnaire provides additional insights into emotional symptoms by addressing a wide range of mental health problems specific to MS by including an additional scale. Furthermore, the patient version of MeSyMS aligns with the informant version, validating the accurate assessment of affective symptoms using this patient-reported outcome measure.

Keywords: multiple sclerosis, mental health, affective symptoms, patient-reported outcomes, informant perspective, depression, anxiety

ABBREVIATIONS

CG	Control group
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EDSS	Expanded Disability Status Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
MeSyMS	Mental Symptoms in MS
MS	Multiple Sclerosis
PROs	Patient-reported outcomes
pwMS	Patients with Multiple Sclerosis
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SPSS	IBM Statistical Package for Social Sciences

1. INTRODUCTION

Symptoms in patients with multiple sclerosis (pwMS) vary individually according to which part of the central nervous system is affected by inflammation and neurodegeneration. In addition to physical impairments, many pwMS suffer from cognitive deficits and affective symptoms (Leonavičius and Adomaitienė, 2012; Marrie et al., 2015). Patients experience severe affective symptoms at all levels of disease severity and report being more often impacted by them than by severe mobility problems (Flachenecker et al., 2017). Furthermore, affective symptoms may negatively influence the patients' social and family life, thereby contributing to the overall burden of the disease (Flachenecker et al., 2017; Leonavičius and Adomaitienė, 2012).

The most thoroughly studied affective symptoms in MS are depression and anxiety. In pwMS, depression occurs more often than in the general population (Brokate et al., 2017; Feinstein et al., 2014; Ozdemir et al., 2015). The lifetime prevalence of developing a depression or anxiety disorder is up to 50 % (Marrie et al., 2017, 2015; Patten et al., 2017), and an increased risk of anxiety was found during the pre-and post-diagnostic period of MS, compared to control groups (Hoang et al., 2016; Marrie et al., 2013).

Affective symptoms deserve more attention in pwMS because they substantially impact disease progression and quality of life (Feinstein et al., 2014). Mood disturbances may reduce the ability to cope with disabilities in MS (Brown et al., 2009; Kehler and Hadjistavropoulos, 2009), cognitive performance (Fidao et al., 2021), and adherence to therapy (Tarrants et al., 2011).

Thus, there are few recommendations for performing routine screenings for diagnosable affective disorders in MS. Clinicians generally collect information about affect disturbances in response to the demand (Marrie et al., 2018b; Minden et al., 2014) or through unstructured and semi-structured interviews (questionnaires, checklists, or severity rating scales) and a straightforward diagnostic procedure is still lacking (Boeschoten et al., 2017; Marrie et al., 2009). Primarily, there are no recommendations concerning how to proceed if symptoms do not meet the diagnostic criteria (e.g., duration, intensity, and impact of functioning) of definite psychiatric diagnoses but are nevertheless a significant source of distress (Minden et al., 2014) and essential to evaluate the mental status of pwMS (Filser et al., 2021).

Evidence has emerged that affective symptoms are still underdiagnosed in pwMS and, as a result, often remain untreated in the clinical standard care of pwMS (Marrie et al., 2018a). However, in the fast-growing field of intervention in MS, there is an increased need for sensitive and clinically relevant outcome measures for affective symptoms (Fischer et al., 2015; Terrill et al., 2014; Watson et al., 2014).

As an alternative to time-consuming semi-structured interviews (e.g., SCID) to identify defined diagnoses (according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-IV]), patient-reported outcomes (PRO) can easily be implemented in daily clinical practice (Hind et

al., 2016; Marrie et al., 2018b). PROs are used to supplement an elaborated diagnostic process and have also been proposed as more sensitive outcome parameters in clinical studies than external rater-based measures (e.g., Expanded Disability Status Scale [EDSS]) for understanding the effects of MS or MS treatments on patients' lives (Schäffler et al., 2013). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) has become a widely used screening instrument in pwMS and a valid instrument for assessing symptoms of depression and anxiety (Honarmand and Feinstein, 2009; Litster et al., 2016). Apart from these usually recorded symptoms, a broader spectrum of patient-reported symptoms in the context of social and emotional problems is also relevant for evaluating mental health in pwMS (Filser et al., 2022, 2021). Social and emotional symptoms turned out to be the most crucial aspect of disease-related mental health symptoms in MS and have, therefore, been included in the questionnaire for mental health symptoms in MS (MeSyMS) (Filser et al., 2021).

In this context, the present study's first aim was to compare the reliability and validity of the MeSyMS questionnaire with the HADS for depression and anxiety (Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, 2011).

However, the use of a PRO in the care of multiple sclerosis continues to be controversial. The cognitive and physical impairments caused by MS may evoke unreliable self-reported outcomes (Reitzel et al., 2022). To enhance the validity of PROs, clinicians usually capture information from caregivers such as the person's spouse, domestic partner, or a close friend to validate the patient's self-reflection (Reitzel et al., 2022; Weinfurt and Reeve, 2022). For this reason, the MeSyMS questionnaire (Filser et al., 2021) also provides an informant version to evaluate an external view of the mental condition of the respective patients. Based on this, we compared the patient with the informant version of the MeSyMS to assess the additional value of an external perspective on affective symptoms as the second aim of the present study.

2. METHODS

2.1. Participants and procedures

Data collection of the patient subsample took place at the COGITO Center for Applied Neurocognition and Neuropsychological Research as part of a baseline assessment of two studies. The PROs were embedded in an extended neuropsychological test battery. All patients met diagnostic criteria according to McDonald (2010 or 2017, depending on the time of study inclusion) for clinically definite MS and were free of relapses for at least the previous 30 days. Confirmation of the MS diagnosis as well as the current EDSS (a rater-based measure for physical impairment), was provided by medical reports of the treating neurologists. All participants were at least 18 years old and fluent in German.

The accompanying persons of the participating patients were asked if they would like to participate in the study and fill out the informant version of the MeSyMS questionnaire.

For the control group (CG), staff members and students (including their family members) of the University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf and the University of Münster were recruited. In addition, healthy controls from other studies at the lab were offered the opportunity to participate and complete a short battery of questionnaires. All data were collected between June 2016 and September 2022.

Exclusion criteria covered any acute neurological (other than MS in the group of patients), systemic inflammatory, oncological, or acute psychiatric condition, severe visual or hearing impairment not otherwise corrected, or upper extremity deficits that could interfere with neuropsychological test performance.

2.2. Ethics

All participants were informed about the study and provided written informed consent. The ethics committee of the Medical Faculty of the Heinrich Heine University Düsseldorf, Germany, approved the study (Study number: 5531R; Registration-ID: 2016055083). Data from two other studies by the Heinrich Heine University Düsseldorf, were included in the analyses (Study numbers/Registration-IDs: 5391R / 2016014890 and 6035 / not applicable) and one other study by the University of Münster, Germany (approved by the ethics committee of the medical association of Westphalia-Lippe, file reference: 2017-754-f-S). All studies were carried out following the declaration of Helsinki.

2.3. Patient-reported outcomes (PROs)

The present study was based on a battery of questionnaires, including the followings PROs:

2.3.1. Anamnestic questionnaire

This short questionnaire comprised questions concerning sociodemographics (i.e., sex, age, education) and clinical data (i.e., date of the diagnosis of MS, disease course, under immunotherapy or not).

2.3.2. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

The German version of the HADS is a 14-item measure designed to assess anxiety (HADS Anxiety) and depression symptoms (HADS Depression) in medical patients, emphasizing reducing the impact of physical illness on the total score. Seven items relate to anxiety, and seven relate to depression (Zigmond and Snaith, 1983). The items have also been validated in pwMS (Honarmand and Feinstein, 2009).

Participants are asked to evaluate their situation concerning the last week. Each HADS item offers different answer options (e.g., item: 'I feel tense or overstimulated mostly,' answer

options: 'often, from time to time, occasional, not at all' or item: 'I can still be as happy today as I was before,' answer options: 'the same, not so much, just a little, barely, or not at all') and were scored using a value between 0 and 3, resulting in total scores between 0 and 21 for each of the anxiety and the depression subscale (Marrie et al., 2018b; Zigmond and Snaith, 1983). Scores greater than or equal to 11 on either scale indicate clinically meaningful symptoms (Herrmann-Lingen et al., 2011).

2.3.3. Mental Symptoms in MS (MeSyMS) – Patient version

MeSyMS is a questionnaire that covers three dimensions with 33 items of affective symptoms: (1) social and emotional health problems, (2) anxiety, and (3) depression. Patients were asked to evaluate their situation three months before the assessment. It was assumed that this time frame captures sustaining problems caused by the disease and would reduce the influence of temporary positive or negative life events (such as holidays or bereavement). The first subscale covers specific MS-related problems in social and emotional health. These items assess patients' coping with emotional states and social interactions in their daily lives. All items include questions about behavior and experience (e.g., 'My mood changes very quickly,' 'There are times when other people feel affronted by my behavior,' or 'I feel irritable and angry for no particular reason'). The scales for anxiety and depression include items that are close to those of the German version of the HADS. The wording of the items and the answer option were adapted to use a more disease-specific formulation and achieve a typical response structure for the new questionnaire. The standard answer options were: not at all, rarely, sometimes, and most of the time (Filser et al., 2021).

2.3.4. MeSyMS – Informant version

The informant version of the questionnaire MeSyMS contains the same questions as the patient version. The purpose of the informant version is to assess the patient's condition along each dimension from an external perspective. This informant could be a partner or spouse, another family member, or a close friend (who has been in close contact with the patient during the last months).

2.4. Statistical procedure

2.4.1. Computing scale scores of HADS and MeSyMS

In case of one missing item per subscale for HADS and MeSyMS, mean substitutions were used for the affected subscale. Scale scores were not computed if more than one item was missing. Based on the different number of items of the subscales, we transformed the scale scores of both questionnaires into a scale ranging from 0 to 100 to facilitate numerical comparisons between the subscales. Higher scores indicated more substantial manifestations of the difficulties within the dimensions.

2.4.2. Statistical analyses

For exploratory purposes, descriptive statistics were calculated, and the questionnaire data were examined concerning their distributions, outliers, and floor and ceiling effects (Komorowski et al., 2016). Additionally, scale score differences were analyzed to explore the symptom severity on the different scales. Differences were analyzed using unequal variance *t*-tests because this test is robust to unequal variances (Pagano, 2010; Ruxton, 2006; Wilcox, 2011), and the sample size ($N = 196$) was more significant than 30 cases (Stone, 2010, p.1563).

In the first step, Cronbach's Alpha and Split-half reliability was analyzed to compare the internal consistency of both questionnaires in the total sample of pwMS. Split-half reliability was estimated through Guttman's and Spearman-Brown coefficients (conducted odd-even splitting) of both questionnaires. Spearman-Brown Coefficient needs to be more than .80 to be acceptable (McLeod, 2013).

In the second step, the validity of both questionnaires was analyzed. Convergent construct validity was assessed using Spearman correlations between the subscales of both questionnaires. Discriminant construct validity was assessed using correlations of the MeSyMS and HADS subscales with the EDSS. Furthermore, group differences between pwMS ($N = 80$) and controls ($N = 80$) were analyzed using unequal variance *t*-tests. The impact of sex and age was controlled through statistical matching between pwMS and control subjects. Additionally, a binary logistic regression analysis (enter method) was performed to reveal if the subscales could predict the group association matched MS patients and controls.

In the last step, Spearman correlations and paired-sample sign tests were calculated between the patient and informant versions of MeSyMS ($N = 75$, patients with informant version).

All statistical analyses were performed using IBM Statistical Package für Social Sciences (SPSS) Statistics 26. The alpha error probability was set to .05 (i.e., $p = .05$ was used as the criterion for statistical significance). Based on Bonferroni-Holm correction for multiple testing (Holm, 1979), the adjusted *p*-value [p'] will be reported (instead of the adjusted α -value) if not otherwise implemented in the test procedures (Gaetano, 2018; Hochberg, 1988). Additionally, *d* or *r* were calculated as measures of the sample effect sizes where appropriate (Cohen, 1988; Hemmerich, 2020).

3. RESULTS

3.1. Descriptive analyses

3.1.1. Participants' characteristics

A total of 198 pwMS and 206 control subjects participated in the study. After data cleaning due to missing scale values, we analyzed 196 pwMS, of which 75 patients with informant versions of MeSyMS were available. After statistical matching between MS patients and the CG according to sex and age, 80 matched control persons were included in subsequent analyses. The matched subsamples of patients and controls did not differ for educational level. An overview of the demographical data for each subsample is shown in Table 1.

Table 1.

Demographical data

	Subsamples				
	Total pwMS <i>N</i> = 196	pwMS with informant <i>N</i> = 75	Matched pwMS <i>N</i> = 80	Matched CG <i>N</i> = 80	Matched pwMS vs. CG <i>p</i> -value
Sex: <i>n</i> (%)					
female	146 (74.5)	55 (73.3)	57 (71.3)	52 (68.0)	.498
male	50 (25.5)	20 (26.7)	23 (28.7)	28 (35.0)	
Age: <i>M</i> ± <i>SD</i>	48.20 ± 9.17	47.47 ± 10.02	47.38 ± 11.12	47.38 ± 11.12	1.000
Educational level: <i>n</i> (%)					
low	20 (10.2)	9 (12.0)	11 (13.8)	5 (6.3)	.196
medium	51 (26.0)	18 (24.0)	17 (21.3)	14 (17.5)	
high	125 (63.8)	48 (64.0)	52 (65.0)	61 (76.3)	
EDSS: <i>M</i> ± <i>SD</i>	3.12 ± 1.67	3.03 ± 1.56	3.24 ± 1.75	-	-
Disease course: <i>n</i> (%)					
RRMS	105 (53.6)	41 (54.7)	34 (42.5)	-	-
SPMS	65 (33.2)	27 (36.0)	33 (41.3)	-	-
PPMS	23 (11.7)	7 (9.3)	12 (15.0)	-	-
CIS	2 (1.0)	-	1 (1.3)	-	-
Under immunotherapy: <i>n</i> (%)	116 (59.2)	42 (56.0)	40 (50.0)	-	-

Note. *M* = mean, *SD* = standard deviation, pwMS = patients with Multiple Sclerosis, CG = control group, EDSS = Expanded Disability Status Scale, RRMS = relapsing-remitting Multiple Sclerosis, SPMS = secondary-progressive Multiple Sclerosis, PPMS = primary-progressive Multiple Sclerosis, CIS = clinically isolated syndrome. Educational level: low = ≤ 9 years, medium = 10-12 years, high = ≥ 12 years. Missing data: total pwMS *n* = 1 in disease course; *n* = 7 in immunotherapy. Data unavailable: total pwMS *n* = 18 in EDSS; *n* = 8 in disease duration. Group differences were analyzed by *t*-test (age) or chi-square tests (sex and educational level). There were no significant group differences.

3.1.2. Scale score differences to explore symptom severity in patients with MS

In the total sample of pwMS, scale score differences were analyzed to explore the symptom severity on the scales within and between the two questionnaires. Higher scale scores indicated a more substantial manifestation of difficulties in the respective dimension. Exploratory data analysis showed no evidence of outliers or floor or ceiling effects (Figure 1). In pwMS, social and emotional health problems showed the highest scale score ($M = 47.66$, $SD = 17.60$), followed by the MeSyMS score of anxiety ($M = 37.62$, $SD = 23.68$), the HADS scale of anxiety ($M = 34.74$, $SD = 17.74$) and the MeSyMS scale of depression ($M = 32.62$, $SD = 26.37$). The lowest scale score was shown for the HADS scale of depression ($M = 28.06$, $SD = 20.07$). The Shapiro-Wilk test revealed that the scale scores were not normally distributed ($p < .05$). Therefore, scale differences were compared with unequal paired variance t -tests (Table 2).

a) Comparison of social and emotional health problems with anxiety and depression

The scale score of the MeSyMS scale measuring social and emotional health problems was significantly higher than the scale scores of both questionnaires for anxiety and depression. The significant difference between the MeSyMS scale of social and emotional health problems and the HADS scale of anxiety revealed a medium effect size. The analysis of the scale score differences between the MeSyMS scale of social and emotional health problems and the remaining scales (MeSyMS scale of depression, MeSyMS scale of anxiety, and HADS scale of depression) revealed large effect sizes.

b) Comparison of anxiety and depression between the questionnaires

Comparing the anxiety and depression scales between both questionnaires, it was found that the MeSyMS anxiety scale and depression scale were significantly higher than their counterparts in the HADS, albeit the sample effect sizes were small.

c) Comparison between anxiety and depression within the questionnaires

In both questionnaires, the scale scores of anxiety were significantly higher than the scores of depression, as well these differences showed a small effect size.

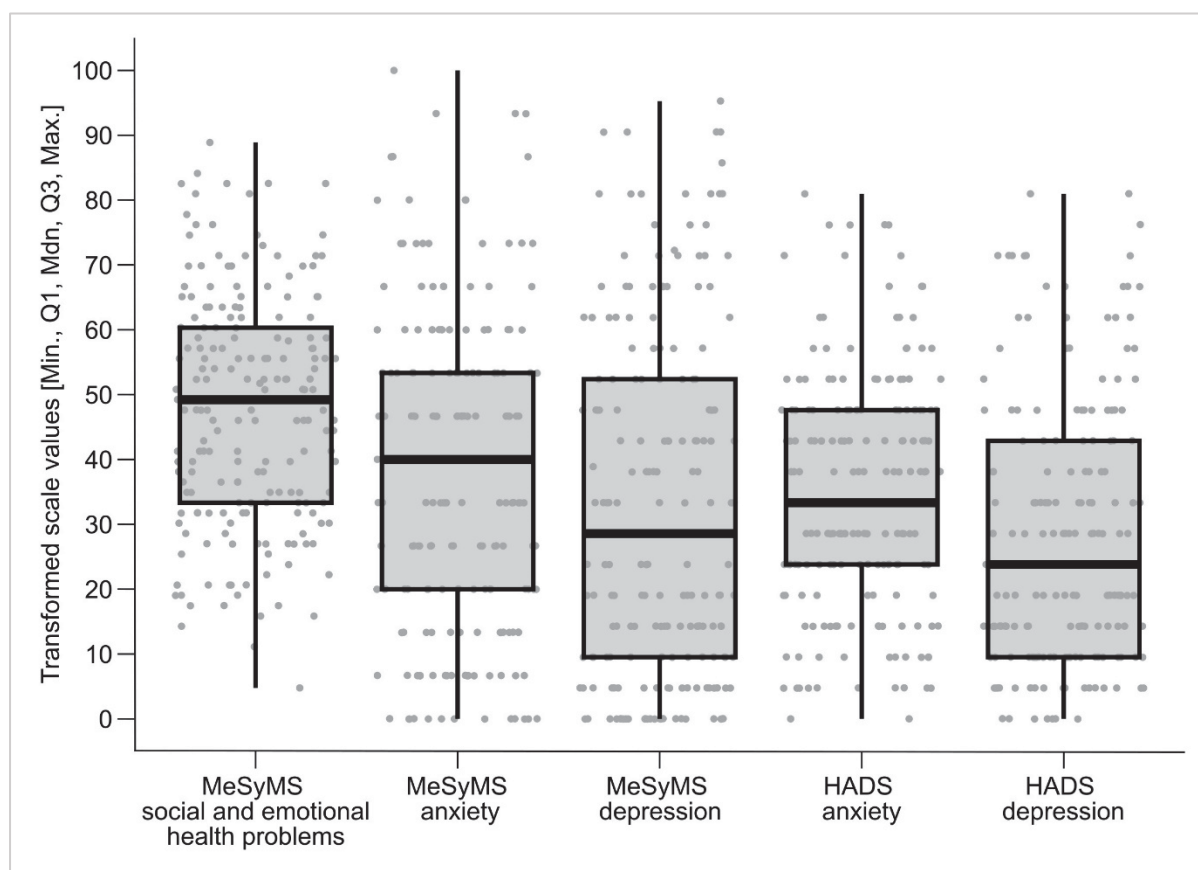


Figure 1. *Explorative Analysis and measures of central tendency.*

Note. $N = 196$ patients with MS; Q1 = first quartile, Q3 = third quartile, MeSyMS = Mental Symptoms in Multiple Sclerosis, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. The scores of each subscale were transformed to scale scores ranging from 0 to 100. Higher scores indicate a more substantial manifestation of difficulties.

Table 2.
Scale score differences.

		MD	95 % CI		t (195)	p	p'	d
			lower	upper				
a) MeSyMS social and emotional health problems	MeSyMS anxiety	10.04	7.79	12.29	8.801	<.001**	<.001**	0.893
	MeSyMS depression	15.22	12.62	17.82	11.546	<.001**	<.001**	1.227
	HADS anxiety	12.92	10.88	14.96	12.504	<.001**	<.001**	0.629
	HADS depression	19.60	17.35	21.85	17.175	<.001**	<.001**	0.825
b) MeSyMS anxiety MeSyMS depression	HADS anxiety	2.88	.78	4.97	2.710	.007**	.007**	0.194
	HADS depression	4.38	2.13	6.63	3.844	<.001**	<.001**	0.275
c) MeSyMS anxiety HADS anxiety	MeSyMS depression	5.18	2.37	7.98	3.643	<.001**	<.001**	0.383
	HADS depression	6.68	4.23	9.14	5.368	<.001**	.001**	0.260

Note. N = 196 patients with MS. MD = mean differences between the scales. Differences were analyzed by unequal paired variance t-test (p). Based on the Bonferroni-Holm method for multiple testing, the adjusted p-value (p') was reported according to Hochberg (1988). ** indicates $p^{(i)} < .01$. According to the conventions suggested by Cohen (1988), effect sizes (d) can be characterized as small ($d = 0.2$), medium ($d = 0.5$), and large ($d = 0.8$).

3.2. Comparison of reliability and validity between MeSyMS and HADS

3.2.1. Reliability

Cronbach's alpha of the total scores of both questionnaires, MeSyMS and HADS, revealed an excellent internal consistency. Guttman's Split-Half and Spearman–Brown coefficients showed acceptable Split-half reliability for the MeSyMS scales of social and emotional health problems and depression and the HADS scale of depression. The scales of anxiety of both questionnaires revealed low Split-half reliability according to the Spearman-Brown coefficient ($r^{\text{corr}} < .80$) (Table 3).

Table 3.

Internal consistency and split-half reliability

			Split-half reliability		
		Number of items	Cronbach's α	r^{uncorr}	r^{corr}
MeSyMS	social and emotional health problems	21	.894	.877	.877
	anxiety	5	.815	.620	.633
	depression	7	.726	.820	.849
	<i>total</i>	33	.931	.938	.938
HADS	anxiety	7	.766	.692	.698
	depression	7	.861	.846	.861
	<i>total</i>	14	.873	.888	.888

Note. $N = 196$ patients with MS. MeSyMS = Mental Symptoms in Multiple Sclerosis; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. Cronbach's alpha: $\alpha \geq .90$ excellent; $.90 > \alpha \geq .80$ good; $.80 > \alpha \geq .70$ satisfying; $.70 > \alpha \geq .60$ questionable; $.60 > \alpha \geq .50$ poor; $.50 > \alpha$ unacceptable.

Cronbach's alpha reliability, Guttman's Split-Half (r^{uncorr}), and Spearman–Brown coefficients (r^{corr}) are used for internal reliability analyses; r^{corr} needs to be more than .80 to be acceptable (McLeod, 2013).

3.2.2. Convergent and discriminant construct validity

The convergent construct validity of MeSyMS and HADS was analyzed using a Spearman correlation analysis between the subscales of both questionnaires. The discriminant construct validity was evaluated by a Spearman correlation analysis of the subscales of MeSyMS and HADS with EDSS as a rater-based measure for physical impairment.

As expected, the analyses revealed large and significant correlations between the subscales of MeSyMS and HADS ($|p| > .50$; $p < .001$, Table 4), whereby the Spearman's correlation coefficients showed no significant and negligible correlations of both questionnaires with EDSS ($|p| < .15$; $p > .05$, Table 5), emphasizing that EDSS is not a measure to capture emotional affective symptoms.

Table 4

Convergent construct validity, correlations between MeSyMS and HADS.

		HADS anxiety		HADS depression	
		Spearman's ρ	p	Spearman's ρ	p
MeSyMS	social and emotional health problems	.679**	<.001	.682**	<.001
	anxiety	.771**	<.001	.574**	<.001
	depression	.610**	<.001	.817**	<.001

Note. $N = 196$ patients with MS. MeSyMS = Mental Symptoms in Multiple Sclerosis, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. Interpretation of Spearman's ρ according to Cohen (1988): $|p| = .10$ small, $|p| = .30$ medium, $|p| = .50$ large effect. ** indicates $p < .001$ significant correlations.

Table 5

Discriminant construct validity, correlations of MeSyMS and HADS with EDSS.

		EDSS	
		Spearman's ρ	p
MeSyMS	social and emotional health problems	.048	.521
	anxiety	-.064	.398
	depression	-.046	.541
HADS	anxiety	-.142	.059
	depression	.066	.385

Note. $N = 196$ patients with MS. MeSyMS = Mental Symptoms in Multiple Sclerosis, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. Data are unavailable for $n = 18$ patients in Expanded Disability Status Scale (EDSS). Interpretation of Spearman's ρ according to Cohen (1988): $|p| = .10$ small, $|p| = .30$ medium, $|p| = .50$ large effect. No significant correlations ($*p < .05$).

3.2.3. Group differences between the subsample of matched patients with MS and control subjects

Homogeneity of variances in the subsample of matched patients and controls was assessed using Levene's Test, which showed that unequal variances could be assumed for MeSyMS subscale scores of social and emotional health problems ($p = .013$), anxiety ($p < .001$), depression ($p < .001$) and HADS subscale value of depression ($p < .001$). The HADS subscale of anxiety showed equal variances ($p = .098$). Accordingly, group differences were assessed using the unequal variance t -test. All subscales of MeSyMS and HADS differentiated significantly between the age and sex-matched patients and control subjects with generally large effect sizes. The effect sizes of group differences showed the largest effect of the MeSyMS subscale of social and emotional health problems, followed by the HADS subscale of depression, the MeSyMS subscale of depression, and the HADS subscale for anxiety. The smallest effect size was detected for the difference between pwMS and controls in the MeSyMS anxiety scale (Figure 2).

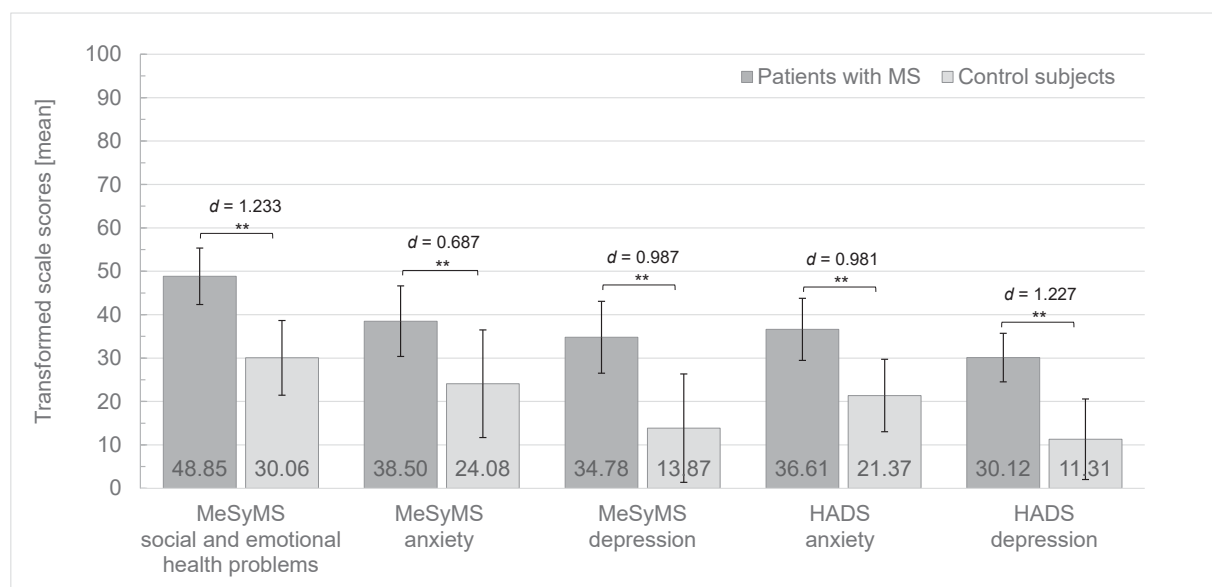


Figure 2. Group differences between age and sex-matched patients with MS and control group.

Note. $N = 160$ included $n = 80$ control subjects and $n = 80$ patients with multiple sclerosis (MS), MeSyMS = Mental Symptoms in Multiple Sclerosis, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. The scores of each subscale were transformed to scale scores ranging from 0 to 100. Higher scores indicated a more substantial manifestation of difficulties. Group differences were calculated by unequal variance t -test; p -values were corrected for multiple testing (Gaetano, 2018; Hochberg, 1988); ** indicates $p' < .001$, significant differences. Effect sizes were calculated by Cohen's d : $0.2 \geq d < 0.5$ small effect size, $0.5 \geq d < 0.8$ medium effect size, and $d \geq 0.8$ large effect size (Cohen, 1988).

3.2.4. Binary logistic regression analysis

After testing for multicollinearity ($r < .85$, Schroeder, 1990), a binomial logistic regression was performed to determine predictive values for group associations (pwMS vs. CG). The regression model was statistically significant, $\chi^2(5) = 68.004$, $p < .001$, resulting in a large amount of explained variance, as shown by Nagelkerke's $R^2 = .462$. Goodness-of-fit was assessed using the Hosmer-Lemeshow-Test and indicated a good model fit, $\chi^2(8) = 4.608$, $p > .05$.

Following the reported group differences between pwMS and the CG, two of the five subscales entered in the regression model significantly identified an individual as a patient with MS: MeSyMS subscale for social and emotional health problems ($p < .05$) and HADS subscale for depression ($p < .05$). The MeSyMS subscale for depression ($p = .614$) and the HADS subscale for anxiety ($p = .089$) showed no significant predictive value to categorize participants either into the groups of pwMS or into the CG. Although the MeSyMS subscale for anxiety showed a p -value just under the critical alpha level of .05, the lower and upper bound of the odds ratio (OR) was smaller than 1.0 (Table 6).

Table 6.

Binary logistic regression model for group association matched patients with MS vs. control subjects, enter method.

dependent variable group association		B	SE	Wald	p	OR 95% CI [Lower Bound; Upper Bound]
MeSyMS	social and emotional health problems	.060	.021	7.931	.005*	1.061 [1.018; 1.106]
	anxiety	-.033	.016	4.143	.042(*)	0.967 [0.937; 0.999]
	depression	-.008	.015	.255	.614	0.992 [0.963; 1.023]
HADS	anxiety	.032	.019	2.894	.089	1.033 [0.995; 1.071]
	depression	.063	.023	7.575	.006*	1.065 [1.018; 1.114]

Note. $N = 160$. Matched MS patients: $n = 80$, matched control subjects: $n = 80$. OR = odds ratio, CI = confidence interval. Degrees of freedom were 1 for all Wald statistics. Cox & Snell $R^2 = .346$, Nagelkerke $R^2 = .462$, $X^2(5) = 68.004$. * indicates $p < .05$ significant result; (*) indicates $p < .05$, but the lower and upper bound of OR are under 1.0.

3.3. Evaluation of the informant version of MeSyMS

3.3.1. Correlation between patient's and Informant's version of MeSyMS

Except for the scale for social and emotional health problems of the patient version ($p = .147$), all other scales were not generally distributed by the Shapiro-Wilk test ($p < .05$). Therefore, Spearman correlations were applied. All three MeSyMS scales of the patient version correlated significantly with the informant version. The patient version of the scale for social and emotional health problems correlated strongly with the informant version (Spearman's $\rho = .592$, $p < .001$, Figure 3. A). The anxiety scale (Spearman's $\rho = .466$, $p < .001$) and the depression scale (Spearman's $\rho = .442$, $p < .001$) of the patient version correlated moderately with the informant version (Figure 3. B, C).

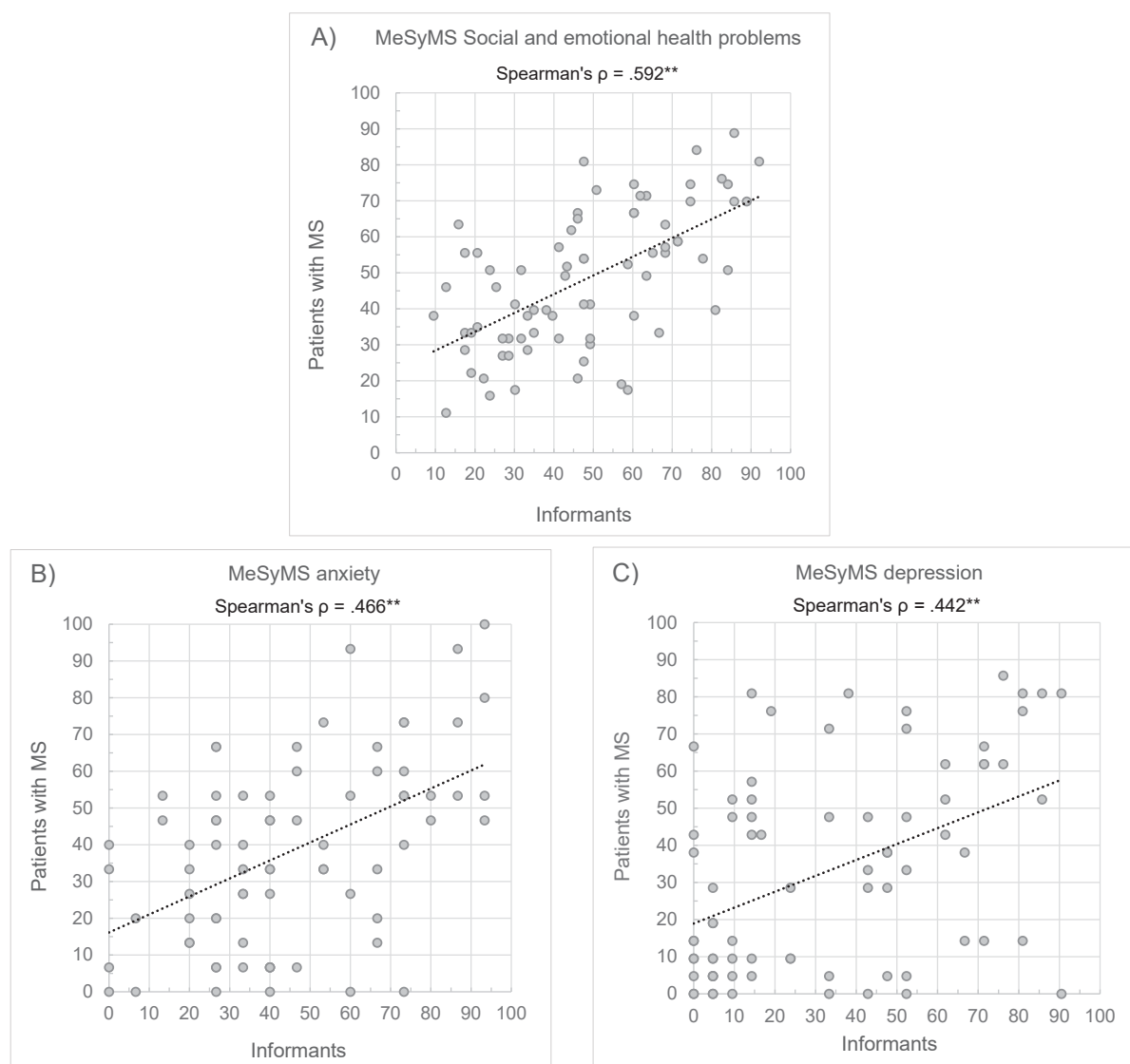


Figure 3. Correlation between patient's and informant's version of MeSyMS per subscale.

Note. $N = 75$. Interpretation of Spearman's ρ according to Cohen (1988): $|\rho| = .10$ weak, $|\rho| = .30$ moderate, $|\rho| = .50$ strong correlation. ** indicates $p < .001$ significant correlations.

3.3.2. Differences between patient and informant versions of MeSyMS

Based on the data distributions, the paired-sample sign test was chosen to compare the patient and informant versions of MeSyMS. There was no statistically significant difference between the patients' ($Mdn = 49.21$) and informants' ($Mdn = 47.62$) scores on the social and emotional health problem scale ($z < 0.001$, $p > .99$, $r = .00$) (Figure 4, A). Further, no difference was found between the patient version of the MeSyMS anxiety scale ($Mdn = 40.00$) and the informant version of this scale ($Mdn = 40.00$, $z = 1.819$, $p = .069$, $r = .21$). Finally, no significant difference was found between the patient version ($Mdn = 28.57$) and the informant version ($Mdn = 23.81$) in the depression scale ($z = 0.489$, $p = .625$, $r = .06$) (Figure 4, B, C).

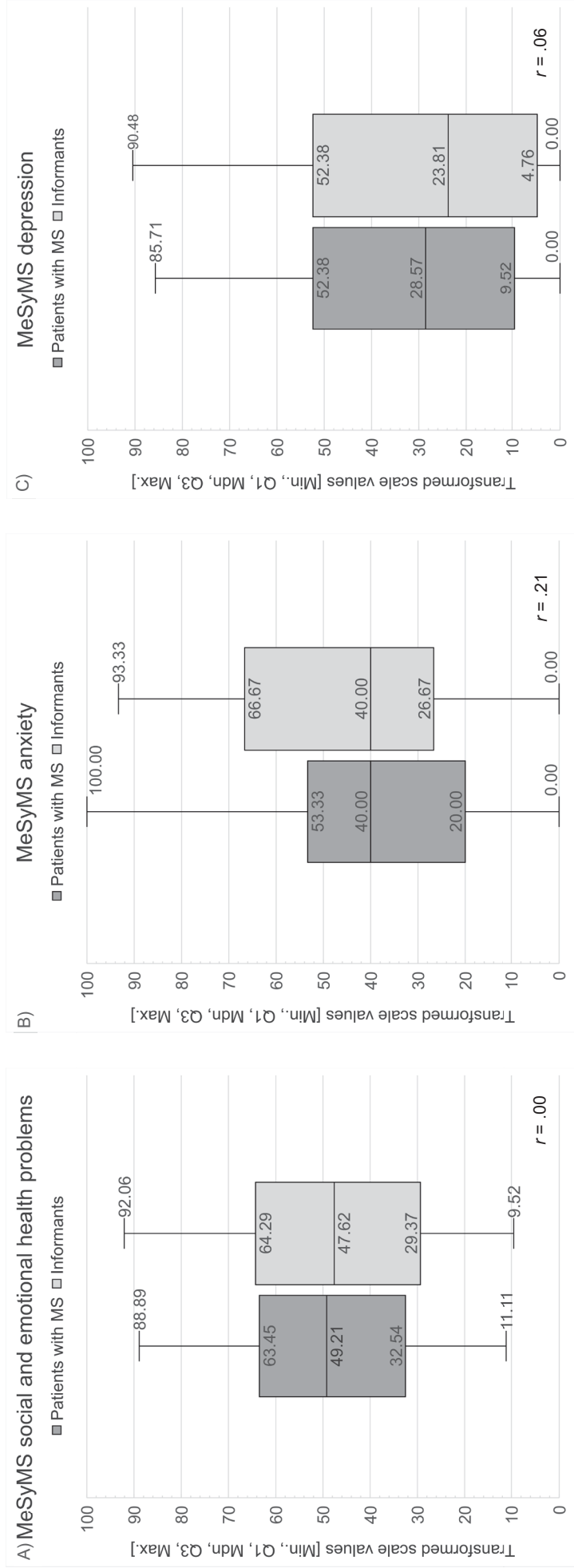


Figure 4. Differences between patients with MS and informants in MeSyMS subscales.

Note. $N = 75$. Min. = minimum, Q1 = first quartile, Mdn = median, Q3 = third quartile, Max. = maximum. Differences were calculated by paired sample sign tests. The distribution of differences was symmetrical following visual inspection of the histogram. Effect sizes were calculated by r and the interpretation according to Cohen (1988) was used: $r = .10$ small; $r = .30$ medium; $r = .50$ large.

4. DISCUSSION

The present study aimed to compare the reliability and validity of two PROs, the established HADS questionnaire for depression and anxiety (Herrmann-Lingen et al., 2011) and the MeSyMS questionnaire, including questions about social and emotional problems, anxiety, and depression (Filser et al., 2021).

Both questionnaires revealed similar internal consistency, split-half reliability, and convergent validity. The correlation analysis with the EDSS (a reliable rater-based measure for physical impairment (Bennett et al., 2017)) revealed discriminant construct validity for both questionnaires. Consequently, the examined psychometric indicators were good and comparable across both PROs. These results parallel previous findings of no clear psychometric superiority of different pertinent instruments regarding psychometric properties (Marrie et al., 2018b; Sparaco et al., 2019).

Upon closer examination of the results, we found that the anxiety scales in both questionnaires showed low split-half reliability. Responses to these scales nevertheless showed quite clearly that pwMS suffer more from anxiety-related emotional challenges, as depicted by particularly high scale scores than depression (the lowest symptom severity was observed for depression). The HADS was more effective at distinguishing between pwMS and control subjects in these two scales than the MeSyMS. Nevertheless, MeSyMS has the advantage of including an additional dimension for identifying social and emotional health problems, which discriminates well between pwMS and control subjects, and resulted in the highest symptom expression compared to anxiety and depression (highest scale score).

These findings confirm the significance of subsyndromal affective symptoms, often neglected, such as social and emotional health problems (e.g., Marrie et al., 2018b; Pietrzak et al., 2013). Although HADS has a shorter administration time, the additional MeSyMS scale for social and emotional health problems proved crucial in identifying disease-related mental health issues in pwMS (related to group difference analysis and regression analysis).

Furthermore, based on the general criticism of self-reported outcome measures, which suggests that they may not provide reliable information on the condition of patients due to their cognitive and physical limitations, we evaluated the need for an evaluation by others of self-reported affective problems. We found no significant differences but high correlations between the answers of pwMS and the answers of the respective informants. Thus, it can be concluded that patients' evaluation in MeSyMS corresponds well to the external perception and allow a valid estimation of the affective symptoms. According to these results, an additional time-consuming request of an informant is unnecessary when using the MeSyMS questionnaire in the clinical care of pwMS. Particularly regarding the domain of social and emotional health problems, the highest correlation was observed between the patient's and the informant's evaluation compared to the domain of anxiety and depression. This could relate to social and

emotional health problems involving interactions with others, making them more visible to others.

In contrast, anxiety and depression primarily revolve around internal emotional states. The patient may have difficulty completing the questionnaire in cases of advanced physical, cognitive, or motor impairment due to MS. In this context, an additional evaluation from the informant may be beneficial.

5. CONCLUSION AND LIMITATIONS

In conclusion, the comparison of the two PROs demonstrated comparable psychometric properties for the domains of anxiety and depression. The anxiety and depression scales of the HADS are better at discriminating between pwMS and control subjects than the corresponding scales of the MeSyMS, which must be considered a limitation of the MeSyMS. However, the modified response options and the disease-specific wording of the items should be considered when interpreting the scale differences, as the wording type may influence the response. They thus could confound with the expression of the complaints.

Nevertheless, the strength of the MeSyMS is that it provides additional, clinically relevant information by including a separate scale for identifying social and emotional health problems. This scale also discriminates quite well between pwMS and control subjects. Furthermore, due to the high concordance between the informant and the patient versions of the questionnaire, MeSyMS enables a valid assessment of affective symptoms in MS and should be considered for future comprehensive evaluations of the individual's mental health status in MS.

Before the proposed instrument can be widely used in a clinical setting, however, it is essential to evaluate the test-retest reliability of the questionnaire, collect normative data, and establish clinically significant cut-off values. Furthermore, additional research is needed to assess distinct subgroups of patients with psychiatric and other neurological disorders, aiming to support clinical differential diagnoses and investigate disease-specific variations.

6. FUNDING

A research grant from TEVA Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, and the German Multiple Sclerosis Society partly supported data collection of the MS population. The funders did not have any influence on the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

7. REFERENCES

- Bennett, S.E., Bromley, L.E., Fisher, N.M., Tomita, M.R., Niewczyk, P., 2017. Validity and Reliability of Four Clinical Gait Measures in Patients with Multiple Sclerosis. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2015-006>
- 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. *J. Neurol. Sci.* 372, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Brokate, B., Reimer, J., Hildebrandt, H., 2017. Cha-rak-te-ris-tik depressiver Symptome bei psychischen Erkrankungen und Multipler Sklerose – eine retrospektive Datenanalyse. *Zeitschrift für Neuropsychol.* 28, 197–205. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000203>
- Brown, R.F., Valpiani, E.M., Tennant, C.C., Dunn, S.M., Sharrock, M., Hodgkinson, S., Pollard, J.D., 2009. Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychol. Psychother. Theory, Res. Pract.* 82, 41–56. <https://doi.org/10.1348/147608308X345614>
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B., Moore, C., 2014. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 507–517. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Fidao, A., De Livera, A., Nag, N., Neate, S., Jelinek, G.A., Simpson-Yap, S., 2021. Depression mediates the relationship between fatigue and mental health-related quality of life in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 47, 102620. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102620>
- Filser, M., Baetge, S.J., Balloff, C., Buchner, A., Fink, G.R., Heibel, M., Meier, U., Rau, D., Renner, A., Schreiber, H., Ullrich, S., Penner, I.K., 2021. Mental symptoms in MS (MeSyMS): Development and validation of a new assessment. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 49, 102744. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102744>
- Filser, M., Buchner, A., Fink, G.R., Gold, S.M., Penner, I.K., 2022. The manifestation of affective symptoms in multiple sclerosis and discussion of the currently available diagnostic assessment tools, *Journal of Neurology*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11359-6>
- Fischer, A., Fischer, M., Nicholls, R.A., Lau, S., Poettgen, J., Patas, K., Heesen, C., Gold, S.M., 2015. Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain Behav.* 5, 1–8. <https://doi.org/10.1002/brb3.365>
- 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. *Mult. Scler. J.* 23, 78–90. <https://doi.org/10.1177/1352458517708141>
- Gaetano, 2018. Holm-Bonferroni sequential correction: An EXCEL calculator (1.3) [Microsoft Excel workbook]. https://www.researchgate.net/publication/236969037_Holm-Bonferroni_Sequential_Correction_An_EXCEL_Calculator.

- Hemmerich, W., 2020. StatistikGuru: Cohen's d für den gepaarten t-Test berechnen.
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, R., 2011. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version, 3., aktual. ed. Verlag Hans Huber, Bern.
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, R.P., 2011. Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) von R. P. Snaith und A. S. Zigmond, in: Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version, 3., Aktualisierte Und Neu Normierte Auflage.
- Hind, D., Kaklamanou, D., Beever, D., Webster, R., Lee, E., Barkham, M., Cooper, C., 2016. The assessment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review of psychometric validation studies. *BMC Psychiatry* 16. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0931-5>
- Hoang, H., Laursen, B., Stenager, E.N., Stenager, E., 2016. Psychiatric co-morbidity in multiple sclerosis: The risk of depression and anxiety before and after MS diagnosis. *Mult. Scler. J.* 22, 347–353. <https://doi.org/10.1177/1352458515588973>
- Hochberg, Y., 1988. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 75, 800–802.
- Holm, S., 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand. J. Stat.* 6, 65–70.
- Honarmand, K., Feinstein, A., 2009. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 15, 1518–1524. <https://doi.org/10.1177/1352458509347150>
- Kehler, M.D., Hadjistavropoulos, H.D., 2009. Is health anxiety a significant problem for individuals with multiple sclerosis? *J. Behav. Med.* 32, 150–161. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9186-z>
- Komorowski, M., Marshall, D.C., Salciccioli, J.D., Crutain, Y., 2016. Exploratory Data Analysis, in: Secondary Analysis of Electronic Health Records. Springer International Publishing, Cham, pp. 185–203. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-319-43742-2_15
- Leonavičius, R., Adomaitienė, V., 2012. Impact of depression on multiple sclerosis patients. *Open Med.* 7, 685–690. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0032-x>
- Litster, B., Fiest, K.M., Patten, S.B., Fisk, J.D., Walker, J.R., Graff, L.A., Bolton, J.M., Sareen, J., Marriott, J.J., Berrigan, L.I., Bernstein, C.N., Zarychanski, R., Singer, A., Hitchon, C.A., Peschken, C.A., Marrie, R.A., Katz, A., Lix, L., 2016. Screening tools for anxiety in people with multiple sclerosis: a systematic review. *Int. J. MS Care* 18, 273–281. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-004>
- Marrie, R.A., Fisk, J.D., Yu, B.N., Leung, S., Elliott, L., Caetano, P., Warren, S., Evans, C., Wolfson, C., Svenson, L.W., Tremlett, H., Blanchard, J.F., Patten, S.B., 2013. Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurol.* 13, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-16>
- Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., Vollmer, T., 2009. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult. Scler.* 15, 385–392. <https://doi.org/10.1177/1352458508099477>

- Marrie, R.A., Patten, S.B., Berrigan, L.I., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Leung, S., Fiest, K.M., McKay, K.A., Fisk, J.D., Blanchard, J., Caetano, P., Elliott, L., Yu, B.N., Bhan, V., Profetto-McGrath, J., Svenson, L., Jette, N., Patten, S., Zhu, B., Wang, Y., Hall, N., Zhu, F., Kingwell, E., Stadnyk, K., 2018a. Diagnoses of depression and anxiety versus current symptoms and quality of life in multiple sclerosis. *Int. J. MS Care* 20, 76–84. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-110>
- Marrie, R.A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P.S., Cutter, G., Reider, N., 2015. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult. Scler. J.* 21, 305–317. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>
- Marrie, R.A., Walld, R., Bolton, J.M., Sareen, J., Walker, J.R., Patten, S.B., Singer, A., Lix, L.M., Hitchon, C.A., El-Gabalawy, R., Katz, A., Fisk, J.D., Bernstein, C.N., 2017. Estimating annual prevalence of depression and anxiety disorder in multiple sclerosis using administrative data. *BMC Res. Notes* 10, 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2958-1>
- Marrie, R.A., Zhang, L., Lix, L.M., Graff, L.A., Walker, J.R., Fisk, J.D., Patten, S.B., Hitchon, C.A., Bolton, J.M., Sareen, J., El-Gabalawy, R., Marriott, J.J., Bernstein, C.N., 2018b. The validity and reliability of screening measures for depression and anxiety disorders in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 20, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.007>
- McLeod, S., 2013. Reliability in Research: Definitions, Types, & Examples - Simply Psychology. *Simply Psychol.* .
- Minden, S.L., Feinstein, A., Kalb, R.C., Miller, D., Mohr, D.C., Patten, S.B., Bever, C., Schiffer, R.B., Gronseth, G.S., Narayanaswami, P., 2014. Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 82, 174–181. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013>
- Ozdemir, P.G., Milanlioglu, A., Boysan, M., Cilingir, V., Aydin, N., Atli, A., 2015. Relations between mood characteristics, circadian preferences, and functionality in multiple sclerosis. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 19, 148–154. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.980831>
- Pagano, R.R., 2010. *Understanding Statistics in the Behavioral Sciences*. Thomson Wadsworth, Belmont, Australia.
- Patten, S.B., Marrie, R.A., Carta, M.G., 2017. Depression in multiple sclerosis. *Int. Rev. Psychiatry* 29, 463–472.
- Pietrzak, R.H., Kinley, J., Afifi, T.O., Enns, M.W., Fawcett, J., Sareen, J., 2013. Subsyndromal depression in the United States: Prevalence, course, and risk for incident psychiatric outcomes. *Psychol. Med.* 43, 1401–1414. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002309>
- Reitzel, S.B., Lynning, M., Skovgaard, L., 2022. Neurologists' views on patient reported outcomes in multiple sclerosis care. *Heliyon* 8. <https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2022.E09637>
- Ruxton, G.D., 2006. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. *Behav. Ecol.* 17, 688–690. <https://doi.org/10.1093/beheco/ark016>

- Schäffler, N., Schönberg, P., Stephan, J., Stellmann, J.P., Gold, S.M., Heesen, C., 2013. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 128, 114–121. <https://doi.org/10.1111/ane.12083>
- Schroeder, M.A., 1990. Diagnosing and Dealing with Multicollinearity. *West. J. Nurs. Res.* 12, 175–187. https://doi.org/10.1177/019394599001200204/ASSET/019394599001200204.FP.PNG_V03
- Sparaco, M., Lavorgna, L., Bonavita, S., 2019. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 1–16.
- Stone, E.R., 2010. t Test, Paired Samples, in: *Encyclopedia of Research Design*. SAGE, Los Angeles, pp. 1560–1565.
- Tarrant, M., Oleen-Burkey, M., Castelli-Haley, J., Lage, M.J., 2011. The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Mult. Scler. Int.* 2011, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2011/271321>
- Terrill, A.L., Hartoonian, N., Beier, M., Salem, R., Alschuler, K., 2014. The 7-item generalized anxiety disorder scale as a tool for measuring generalized anxiety in multiple sclerosis. *Int. J. MS Care* 17, 49–56. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-008>
- Watson, T.M., Ford, E., Worthington, E., Lincoln, N.B., 2014. Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *Int. J. MS Care* 16, 105–109. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2013-013>
- Weinfurt, K.P., Reeve, B.B., 2022. Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Research. *JAMA* 328, 472. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11238>
- Wilcox, R., 2011. *Introduction to robust estimation and hypothesis testing*, 3rd Edition. ed. Academic Press.
- Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67, 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Erklärung an Eides statt

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Ausprägung und Erfassung von affektiven und mentalen Symptomen bei Patienten mit Multipler Sklerose“ selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt habe.

Ich versichere insbesondere:

- 1) Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt.
- 2) Alle wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Texten entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht; dies gilt für gedruckte Texte ebenso wie für elektronische Ressourcen.
- 3) Die Arbeit habe ich in der vorliegenden oder einer modifizierten Form noch nicht als Dissertation vorgelegt – sei es an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf oder an einer anderen Universität.

Datum: 09. Juli 2024

Name: Melanie Madeleine Filser

Unterschrift: 

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank an die Studienteilnehmenden richten. Durch ihre Bereitschaft zur Teilnahme an den durchgeführten Studien wurde die Grundlage für die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der mentalen Gesundheit von Patienten mit MS geschaffen. Ich wünsche ihnen alles Gute und bedanke mich herzlich für ihre wertvolle Zeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, durch deren Unterstützung die Anfertigung dieser Doktorarbeit erst ermöglicht wurde:

Ein besonderer Dank geht an Prof. Dr. Iris-Katharina Penner. Durch ihre Vision, die Patientenversorgung von MS-Betroffenen zu verbessern, habe ich die Möglichkeit bekommen, an der Schnittstelle zwischen wissenschaftlichen Fragestellungen und direkter Patientenversorgung über die Arbeit in Ihrem Team aktiv mitzuwirken. Die wertvollen Erfahrungen aus der täglichen Praxis haben meine Motivation für diese wissenschaftliche Arbeit maßgeblich angetrieben. Ich bedanke mich für ihre Unterstützung und vor allem für die zahlreichen Gelegenheiten zum fachlichen Austausch, die es ermöglichten, das Thema kontinuierlich inhaltlich und methodisch weiterzuentwickeln.

Bei Herrn Prof. Dr. Axel Buchner bedanke ich mich für die Betreuung dieser Arbeit. Seine unmittelbaren Rückmeldungen auf meine Fragen und die hohe Flexibilität beim zeitlichen Rahmen zur Durchführung der Studien haben meinen Arbeitsprozess erheblich unterstützt. Darüber hinaus hat insbesondere der konstruktive und fachliche Austausch zum wissenschaftlichen Vorgehen die Qualität meiner Manuskripte nachhaltig positiv beeinflusst.

Carolin Balloff spreche ich meinen ganz besonders Dank für ihre außergewöhnliche Unterstützung im Rahmen der Datenerhebung aus. Ihr ausdauerndes Engagement bei der Akquise von Studienteilnehmenden hat in hohem Maße zu der Grundlage der empirischen Untersuchungen dieser Arbeit beigetragen. Ebenso gilt mein besonderer Dank meinen Bürokolleginnen, Sharon Bätge und Alina Renner. Selbst in Phasen mit hohem Arbeitsaufkommen war die Atmosphäre immer konstruktiv und kollegial. Ich bedanke mich auch für die wertvollen Diskussionen und die gegenseitige Unterstützung.

Meinem Partner danke ich von Herzen für die motivierenden Worte, die mir in arbeitsintensiven Zeiten geholfen haben, den Kopf über Wasser zu halten. Zudem bedanke ich mich für seine Unterstützung und die Geduld bei der Bewältigung der Herausforderungen mit der notwendigen Soft- und Hardware. Bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanke ich mich für ihr bedingungsloses Verständnis. Sie haben die vielen Wochenenden und Familienanlässe mitgetragen, die durch die Arbeit an den Manuskripten und der Dissertation geprägt waren.