

**Psychotherapeutische Interventionen bei Personen mit Multipler
Sklerose: Die Rolle von Achtsamkeit bei der Reduktion der
„unsichtbaren“ Symptome**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Torsten Sauder

aus

Haan Rhld.

2025

Referent/in: Prof. Dr. Thomas Schenk

Korreferent/in: PD Dr. Charlotte Wittekind

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2024

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Philipp Keune, Sascha Hansen und Thomas Schenk bedanken ohne deren Unterstützung die Umsetzung der Projekte nicht möglich gewesen wäre und die mich in den letzten fünf Jahren mit Rat und Tat unterstützt haben. Bei meinem Betreuer Herrn Thomas Schenk möchte ich mich insbesondere für die Möglichkeit an der LMU eine externe Dissertation durchführen zu dürfen, und seinen inhaltlich wertvollen und wertschätzenden Rückmeldungen, ganz herzlich bedanken.

Bei Sonja Jaruszowic und Carina Bauswein möchte ich mich für die Unterstützung bei dem Entwurf des Achtsamkeitstrainings, der Rekrutierung und der angenehmen Arbeitsatmosphäre bedanken.

Meinen guten Freunden Roy, Elianna, Gizem, Benni, Simon, Edwin, Roman und Izzet danke ich für ihre Freundschaft und Unterstützung auch in den schwierigen Zeiten des Promotionsprojekts.

Meiner Mutter Elisabeth danke ich, dass ich dem Leben auch in schwierigen und stressigen Momenten stets mit Gelassenheit begegnen kann und meinem Vater Rolf, dass er mich Wissbegierde und Durchhaltevermögen gelehrt hat. Meinem Bruder Sebastian danke ich für seine Freundschaft und Liebe.

Widmung

Für Elisabeth & Rolf

Publikationen

Trait mindfulness is primarily associated with depression and not with fatigue in multiple sclerosis (MS): implications for mindfulness-based interventions.

Sauder, T., Keune, P. M., Müller, R., Schenk, T., Oschmann, P., & Hansen, S. (2021).

Publiziert in *BMC Neurology* (2021, Impact Factor: 2.903) [Sauder et al., 2021]

Mindfulness training during brief periods of hospitalization in multiple sclerosis (MS): beneficial alterations in fatigue and the mediating role of depression.

Sauder, T., Hansen, S., Bauswein, C., Müller, R., Jaruszowic, S., Keune, J., Schenk, T., Oschmann P., & Keune, P. M.

Publiziert in *BMC Neurology* (2021, Impact Factor: 2.903) [Sauder et al., 2021]

Psychotherapeutische Interventionen bei Personen mit Multipler Sklerose: Review und Handlungsempfehlungen

Sauder, T., Keune, P. M., Schenk, T., Hansen, S

Publiziert in *Zeitschrift für Neuropsychologie* (2024, Impact Factor: 0.4) [Sauder et al., 2024]

Koautorenschaften:

Keune, P. M., Hansen, S., *Sauder, T.*, Jaruszowic, S., Kehm, C., Keune, J., Weber, E., Schönenberg, M., & Oschmann, P. (2019). Frontal brain activity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: An exploration of EEG neurofeedback training. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101716.

Zusammenfassung

Während motorische und sensorische Dysfunktionen offensichtliche Beeinträchtigungen bei Personen mit Multipler Sklerose (MS) darstellen, ist die Lebensqualität der Betroffenen besonders durch die sogenannten „unsichtbaren“ Symptome beeinträchtigt. Ursprünglich wurde aus (neuro)psychologischer Sicht von einer Triade aus kognitiven Defiziten, Depression/Angst und Fatigue gesprochen, wobei die Relevanz von Schmerzen in dieser Konstellation nicht ausreichend beachtet wurde.

Eine wirksame Behandlungsmethode der genannten „unsichtbaren“ Symptome stellen achtsamkeitsbasierte Interventionen (AIs) dar. Der bisherige Stand der Forschung zeigt auf, dass AIs hilfreich bei der Behandlung von Depression, Angst und Fatigue sein können. Während die generelle Wirksamkeit von AIs bei der Behandlung von den „unsichtbaren“ Symptomen durch Meta-Analysen nachgewiesen werden konnte, gibt es noch Wissenslücken, die im Rahmen der vorliegenden Dissertation gefüllt werden sollen.

Zunächst sind die genauen Wirkmechanismen von AIs bei der Reduktion von Depression und Fatigue nicht vollständig geklärt. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass beide Symptome eine hohe Interkorrelation aufzeigen und sich gegenseitig bedingen können. In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass AIs effektiv bei der Reduktion von MS-assoziiierter Fatigue sein können. Das erste Ziel der Dissertation besteht darin im Rahmen einer Querschnittsstudie ein besseres Verständnis zwischen dem Zusammenhang von Achtsamkeit, Depression und Fatigue zu erlangen und folglich Ableitungen für AIs zu treffen. Es zeigte sich, dass eine erhöhte Achtsamkeit mit niedriger Fatigue korreliert, aber dieser Zusammenhang vollständig durch eine Reduktion der depressiven Symptome mediiert wurde.

Während sich die Anwendungsoptionen von AIs in Folge von telemedizinischen Maßnahmen deutlich erweitert haben, gibt es jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Bemühungen die Wirksamkeit von einem kurzen Achtsamkeitstraining bei Patientinnen im neurologischen Akutkrankenhaus hinsichtlich Kognition, Depression und Fatigue zu untersuchen. Da viele Personen mit MS regelmäßig eine Klinik hinsichtlich u.a. Monitoring und Anpassung von Medikation besuchen, könnte sich ein Achtsamkeitstraining in diesem Zeitraum als hilfreich erweisen. Dieser Frage wurde im Rahmen einer explorativen Machbarkeitsstudie nachgegangen. Zusätzlich soll das Ergebnis aus der ersten Arbeit zum Zusammenhang zwischen Achtsamkeit, Depression und Fatigue im Rahmen einer Interventionsstudie repliziert werden. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion von Depression und Fatigue in Folge des Achtsamkeitstrainings, sowie eine teilweise Replikation der Ergebnisse aus der

vorhergehenden Studie.

Zuletzt wurde eine Übersichtsarbeit hinsichtlich psychotherapeutischer Interventionsmöglichkeiten und deren Evidenzgrad zu den genannten „unsichtbaren“ Symptomen vorgestellt. Diese soll den Behandelnden im klinischen Alltag anleiten bestmögliche und evidenzbasierte Entscheidungen zur Behandlung der „unsichtbaren“ Symptome zu treffen. Den höchsten Evidenzgrad zur Behandlung von Depression und Fatigue besitzen die kognitive Verhaltenstherapie und AIs. Zu Angst und Schmerz sind, aufgrund der überschaubaren Studienlage, aktuell noch keine abschließenden Empfehlungen möglich.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	III
Widmung	IV
Publikationen.....	V
Zusammenfassung	VI
1. Theoretischer Hintergrund	1
1.1 Die „unsichtbaren“ Symptome der Multiplen Sklerose (MS).....	1
1.1.1 Neuropsychologische Defizite.....	1
1.1.2 Depression.....	2
1.1.3 Ängste.....	2
1.1.4 Fatigue.....	2
1.1.5 Schmerz	3
1.1.6 Zusammenfassung.....	3
1.2 Psychotherapie bei Multipler Sklerose	4
1.2.1. Achtsamkeit und Achtsamkeitsbasierte Interventionen.....	4
2. Ziele der Dissertation	4
3. Eigene Arbeiten	6
3.1 Erste Empirische Studie.....	7
3.2 Zweite Empirische Studie.....	15
3.3 Übersichtsarbeit/Literaturreview.....	31
4. Diskussion	53
4.1 Zusammenfassung der Arbeiten.....	53
4.2 Übergreifende Diskussion.....	54
4.2.1 Relevanz der Achtsamkeit	54
4.2.2 Achtsamkeit, Depression, & Fatigue.....	54
4.2.3 Bedeutung für die Behandlung der Fatigue.....	55
4.2.4 Die „unsichtbaren“ Symptome – ein Symptom Cluster?.....	55
4.2.5 Limitationen.....	55
4.3 Schlussfolgerung.....	56
5. Literaturverzeichnis	57

1. Theoretischer Hintergrund

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer jährlichen Inzidenz von 8 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Erkrankung beginnt meist im frühen Erwachsenenalter zwischen 20 und 40 Jahren. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 3:1 (Frauen: Männer; Kip et al., 2016).

Die MS ist eine Autoimmunerkrankung, bei der durch das körpereigene Immunsystem Entzündungsprozesse im zentralen Nervensystem (ZNS), d.h. im Gehirn und Rückenmark, hervorgerufen werden. Die auto-inflammatorischen Prozesse führen zu Schädigungen der Myelinschichten der Axone (Hansen, Wettinger, & Keune, 2021). Bei der MS entstehen wiederholt und an verschiedenen Stellen des ZNS Entzündungsprozesse, wodurch es in Teilen des Nervensystems zu einem progredienten Verlust der Funktionsfähigkeit kommt (Hansen et al., 2021; Jakimovski et al., 2023). Dabei ist bei der MS vor allem die weiße Substanz des Gehirns und das Rückenmark betroffen. Es zeigen sich u.a. Störungen der Motorik und Koordination, sowie Sensibilitätsstörungen (Compston & Coles, 2008). Neben motorischen Beeinträchtigungen kommen auch kognitive Störungen, Depression, eine erhöhte Ermüdbarkeit (Fatigue), Angst und Schmerzen vor. Auf diese Symptome soll in den folgenden Abschnitten genauer eingegangen werden.

1.1 Die „unsichtbaren“ Symptome der MS

Die „unsichtbaren“ Symptome der MS, bestehend aus neuropsychologischen Defiziten, Depression, Ängsten, Fatigue und Schmerz, besitzen eine hohe Interkorrelation und haben einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität und Berufsfähigkeit der Betroffenen (siehe Figur 1; Diamond et al., 2008; Heitmann et al., 2022; Penner, 2016).

1.1.1 Neuropsychologische Defizite

Kognitive Defizite tauchen bei 40-60% der Personen mit MS auf (Bobholz & Rao, 2003). Diese können einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensführung und die berufliche Leistungsfähigkeit haben (Povolo et al., 2019). Neuropsychologische Auffälligkeiten können bereits im frühen Stadium der Erkrankung auftreten und sind häufig progredient, wobei der kognitive Abbau im Gegensatz zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen eher schleichend ist (Penner, 2016). Je nach Läsionslokalisation können unterschiedliche kognitive Defizite auftreten, wobei vor allem Störungen im Kurzzeitgedächtnis und Lernen, der kognitiven Flexibilität, der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit häufig auftreten (Penner, 2016, Hansen & Lautenbacher, 2017). In MRT-Studien konnte gezeigt werden, dass kognitive Defizite stärker mit Läsionen in der weißen als der grauen Substanz korrelieren, während vor allem das Corpus callosum eine kritische Struktur darstellt, bei der die Häufigkeit von Läsionen mit schwereren kognitiven Defiziten zusammenhängt (Houtchens et al., 2007; Penner, 2016; Rao et al., 1989; Rossi et al., 2012). Das stärkste Korrelat für kognitive

Defizite stellt jedoch die allgemeine Hirnatrophie dar, wobei vornehmlich eine Atrophie im Thalamus im Zusammenhang mit kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht wurde (Calabrese et al., 2009; Penner, 2016).

1.1.2 Depression bei MS

Depressive Störungen treten bei Personen mit MS häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Daten zur Prävalenz variieren in den Studien, werden aber laut einer neuen Meta-Analyse auf 27 % geschätzt (Peres et al., 2022). Ebenfalls haben depressive Störungen einen bedeutsamen Einfluss auf die Lebensqualität und den beruflichen Status. Bei der Pathogenese hinsichtlich Depression bei MS konnten proinflammatorische Prozesse, strukturelle Veränderungen des Gehirns, sowie psychosoziale Faktoren identifiziert werden (Feinstein et al., 2014). Somit ist die Depression der MS nicht nur eine Störung, die mit der MS assoziiert ist, sondern auch Folge direkter physiologischer Veränderungen im ZNS durch die MS (Solaro et al., 2018). Darüber hinaus sind die körperlichen und mentalen Einschränkungen, die Unvorhersehbarkeit des klinischen Verlaufs und der Verlust der Arbeitsfähigkeit Faktoren, die bei der MS von Bedeutung sind. Negative Attributionsstile, Gefühle von Hilflosigkeit, eingeschränkte soziale Teilhabe sowie maladaptive Copingstile, stellen weitere Prädiktoren für eine Depression bei der MS dar (Solaro et al., 2018).

1.1.3 Ängste

Bis zu 57 % der Personen mit MS sind von klinisch bedeutsamen Ängsten betroffen (Butler et al., 2016). Wie bei der Depression auch wird davon ausgegangen, dass die Exazerbation und Unvorhersehbarkeit der Erkrankung mit Ängsten und Sorgen einhergeht (Janssens et al., 2004). Ebenso erscheinen maladaptive Copingstile von Bedeutung. Zudem deutet die derzeitige Studienlage auf eine starke Assoziation zwischen Ängsten und Depressionen hin (Butler et al., 2016).

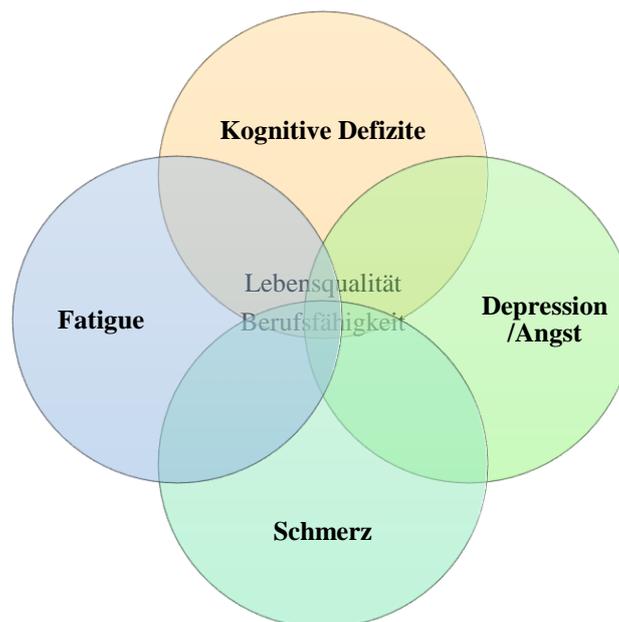
1.1.4 Fatigue

Die Fatigue gehört zu den häufigsten Symptomen der MS und betrifft mindestens 75% aller Personen mit MS (Lerdal et al., 2007). Fatigue wird als „subjektiver Mangel an körperlicher und/oder mentaler Energie, der von der Person als Beeinträchtigung der üblichen und gewünschten Aktivitäten empfunden wird“ beschrieben (Guidelines MSC for CP, 1998). Es wird unterschieden zwischen einer primären Fatigue und einer sekundären Fatigue, wobei letztere durch z. B. Medikamenteneinnahme, Schmerz oder Schlafmangel entsteht. Die primäre Fatigue ist ein durch die MS direkt verursachter Zustand, dessen Ursachen abschließend noch nicht geklärt sind (Penner, 2016). Ähnlich wie bei den kognitiven Defiziten auch, zeigen MRT-Studien, dass Fatigue durch Läsionen und der grauen und weißen Substanz entsteht, wobei auch hier das Corpus callosum und der Thalamus entscheidende Hirnareale darstellen (Tedeschi et al., 2007; Yaldizli et al., 2011). Weitere mögliche Ursachen wie endokrine Störungen, eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, sowie eine Hypoaktivität im präfrontalen Kortex werden diskutiert (Flachenecker, 2009). Wie bereits die

Definition der Fatigue zeigt, zeichnet sie sich auch als ein Mangel mentaler Energie aus und kann sich in Form von Aufmerksamkeitsstörungen zeigen (Flachenecker & Meißner, 2014). Daneben spielen auch psychosoziale Faktoren wie Selbstwirksamkeit, Schlafqualität, Stress, sowie behaviorale Faktoren wie körperliche Aktivität eine mögliche Rolle (Trojan et al., 2007).

1.1.5 Schmerz

Chronischer Schmerz ist wie die Fatigue ein häufiges Symptom der MS und betrifft zwischen 50% und 75% der Personen mit MS und hat wie alle anderen Symptome deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen (O'Connor et al., 2008). Schädigungen im zentralen und peripheren Nervensystem, inflammatorische Prozesse, Veränderungen des Bewegungsapparats und Immobilisierung von Körperteilen stellen mögliche physiologische Ursachen für Schmerzen bei MS dar. Jedoch sind auch hier psychosoziale Faktoren mit der Entwicklung von chronischen Schmerzen beteiligt (u.a. Persönlichkeitsfaktoren, Depression, Angst und Fatigue; Marck et al., 2017).



Figur 1. Übersicht der „unsichtbaren“ Symptome und deren Einfluss auf Lebensqualität/Berufsfähigkeit. Quelle: In Anlehnung an Penner (2016).

1.1.6 Zusammenfassung

In den einzelnen Abschnitten zu den jeweiligen Symptomen wird deutlich, dass es eine hohe Interkorrelation und Überschneidung zwischen den Symptomen gibt. Kognitive Defizite im Sinne von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, sowie Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit und eine reduzierte Leistungsfähigkeit stellen Symptome einer Depression dar und sind daher schwierig von kognitiven Defiziten durch direkte

Läsionsschädigungen im Rahmen der MS, und von der Fatigue zu trennen. Depression, Angst und Fatigue stehen im engen Zusammenhang mit chronischen Schmerzen bei der MS und ähneln sich in der Pathogenese.

1.2 Psychotherapie bei der MS

Die „unsichtbaren“ Symptome stellen eine große psychische Belastung für die Betroffenen dar. Es konnte bisher keine überzeugende Wirksamkeit von pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten (Ausnahme: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) bei Depression; Möller et al., 2011; Mohr et al., 2001) zur Behandlung der jeweiligen Symptome nachgewiesen werden. Eine Möglichkeit zur Behandlung könnten psychotherapeutische Interventionen darstellen.

1.2.1 Achtsamkeitsbasierte Interventionen

Eine Behandlungsmöglichkeit, welche in den letzten Jahren an Bedeutung in der Behandlung insbesondere der Depression und Fatigue bei der MS gewonnen hat, sind achtsamkeitsbasierte Interventionen (AI). Der Begriff „Achtsamkeit“, ursprünglich aus den Traditionen des Buddhismus stammend, wurde von Kabat-Zinn in den späten 1970er Jahren als Methode zur Stressbewältigung adaptiert. Das Ziel des Achtsamkeitstrainings liegt darin „eine offene und urteilsfreie Haltung zu kultivieren“ (Kabat-Zinn, 1990). Die achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR) wurde Anfang der 2000er um Elemente der kognitiven Therapie – der sogenannten achtsamkeitsbasierten kognitiven Therapie (MBCT; Segal, Williams, & Teasdale, 2002) – ergänzt. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an Studien und Meta-Analysen, die aufzeigen, dass AIs eine hilfreiche Behandlungsoption bei der Reduktion von depressiver Symptomatik und Fatigue darstellen können (Simpson et al., 2019, 2020). Der genaue Wirkmechanismus von AIs ist noch nicht abschließend geklärt. Es wird aber davon ausgegangen, dass Verbesserungen in den Exekutivfunktionen und der Emotionsregulation entscheidende Wirkfaktoren sind (Hölzel et al., 2011; Simpson et al., 2017).

2 Ziele der Dissertation

Es konnte gezeigt werden, dass AIs hilfreich bei der Reduktion von Depression und Fatigue sein können. Jedoch ist der Zusammenhang zwischen Achtsamkeit, Depression und Fatigue, und die genaue Funktionsweise, wie AIs bei der Reduktion von Fatigue hilfreich sein können, nicht abschließend geklärt. Es ist bekannt, dass sowohl bei der Fatigue als auch der Depression psychosoziale Faktoren (siehe Punkte 1.1.2, 1.1.4) eine Rolle spielen. Es kann aber vermutet werden, dass im Gegensatz zur Depression direkte neurobiologische Faktoren bei der Pathogenese der Fatigue eine entscheidendere Rolle spielen als psychosoziale Faktoren (Lynch, Kroencke, & Denney, 2001; Flachenecker & Meißner, 2014). Psychologische Faktoren (i.e. Entwicklung von Copingstrategien, Umgang mit Sorgen) sind mithilfe von psychotherapeutischen Interventionen im Gegensatz zu „physiologischen“ Faktoren, veränderbar, so dass

vermutet werden kann, dass AIs primär mit einer Reduktion von Depression und nicht mit einer Reduktion von Fatigue einhergehen könnten. In einer Querschnittstudie soll der Frage nachgegangen werden, ob die festgestellte Reduktion von Fatigue primär durch eine Reduktion depressiver Symptomatik vermittelt wird. Zu diesem Zweck wurde eine Mediationsanalyse angefertigt. Die Studie ist von großer Relevanz, da bei einer Bestätigung der Hypothese zukünftige AIs eher eine Anpassung/Akzeptanz an die Fatigue als eine Reduktion der Symptome anstreben sollten.

In der zweiten und empirisch-quantitativen Studie soll im Rahmen einer explorativen Machbarkeitsstudie der Frage nachgegangen werden, wie sich ein kurzes Achtsamkeitstraining auf Depression, Fatigue und Ruminationsverhalten auswirkt. Während sich die Behandlungsoptionen zu Achtsamkeit und MS z. B. durch Onlineprogramme erweitert haben, gab es bisher keine Bestrebungen, ob ein kurzes Achtsamkeitstraining während des Krankenhausaufenthalts hilfreich bei der Reduktion der Symptome sein kann. Zudem soll untersucht werden, ob sich die Ergebnisse aus der vorherigen Studie zur Mediationsanalyse, auch im Rahmen einer Interventionsstudie replizieren lassen.

Zuletzt soll ein Überblick über mögliche psychotherapeutische Interventionen bei den „unsichtbaren“ Symptomen gegeben werden. Es soll hierbei auf die verschiedenen psychotherapeutischen Verfahren, welche bisher im Bereich der MS untersucht wurden (kognitive Verhaltenstherapie, achtsamkeitsbasierte Interventionen, Akzeptanz- und Commitment-Therapie) und deren Evidenzgrad eingegangen werden. Ziel ist es den Behandelnden eine Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes zu liefern und ein mögliches Behandlungsregime vorzuschlagen, welches die Gesamtheit und Komplexität der Symptomkonstellation berücksichtigt.

3. Eigene Arbeiten

Das folgende Kapitel enthält zwei quantitativ-empirische Arbeiten und eine Übersichtsarbeit/ein Literaturreview

3.1 Erste empirisch-quantitative Studie

Trait mindfulness is primarily associated with depression and not with fatigue in multiple sclerosis (MS): implications for mindfulness-based interventions

Sauder, T., Keune, P. M., Müller, R., Schenk, T., Oschmann, P., & Hansen, S. (2021). Trait mindfulness is primarily associated with depression and not with fatigue in multiple sclerosis (MS): implications for mindfulness-based interventions. *BMC neurology*, *21*(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02120-z>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Trait mindfulness is primarily associated with depression and not with fatigue in multiple sclerosis (MS): implications for mindfulness-based interventions



Torsten Sauder^{1,2*}, Philipp M. Keune^{1,3}, Roy Müller¹, Thomas Schenk², Patrick Oschmann¹ and Sascha Hansen^{1,3}

Abstract

Objectives: Persons with MS (PwMS) often display symptoms of depression and fatigue. Mindfulness-based interventions are known to counteract these symptoms. However, to-date the exact relations between trait mindfulness, depression and fatigue remain to be examined. Fatigue is generally regarded as a symptom immanent to the disease and as a direct neurobiological consequence of increased cytokine levels and cortical atrophy. In depression on the other hand, psychosocial factors in the context of adaptation difficulties are probably of higher relevance. Hence, one may argue that mindfulness, as a trait that promotes successful adaption, may show a strong negative association with depression and a relatively minor negative association with fatigue in PwMS.

Methods: In the current study, the association between self-reported trait mindfulness, fatigue and depression was examined in a sample of 69 PwMS.

Results: Trait mindfulness showed highly significant negative correlations with both, depression and fatigue. Mediation analyses however, revealed that depression mediated the relation between mindfulness and fatigue.

Conclusion: It may be concluded that in PwMS, trait mindfulness shows a genuine negative association with depression, but that it is only secondarily associated with fatigue. Implications for mindfulness-based interventions in MS are discussed. Based on the results of the current study, it may be feasible to promote the acceptance of default fatigue symptoms, instead of an actual reduction of fatigue symptoms.

Keywords: Multiple sclerosis, Trait mindfulness, Depression, Fatigue, Mediation

Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disabling neurological disease, leading to axonal degeneration and cortical atrophy [1]. Besides motor [2–4] and cognitive dysfunction [5–9] approximately 30% of persons with MS (PwMS) suffer from depression [10] and at least 75%

from fatigue [11]. Fatigue has been defined as a “decrease in physical and/or mental performance that results from changes in central, psychological, and/or peripheral factors” [12]. In order to counteract these symptoms, mindfulness-based interventions (MBIs) have received considerable attention and have been successfully applied to PwMS in previous studies [13–15]. Mindfulness has been defined as paying attention to the present moment in a purposeful and nonjudgmental manner [16]. It can be conceptualized in terms of a *state* or in terms of a *trait* [17]. A mindful state is commonly

* Correspondence: torstensauder@yahoo.de

¹Department of Neurology, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth, Germany

²Department of Psychology, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **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/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

achieved during the practice of mindfulness meditation. Trait mindfulness on the other hand has been described as a disposition of being mindful during activities of everyday life [17]. It has been shown that MBIs, i.e. repeated practice of state mindfulness, increase trait mindfulness over time and promote psychological health [18–22].

However, to-date the exact relation between trait mindfulness, depression and fatigue remains to be examined in PwMS. A recent meta-analysis indicated that MBIs may relieve fatigue in PwMS [23]. However, it may be possible, that this reduction of fatigue due to MBIs is a side effect of the primary reduction of depression. Compatible with that assumption, Mohr et al. [24] reported that the reduction of fatigue was primarily related to changes of depressive symptoms following treatment with psychotherapy or an antidepressant. The same might be assumed for MBIs which - as a third wave behavioral and cognitive therapy - also target depressive symptoms.

In PwMS, fatigue is generally regarded as a disease-related symptom due to neurobiological alterations involving increased cytokine levels and axonal damage [25–27]. For depression, on the other hand, psychosocial factors might be of higher relevance than for fatigue. The diagnosis of a chronic and unpredictable disease like MS is often associated with feelings of uncertainty, hopelessness and the adoption of maladaptive coping strategies [28]. It is suggested that 40% of the variance in depression scores can be attributed to psychosocial factors such as uncertainty and emotion-focused coping in PwMS [29]. Hence, mindfulness as a trait that is associated with constructive coping [30] may promote successful adaptation. Since depression in MS is at least partly the result of maladaptive coping, trait mindfulness may show a strong negative association with depression and a relatively minor negative association with fatigue, as fatigue may be regarded as disease immanent.

Fatigue is suggested to be a multidimensional construct incorporating physical and cognitive aspects. It has been proposed that physical fatigue is closely associated with disease-related factors, while cognitive fatigue might be more associated with psychosocial factors [31]. Therefore, it may be feasible to consider cognitive fatigue and physical fatigue separately. If cognitive fatigue is more related to psychosocial factors, it might be more susceptible to change induced by mindfulness than physical fatigue.

The purpose of the current cross-sectional study was to examine the relation between trait mindfulness, depression, and fatigue in PwMS in more detail. Specifically, we hypothesized that depression may function as a mediator between mindfulness and fatigue. The latter constellation would suggest that the known beneficial

effect of mindfulness on fatigue might in fact be attributable to a beneficial effect of mindfulness on depression. This in turn may have important clinical implications. If depression mediates the relation between trait mindfulness and fatigue, it may be suggested that future MBIs ought to promote salutatory adaptation to default fatigue symptoms instead of intending to reduce them.

Methods

Participants and procedure

The current study was approved by the ethics committee of the University of Bamberg, Germany. Participants were recruited sequentially in the outpatient clinic of the Department of Neurology, Klinikum Bayreuth GmbH, Germany. Patients were contacted by a scientific assistant during their waiting time in the anteroom of the outpatient clinic. To participate, patients needed to fulfill a diagnosis of MS based on the revised McDonald criteria [32] and to be at least 18 years old. Patients were only included if they were ambulatory without assistance for at least 500 m, indicated by an EDSS score of four or less, and had no other neurological diseases except MS. All patients who fulfilled these criteria were included in the study regardless of their level of depression or fatigue. Informed consent was obtained prior to participation. If patients were willing to participate, they completed several self-report measures addressing trait mindfulness, depression, and fatigue. Further, they completed several motor tasks referring to a different research question, results of which are to be reported elsewhere. In addition, demographic and clinical data were obtained from their files. In total $N = 69$ patients participated and were included in the analyses. Demographic and clinical characteristics of these patients are depicted in Table 1.

Self-report measures

In order to assess depressive symptoms, the German version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D [33, 34]) was administered. The CES-D is an instrument used to quantify impairments due to depressive symptoms in the last week. It contains 20 items, which are ranked on a scale from zero to three (range: 0 to 60), and inquires emotional, motivational, cognitive, physical, and motor symptoms. A sum score of ≥ 24 is defined as the cut-off for clinically relevant depressive symptoms in the German version of the CES-D.

The Wuerzburger Fatigue Inventory for Multiple Sclerosis (WEIMuS [35]) is a self-assessment instrument tailored to PwMS to measure subjective fatigue in the last week. The 17 items are rated on a scale from zero to four yielding a general sum score (range: 0–68), and one

Table 1 Sample description

Demographics	Statistic
N (male/female)	18/51
Age (M, SD)	40.10, 10.85
Clinical characteristics	
MS type (N: RRMS, SPMS, PPMS)	69, 0, 0
Disability level (EDSS: median, range)	2, 0–4
Years since diagnosis (M, SD)	7.07, 5.97
Disease modifying therapy (N: yes, no)	59, 10
Self-report measures	
Depression (CES-D; M, SD)	13.46, 9.46
Depression (CES-D; N: yes, no) ^a	11, 58
Physical fatigue (WEIMuS; M, SD)	11.41, 8.72
Physical fatigue (N: yes, no) ^a	23, 46
Cognitive fatigue (WEIMuS; M, SD)	10.28, 8.91
Cognitive fatigue (N: yes, no) ^a	22, 47
Mindfulness (FMI; M, SD)	24.86, 6.44

CES-D Center for Epidemiological Studies Depression Scale, EDSS Expanded Disability Status Scale, FMI Freiburg Mindfulness Inventory, M mean, PPMS primary progressive MS, RRMS relapsing remitting MS, SD standard deviation, SPMS secondary progressive MS, WEIMuS Wuerzburger Fatigue Inventory for Multiple Sclerosis; ^apresence of clinically relevant depressive symptoms and fatigue based on respective cut-off scores of the CES-D and WEIMuS, see self-report measures for details

for each of the two subscales physical (0–36) and cognitive fatigue (0–32). A higher score indicates a higher level of subjective fatigue. Cut-off scores for clinically relevant physical (≥ 16), cognitive (≥ 17) and general fatigue symptoms (≥ 32) were implemented [36].

The German short version of the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI [37]) was implemented to assess trait mindfulness. It contains 14 items, which are ranked on a scale from one to four, yielding a sum score. The maximum score is 56 with a higher score indicating a higher level of trait mindfulness. The items reflect the basic components of mindfulness, i.e. presence and acceptance.

Statistical analyses

To obtain an overview of the relations between the variables of interest, descriptive intercorrelations between trait mindfulness, depression, cognitive and physical fatigue were computed by means of Pearson correlations. Subsequently, two mediation analyses were implemented to analyze whether trait mindfulness predicted cognitive and physical fatigue and whether the respective association between mindfulness and fatigue was mediated by depression.

Originally, Baron and Kenny [38] identified four steps required for meeting the criteria of mediation. More recently, it was called into question if all four steps are

required as previously suggested by the authors [39]. Nevertheless, for a comprehensive illustration of the results and the relationships between the variables, in the current analysis all four steps were performed and are presented in Fig. 1a.

In the first step it was tested whether the assumed causal variable (trait mindfulness) predicted the outcome variable (cognitive/physical fatigue, respectively). Hence, in a regression analysis trait mindfulness was used as a predictor for the criterion variable fatigue. This model yields what is referred to as the *total effect* of mindfulness on fatigue (Fig. 1a, path c). In the second step, the mediator depression was used as a criterion variable and trait mindfulness as a predictor to establish that trait mindfulness was correlated with depression (Fig. 1a, path a). The third step is supposed to demonstrate that the mediator also affects the outcome. Therefore, fatigue was used as the criterion variable, while trait mindfulness and depression were used as predictors in the same regression model (Fig. 1a, path b). In this model, the effect of trait mindfulness on fatigue while controlling for depression is referred to as the *direct effect* (path c'). In the fourth step, it can be tested whether a *complete* or *partial* mediation is present. If depression completely mediated the relationship between trait mindfulness and fatigue, the effect of trait mindfulness on fatigue should be zero, when controlled for depression (*direct effect*, path c'). However, in this context it should be noted that the contemporary literature advises against the term *complete mediation* [40, 41]. Hence, to test whether depression functioned as a significant mediator, a Sobel test [42] was implemented. This test examines whether a potential reduction of the effect of mindfulness on fatigue due to controlling depression as a mediator was significant.

Complementary, the mediation analyses were repeated by means of the PROCESS macro (version 3.5) by Hayes [43] for SPSS (version 22). With this macro, regression coefficients and bootstrap confidence intervals for inference about total, direct and indirect effects may be calculated [41]. In this context, it has been shown that in essence, the basic requirement for a mediation is met if the *indirect effect*, i.e. the product of path a and b (*ab*), is significant. The Sobel test and the implemented macro hence address the same issue. However, in the Sobel test it is assumed that *ab* is normally distributed. Since the sample distribution of *ab* often is not normal, the Sobel test can result in a lower power than tests using bootstrapping (e.g. the PROCESS macro), which do not require a normal sample distribution of *ab* [41].

Results

Descriptive intercorrelations between trait mindfulness, depression, physical and cognitive fatigue are depicted in

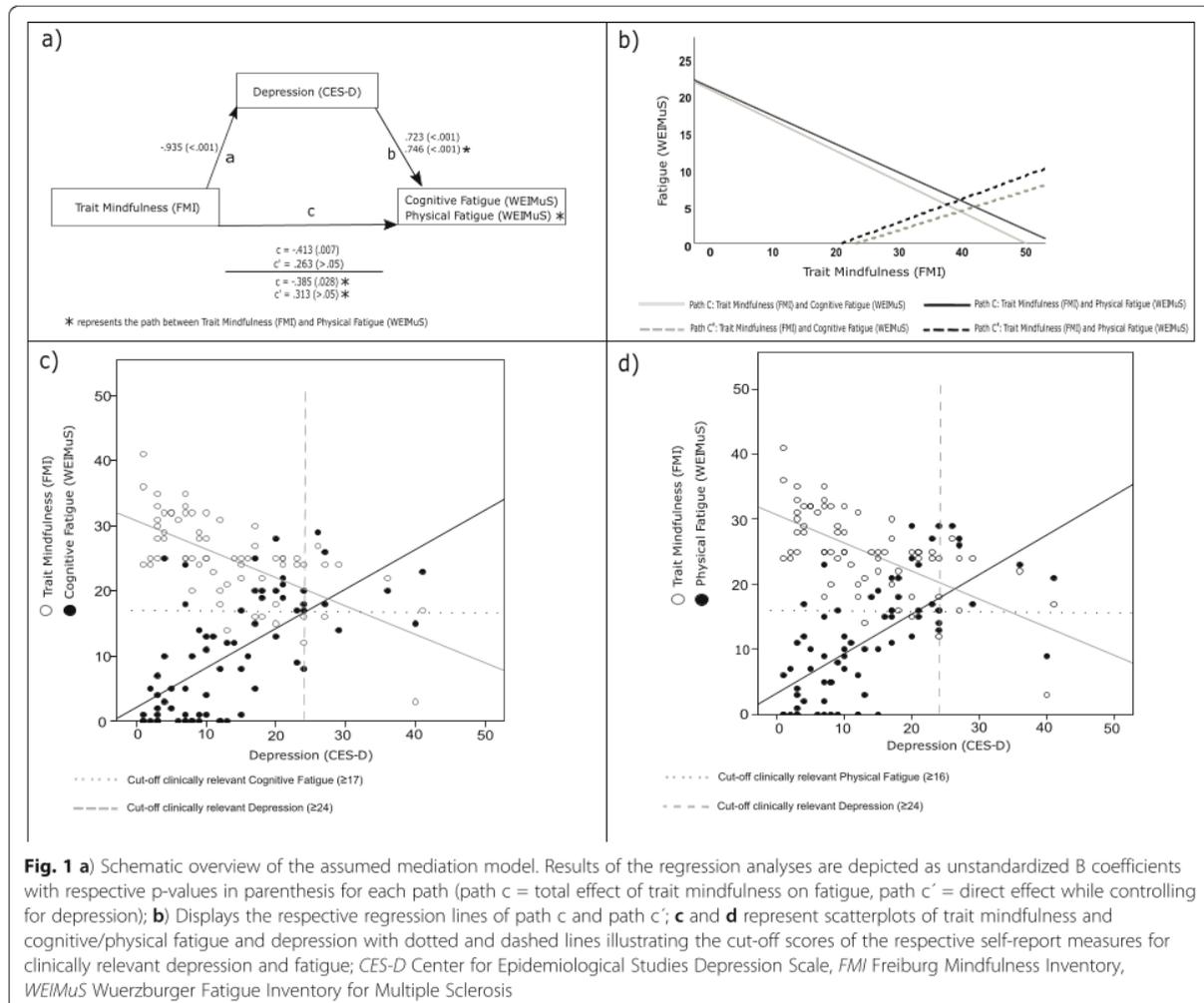


Table 2. Trait mindfulness showed a moderate negative correlation with depression and a weak correlation with physical and cognitive fatigue.

Figure 1 presents a conceptual outline and the main results of the mediation analyses: A significant *total effect* of trait mindfulness on cognitive fatigue was observed (unstandardized $B = -.413$, $p = .007$, Fig. 1a, path c). After depression was considered as a potential

Table 2 Correlations between trait mindfulness, depression, and fatigue

	Trait Mindfulness	Depression	Physical Fatigue
Trait Mindfulness	–		
Depression	–.637**	–	
Physical Fatigue	–.284*	.661**	–
Cognitive Fatigue	–.299*	.646**	.887**

**Correlation is significant at $p < .001$ (2-tailed)* Correlation is significant at $p < .05$ (2-tailed)

mediator in the model, trait mindfulness predicted depression (path a: $B = -.935$, $p < .001$, Fig. 1a) and depression predicted cognitive fatigue significantly ($B = .723$, $p < .001$, Fig. 1a, path b). However, the previously significant effect of mindfulness on cognitive fatigue was reduced and became insignificant (*direct effect*: $B = .263$, $p > .05$, Fig. 1a, path c'). The Sobel test [42] revealed that the indicated reduction was significant ($z = -4.652$, $p < .001$), which implies that depression functioned as a significant mediator of the relationship between mindfulness and cognitive fatigue. The same result emerged for the analysis by means of the PROCESS macro [43]; $ab = -.676$, 95% CI $[-.877, -.495]$. The same steps were performed for the relationship between trait mindfulness and physical fatigue (Fig.1a). Also in this case, both the Sobel test ($z = -4.856$, $p < .001$) and the analysis by means of the process macro ($ab = -.697$, 95% CI $[-.894, -.529]$) indicated that depression functioned as a significant mediator of the relationship between mindfulness

and fatigue. A graphic illustration of the results of both mediation analyses is provided in Fig.1b. To provide a more comprehensive overview of the results, in Fig.1c and Fig.1d, scatterplots of the relationship between trait mindfulness and depression and between depression and fatigue with the corresponding cut-off scores of the self-report measures are displayed.

Discussion

The purpose of the current study was to examine the relations between trait mindfulness, depression, and fatigue in PwMS. In particular, the rationale was that mindfulness as an adaptive trait may be negatively associated primarily with depression and less with fatigue. It was hypothesized that fatigue may be regarded as relatively robust, while depression in contrast, might be more susceptible to change by mindfulness.

In the current study, an exploratory analysis by means of descriptive intercorrelations revealed that trait mindfulness showed a moderate negative correlation with depression and a weak negative correlation with fatigue. In the subsequent mediation analyses, depression mediated the relation between trait mindfulness and fatigue. In particular, after depression was controlled the relationship between trait mindfulness and fatigue became insignificant (Fig. 1a, b). No differences between physical and cognitive fatigue concerning the results of the mediation analyses were evident.

The results of the current study are generally compatible with the hypothesis that trait mindfulness may alleviate suffering from fatigue by decreasing depressive symptoms. A possible interpretation of these findings might be that depression in MS is more influenced by psychosocial factors [29] such as maladaptive coping than fatigue. Transforming mindfulness from a state to a trait, due to repeated practice of mindfulness and its transfer into daily life, might contribute to a more functional and adaptive coping style [30]. This is in line with previous findings where a nonjudgmental attitude has been associated with less depressive rumination and depression itself [44, 45].

While the relation between trait mindfulness and depression has been scrutinized, the connection between depression and fatigue remains less clear. Mohr and colleagues [24], who reported that the reduction of fatigue is primarily associated with an improvement of depressive symptoms following treatment of depression, suggested two explanations for this result: First, it has been shown that individuals high in negative affect tend to complain more about physical symptoms than individuals, who are low in negative affect [46]. Therefore, it might be assumed that depressed PwMS show higher rates of self-reported fatigue than non-depressed patients. A second explanation may be that depression and

fatigue share common pathological mechanisms such as inflammatory processes in terms of higher cytokine levels in the central nervous system [25, 28]. It has been shown that treatment of depression may reduce cytokine levels in PwMS [47]. A reduction in depressive symptoms might therefore be accompanied by a decrease in fatigue.

Previous work focusing on the potential relevance of negative representations and beliefs about fatigue also indicates that beneficial changes in these parameters following cognitive behavioral therapy are associated with reduced fatigue symptoms [48]. As this pattern of results arose independent from changes in mood, it seems likely that the impact of depression on fatigue is not only mediated via changes in mood but also via changes in thought patterns. In sum, the findings of the current study confirm and complement the findings from previous studies and suggest that subjective suffering from fatigue may be strongly affected by symptoms of depression, including negative mood, as well as maladaptive and dysfunctional attitudes about fatigue.

A clear limitation of the current work is that it used a cross-sectional design and that the basic assumptions underlying the study rationale may be regarded as somewhat simplified. Fatigue is not just a direct consequence of MS-related physiological changes and depression not just due to psychosocial problems. Psychosocial factors are also relevant for fatigue and neurobiological processes play an important part in depression [28, 31, 48]. Yet, based on the concurrent literature, it seems appropriate to suggest that psychosocial factors play a more prominent role in the etiology of depression compared to fatigue in MS [25–27, 29].

Another limitation of the current study is that no measures of pain were included. Many PwMS suffer from pain, which has been closely associated with both fatigue [31] and depression [49]. It has even been suggested that pain, fatigue and depression represent a symptom cluster in PwMS and that treating one of these symptoms may affect the others [50, 51].

Finally, a considerable part of the current sample showed only mild symptoms of depression and fatigue. This might be related to the relatively low neurological impairment in the sample, which is represented by the low EDSS level and the fact that all patients had a diagnosis of RRMS. However, since mindfulness training has also been shown to be effective in patients with residual symptoms and clinically relevant depressive symptoms [52, 53], one might assume that the results can also be generalized to a patient population with more pronounced depressive symptoms.

Within the limitations outlined above, the findings of the current study are relevant for clinical studies in MS in which MBIs are applied. Several studies in this field

reported that MBIs are effective in relieving symptoms of fatigue [13–15, 23]. The current study provides complementary information in this context. The results suggest that mindfulness might be particularly relevant to counteract depression in MS which in turn can reduce fatigue. Hence, it may be suggested that the central target of MBIs should be the reduction of depressive symptoms and not of fatigue per se. Trait mindfulness might reduce depression which in turn might help to effectively cope with the psychological stress caused by fatigue.

For those PwMS who suffer predominantly from fatigue and not from depressive symptoms it remains to be examined, whether mindfulness can be beneficial. Previous work has shown that it is possible to identify this subgroup of patients [54]. Therefore, further research on the feasibility and effectiveness of treatment approaches for ameliorating fatigue in the absence of depressive symptoms is warranted. The role of pain as a potential factor in the constellation of trait mindfulness, depression and fatigue, as well as patients with other MS subtypes (SPMS and PPMS), should be considered in this context.

Informed consent

Prior to participation, written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Authors' contributions

PMK, SH and TS supervised the implementation of the study and supported drafting the manuscript. ToS analyzed the data and drafted the manuscript. RM recruited the participants and handed out the self-report measures. RM and PO were involved in designing the study. The author(s) read and approved the final manuscript.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, ToS.

Declarations

Ethics approval

This study was conducted in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki for Human Studies. Ethical approval for this study was obtained from the ethics committee of the Friedrich-Schiller-University Jena, Germany (2018–1221-BO).

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Author details

¹Department of Neurology, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth, Germany. ²Department of Psychology, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany. ³Department of Physiological Psychology, University of Bamberg, Bamberg, Germany.

Received: 23 October 2020 Accepted: 12 February 2021

Published online: 16 March 2021

References

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.
- Comber L, Galvin R, Coote S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. 2017;51:25–35.
- Keune PM, Cocks AJ, Young WR, Burschka JM, Hansen S, Hofstadt-van Oy U, et al. Dynamic walking features and improved walking performance in multiple sclerosis patients treated with fampridine (4-aminopyridine). *BMC Neurol*. 2015;15(1):171.
- Keune PM, Young WR, Paraskevopoulos IT, Hansen S, Muenssinger J, Oschmann P, et al. Measuring standing balance in multiple sclerosis: further progress towards an automatic and reliable method in clinical practice. *J Neurol Sci*. 2017;379:157–62.
- Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening tools in multiple sclerosis revisited: sensitivity and specificity of a short version of Rao's brief repeatable battery. *BMC Neurol*. 2015;15(1):246.
- Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening in multiple sclerosis: the five-point test as a substitute for the PASAT in measuring executive function. *Clin Neuropsychol*. 2017;31(1):179–92.
- Hansen S, Lautenbacher S. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Z Für Neuropsychol*. 2017;28(2):117–48.
- Keune PM, Hansen S, Sauder T, Jaruszowicz S, Kehm C, Keune J, et al. Frontal brain activity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: an exploration of EEG neurofeedback training. *NeuroImage Clin*. 2019;22:101716.
- Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(3):244–9.
- Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;372:331–41.
- Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(12):1338–43.
- Rudroff T, Kindred JH, Ketelhut NB. Fatigue in multiple sclerosis: misconceptions and future research directions. *Front Neurol*. 2016;7:122.
- Burschka JM, Keune PM, Oy UH, Oschmann P, Kuhn P. Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis: beneficial effects of tai chi on balance, coordination, fatigue and depression. *BMC Neurol*. 2014;14(1):165.
- Pagnini F, Cavallera C, Rovaris M, Mendozzi L, Molinari E, Phillips D, et al. Longitudinal associations between mindfulness and well-being in people with multiple sclerosis. *Int J Clin Health Psychol*. 2019;19(1):22–30.
- Simpson R, Simpson S, Ramparsad N, Lawrence M, Booth J, Mercer SW. Mindfulness-based interventions for mental well-being among people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):1051–8.
- Kabat-Zinn J. University of Massachusetts Medical Center/Worcester. Stress Reduction Clinic. Delta N Y: Full catastrophe living: using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness; 1990.
- Kiken LG, Garland EL, Bluth K, Palsson OS, Gaylord SA. From a state to a trait: trajectories of state mindfulness in meditation during intervention predict changes in trait mindfulness. *Personal Individ Differ*. 2015;81:41–6.
- Carmody J, Reed G, Kristeller J, Merriam P. Mindfulness, spirituality, and health-related symptoms. *J Psychosom Res*. 2008;64(4):393–403.
- Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(1):31–40.
- Keune PM, Bostanov V, Hautzinger M, Kotchoubey B. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), cognitive style, and the temporal dynamics of frontal EEG alpha asymmetry in recurrently depressed patients. *Biol Psychol*. 2011;88(2):243–52.
- Williams JMG, Russell I, Russell D. Mindfulness-based cognitive therapy: Further issues in current evidence and future research. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76(3):524.
- Teasdale JD, Segal ZV, Williams JMG, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(4):615–23.
- Ulrichsen KM, Kaufmann T, Dørum ES, Kolskär KK, Richard G, Alnæs D, et al. Clinical utility of mindfulness training in the treatment of fatigue after stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *Front Psychol*. 2016;7:912.
- Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med*. 2003;65(4):542–7.
- Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler J*. 2004;10(2):165–9.
- Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, Stefano ND, Lapierre Y, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004;61(2):201–7.

27. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain—a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014;5:264.
28. Feinstein A, Magalhaes S, Richard J-F, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):507–17.
29. Lynch SG, Kroencke DC, Denney DR. The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Mult Scler J.* 2001;7(6):411–6.
30. Senders A, Bourdette D, Hanes D, Yadav V, Shinto L. Perceived stress in multiple sclerosis: the potential role of mindfulness in health and well-being. *J Evid-Based Complement Altern Med.* 2014;19(2):104–11.
31. Trojan D, Arnold D, Collet J-P, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, et al. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Mult Scler J.* 2007;13(8):985–95.
32. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302.
33. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1(3):385–401.
34. Hautzinger M, Bailer M. Allgemeine Depressionsskala (ADS) [German version of the CES-D scale]. Weinheim: Beltz Test; 1993.
35. Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka KV, Rieckmann P. "Fatigue" bei Multipler Sklerose [Fatigue in Multiple Sclerosis]. *Nervenarzt.* 2006;77(2):165–74.
36. Pfiffner C, Henze T, Zettl U, Essner U, Flachenecker P. PND54 fatigue and quality-of-life in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany - results of the move 1 study. *Value Health.* 2012;15(7):A555.
37. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness—the Freiburg mindfulness inventory (FMI). *Personal Individ Differ.* 2006;40(8):1543–55.
38. Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol.* 1986;51(6):1173–82.
39. Zhao X, Lynch G Jr, John, Chen, Qimei. Reconsidering Baron and Kenny: myths and truths about mediation analysis. *J Consum Res.* 2010;37(2):197–206.
40. Memon MA, Cheah J, Ramayah T, Ting H, Chua F. Mediation analysis issues and recommendations. *Journal of Applied Structural Equation Modeling.* 2018;2(1):1–9.
41. Hayes AF, Rockwood NJ. Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: observations, recommendations, and implementation. *Behav Res Ther.* 2017;98:39–57.
42. Sobel ME. Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. *Sociol Methodol.* 1982;13:290–312.
43. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis. 2nd ed: a regression-based approach. Guilford Publications; 2017. p. 713.
44. Petrocchi N, Ottaviani C. Mindfulness facets distinctively predict depressive symptoms after two years: the mediating role of rumination. *Personal Individ Differ.* 2016;93:92–6.
45. Perestelo-Perez L, Barraca J, Peñate W, Rivero-Santana A, Alvarez-Perez Y. Mindfulness-based interventions for the treatment of depressive rumination: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Health Psychol UCHP.* 2017; 17(3):282–95.
46. Leventhal EA, Hansell S, Diefenbach M, Leventhal H, Glass DC. Negative affect and self-report of physical symptoms: two longitudinal studies of older adults. *Health Psychol.* 1996;15(3):193.
47. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2001;58(7):1081–6.
48. Knoop H, van Kessel K, Moss-Morris R. Which cognitions and behaviours mediate the positive effect of cognitive behavioural therapy on fatigue in patients with multiple sclerosis? *Psychol Med.* 2012;42(1):205–13.
49. Harrison AM, McCracken LM, Bogosian A, Moss-Morris R. Towards a better understanding of MS pain: a systematic review of potentially modifiable psychosocial factors. *J Psychosom Res.* 2015;78(1):12–24.
50. Workman CD, Kamholz J, Rudroff T. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of a multiple sclerosis symptom cluster. *Brain Stimul.* 2020;13(1):263–4.
51. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: how neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J.* 2020;12:1352458520972279.
52. Van Aalderen JR, Donders ART, Giommi F, Spinhoven P, Barendregt HP, Speckens AEM. The efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in recurrent depressed patients with and without a current depressive episode: a randomized controlled trial; 2012.
53. Geschwind N, Peeters F, Huibers M, van Os J, Wichers M. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in relation to prior history of depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2012;201(4):320–5.
54. Hanken K, Eling P, Klein J, Klaene E, Hildebrandt H. Different cortical underpinnings for fatigue and depression in MS? *Mult Scler Relat Disord.* 2016;6:81–6.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



3.2 Zweite empirisch-quantitative Arbeit

Mindfulness training during brief periods of hospitalization in multiple sclerosis (MS): beneficial alterations in fatigue and the mediating role of depression.

Sauder, T., Hansen, S., Bauswein, C., Müller, R., Jaruszowic, S., Keune, J., Schenk, T., Oschmann, P., & Keune, P. M. (2021). Mindfulness training during brief periods of hospitalization in multiple sclerosis (MS): beneficial alterations in fatigue and the mediating role of depression. *BMC neurology*, *21*(1), 390.
<https://doi.org/10.1186/s12883-021-02390-7>

RESEARCH

Open Access

Mindfulness training during brief periods of hospitalization in multiple sclerosis (MS): beneficial alterations in fatigue and the mediating role of depression



Torsten Sauder^{1,2}, Sascha Hansen^{1,3}, Carina Bauswein³, Roy Müller¹, Sonja Jaruszowicz^{1,3}, Jana Keune¹, Thomas Schenk², Patrick Oschmann¹ and Philipp M. Keune^{1,3*}

Abstract

Objectives: Persons with MS (PwMS) are frequently affected by fatigue and depression. Mindfulness-based interventions may reduce these symptoms in PwMS and consequently their application has been extended to various settings. Only few efforts have been made to explore effects of short-term mindfulness training during brief periods of hospitalization. In the current study, the feasibility and potential effects of short-term mindfulness training on depression, fatigue, rumination and cognition were explored in PwMS in an acute-care hospital setting. Based on previous work, it was further examined whether the relation between trait mindfulness and fatigue prior to and following the intervention was mediated by depression and whether a mediation effect was also observable throughout the intervention.

Methods: A short-term mindfulness training protocol was developed, tailored to the requirements of the acute-care setting. Subsequently, 30 PwMS were recruited sequentially and received mindfulness training during the routine clinical process (median duration in hospital: eight days, number of sessions: four). Participants completed relevant self-report measures (depression, fatigue, rumination) and a neuropsychological assessment before and after training.

Results: Participants reported significantly increased trait mindfulness and decreased depression and fatigue following the intervention. Respective change scores were highly correlated so that increased trait mindfulness was associated with decreased symptoms. In the rumination domain, patients reported a tendency for an increased adaptive ability to engage in distractive behavior during arising negative mood. Other measures of trait rumination and cognition remained relatively stable. Results of the mediation analyses indicated that depression mediated the negative relationship between trait mindfulness and fatigue symptoms at pre and post assessments. With regards to the change scores, an association between mindfulness and cognitive fatigue ceased to be significant when depression was controlled, albeit in this case, the mediation effect did not reach significance.

* Correspondence: pmkeune@gmail.com

¹Department of Neurology, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth, Germany

³Department of Physiological Psychology, Otto-Friedrich-University of Bamberg, Bamberg, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **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/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Conclusion: Results of the current study indicate that short-term mindfulness training during brief periods of hospitalization may be beneficial for PwMS. They further complement previous work by identifying depression as a potential mediator of the antagonistic relationship between mindfulness and fatigue. Based on the current exploratory study, future trials are warranted to address this mechanism of mindfulness training in more detail.

Keywords: Multiple sclerosis, Mindfulness, Depression, Fatigue, Rumination, Acute-care hospital

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory neurological disease in which an autoimmune response leads to demyelination and axonal degeneration in the central nervous system. Depending on the localization of inflammatory lesions, persons with MS (PwMS) may experience various symptoms, including cognitive deficits, sensory and motor dysfunction [1–9]. Additionally, PwMS are frequently affected by depressive symptoms and fatigue. Fatigue has been described as “a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual or desired activity” [10]. Prevalence rates of approximately 30% for depression [11] and at least 75% for fatigue have been reported [12]. Cognitive impairments, on the other hand, occur in 40–60% of the cases [13].

In PwMS fatigue, depression and cognitive deficits are known to be strongly associated with each other [14] and adversely affect quality of life [15]. For this reason, economic and accessible treatment approaches that effectively address these symptoms are required. Mindfulness-based interventions (MBIs) represent a promising approach, with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR [16] and Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT [17]) as the most prominent ones. The general goal of mindfulness trainings is to cultivate an open and non-judgmental attitude [16] that is known to be helpful in dealing with depression, rumination and fatigue [18–22]. In a recent systematic review, MBIs were shown to be superior in efficacy over specific active comparison conditions [23], i.e., conditions containing specific therapeutic mechanisms such as intensive short-term dynamic psychotherapy [24] and of similar effectiveness as evidence-based treatments in a range of psychiatric disorders (e.g., depression, anxiety, schizophrenia, eating disorders [23]).

In this context, several studies investigated the effectiveness of MBIs in PwMS [18, 25–29]. As reported in a recent meta-analysis by Simpson et al. [28], MBIs were moderately effective in reducing depression, anxiety and psychological distress. Additionally, it has been suggested that a reduction in fatigue following MBIs may be enduring and observable even several months after the intervention [25]. With regard to potential effects of MBIs on cognitive symptoms in PwMS [30, 31], the extant literature provides preliminary support that MBIs

may improve cognitive abilities, albeit further methodologically robust studies appear necessary to address this issue in more detail [30]. Over the course of time, MBIs and their positive effects on depression and fatigue received considerable attention, which led to an extension of their application in PwMS. In this context, telemedicine interventions by means of an online meditation program [32, 33] and Tai Chi training combining physical exercise and mindfulness training, have been implemented [19]. These adapted mindfulness-based interventions also yielded improved symptoms of depression in PwMS.

Recently, it has been suggested that the treatment mechanisms of MBIs in PwMS ought to be examined by obtaining information about the complex interrelations of commonly examined primary outcome variables (e.g., depression, fatigue, trait mindfulness) in context of mediation analyses [34, 35]. It has been suggested that a reduction of fatigue through mindfulness training might be primarily attributable to a reduction of depressive symptoms [35]. In the latter study by Sauder et al. [35], the negative association between trait mindfulness and fatigue was shown to be mediated by depression. However, it should be noted that these results emerged in context of the limitations of a cross-sectional design focusing on persons with relapsing remitting MS (RRMS). RRMS has been shown to be associated with lower symptoms of fatigue, attributable to a lower disability status [36], compared to primary progressive MS (PPMS) and secondary progressive MS (SPMS). Moreover, it is conceivable that results previously obtained in a cross-sectional study do not necessarily generalize to an interventional study design. Therefore, it remains to be explored if these previous findings can be replicated and extended to an interventional study design including various MS subtypes.

To the best of our knowledge, to date no attempts have been made to adapt mindfulness training to an acute-care hospital setting with relatively brief periods of hospitalization. Most PwMS visit the neurological acute-care on a regular basis for monitoring purposes, treatment optimization and treatment with immune-suppressive corticosteroids. Short-term mindfulness training during these brief periods of hospitalization may represent an effective complementary therapy that might improve symptoms of depression, fatigue and cognitive symptoms.

Based on the reasoning outlined above, the current study had two purposes: First, the primary goal of the current work was to explore the feasibility and potential beneficial effect of short-term mindfulness training on depressive symptoms, fatigue, rumination, and cognition in PwMS in an acute-care hospital setting. To address this issue, a protocol for a short-term mindfulness intervention was developed and administered to participants during the routine clinical process. Since, to the best of our knowledge, the current study is the first in which such a short-term mindfulness training was implemented in an acute care hospital setting in PwMS and was exploratory in nature, no previous information on the validity and reliability of this short-term protocol was available upon study initiation. However, it should be noted that training sessions were particularly based on established work by Segal et al. [17], see Table 1 for details. At pre and post treatment assessments, depressive symptoms, fatigue, rumination, cognitive status, as well as trait mindfulness were examined. It was assumed that participation in the training would be associated with increased trait mindfulness. Further, it was expected that even in context of such a short-term treatment, depressive symptoms, fatigue, and rumination would be improved. Based on the assumption that a potential beneficial effect of the training would result in consistent alterations in these parameters, it was expected that increased trait mindfulness would be associated with decreased depression, fatigue, rumination and improved cognitive functioning following the intervention.

The second goal of the current work was to explore whether depression may indeed function as a mediator of the negative relationship between trait mindfulness and fatigue, building on previous results reported by

Sauder et al. [35]. To this end, it was tested whether the cross-sectional results previously reported by Sauder et al. [35] could be replicated at pre- and post-treatment assessments, respectively, as well as for alterations that occurred across assessment points. A successful replication of these previous findings may provide further information on the working mechanisms of mindfulness training in reducing fatigue symptoms. As previously suggested, this finding may also have important clinical implications. According to Sauder et al. [35], fatigue might be regarded as disease-immanent, with a relatively close relation to inflammatory activity in PwMS [37, 38]. Depression on the other hand may additionally be attributable to adaptation difficulties that arise when dealing with the psychosocial consequences of MS. Based on this reasoning, depressive symptoms may be prone to be positively affected by psychotherapeutic interventions such as mindfulness training, whereas particularly disease-immanent default fatigue symptoms ought to be embraced with an accepting attitude during mindfulness training.

Methods

Participants and procedure

The current study was approved by the ethics committee of the University of Bamberg, Germany. Participants were recruited sequentially in the Department of Neurology, Klinikum Bayreuth GmbH, Germany, during the routine clinical process. Patients were admitted to the hospital for monitoring purposes, treatment optimization and treatment with immune-suppressive corticosteroids. In this context, the routine process involves staging, assessment of clinical parameters such as ambulation and cognition, as well as a critical evaluation of medication efficacy and functional therapies. Patients

Table 1 Description of mindfulness training sessions

Session	Description
1 Introduction	Presentation of the concept of mindfulness. Introduction of breathing exercise. Breathing exercises were used throughout the following sessions.
2 Bodily sensations	The body scan was performed. Participants were instructed to move their attentional focus through their body while retaining a mindful attitude.
3 Thoughts	In context of a breathing exercise, participants were encouraged to pay attention to upcoming thoughts without getting engaged in their content. Metaphors were introduced, e.g. imagining being on a beach and writing letters in the sand, that would be washed away by water afterwards. Participants were encouraged to adopt a neutral observing perspective, to step back from their current stream of thoughts and to experience that thoughts can be handled like neutral objects.
4 Emotions	The concept of radical acceptance of feelings was presented. The goal was to shape a mindful observant attitude to experience one's own emotion irrespective of its consequences. Participants were invited to close their eyes and observe the thoughts and feelings in the present moment while retaining a mindful attitude.
5 Optional session	The first optional session covered the topic of <i>self-care and self-compassion</i> . Participants were encouraged to apply a mindful attitude of non-judgmental, curious, and gentle observation, acceptance and compassion to themselves and their needs.
6 Optional session	Applicability of mindfulness to daily activities, e.g. mindful eating, or brushing teeth mindfully. In the last session, participants could also pick exercises from their favorite session, from which they subjectively benefitted the most.

Note. The training consisted of four basic sessions (sessions 1–4) and two optional sessions (sessions 5–6). It was anticipated that during their relatively short stay in the acute-care hospital, the majority of patients would be able to participate in at least four mindfulness training sessions. As the duration in the hospital was known to vary considerably across patients, two optional sessions were offered for patients with a longer stay in the hospital

who reported symptoms of fatigue or depression during the routine exploration of the psychopathological status were offered to participate in the study. Additionally, the following inclusion criteria were applied: A confirmed diagnosis of MS based on revised McDonald criteria [39], a stay in the hospital of at least five days and an age of at least 18 years. All participants provided written informed consent before study entry. In sum, 34 patients were recruited.

An overview of the study procedure, respective assessment points (T_0 = pre-treatment assessment, T_1 = post-treatment assessment) and mindfulness sessions, including brief information about the content of the training exercises is provided in Fig. 1 (see also: Table 1 and section *mindfulness training*).

Self-report measures

Depressive symptoms were assessed with the German version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D [40, 41]). The CES-D examines depressive symptoms in the last week and contains 20 items, ranked on a scale from zero to three. A sum score (0–60), whereby a higher score reflects higher depressive symptoms, is derived. The German version of the CES-D provides a cut-off score of ≥ 24 as an indication of a clinically relevant depressive syndrome.

To assess the level of subjective fatigue symptoms, in line with previous work [35], the Wuerzburger Fatigue Inventory for Multiple Sclerosis (WEIMuS [42]) was administered. The WEIMuS contains 17 items, ranked on a scale from zero to four, yielding sum scores for its two subscales physical fatigue (range: 0–36) and cognitive fatigue symptoms (range: 0–32), as well as for general fatigue symptoms (0–68). Higher scores reflect higher subjective fatigue. Cut-off scores for clinically relevant physical (≥ 16), cognitive (≥ 17) and general fatigue (≥ 32) were implemented in line with previous work [35, 43]. The WEIMuS was previously reported to show high

convergent validity with other measures of fatigue, particularly physical fatigue, as objectified in standardized walking tasks [44]. Moreover, it has been shown to be sensitive to alterations in fatigue induced by means of combined mindfulness and physical training exercises, as incorporated in Tai Chi training [19]. As such, it may be assumed to provide valid information on fatigue in intervention studies in PwMS.

The German short version of the Response Styles Questionnaire (RSQ [45]), based on the Response Styles Theory (RST [46, 47]), assesses rumination and distraction tendencies during negative mood. The RST postulates that rumination, i.e., excessive recurrent thinking about symptoms and negative self-aspects, yields an amplification of depressive symptoms, whereas distraction from ruminative behavior may lead to a reduction of depressive symptoms [47]. In this context, the RSQ comprises a total of 23 items across the three subscales of symptom-focused rumination (RSQ-SYM, eight items), self-focused rumination (RSQ-SELF, seven items) and distraction tendencies (RSQ-DIS, eight items). Items are rated on a scale from 1 to 4, respectively. Individuals with a high score on the subscale RSQ-SYM tend to ruminate about the causes and consequences of depressive symptoms, while those with a high score on RSQ-SELF ruminate about negative self-aspects. Individuals with a high score on RSQ-DIS on the other hand tend to distract themselves in a way of behaving and thinking, shifting their attention to other aspects of life. Hence, in this context higher distraction tendencies are to be regarded as beneficial. Sum scores were obtained for the subscales (ranges: RSQ-SYM, 1–32; RSQ-SELF, 1–28; RSQ-DIS, 1–32). The RSQ does not involve specific clinical cut-offs. However, the authors provide norm-values from a healthy comparison group and corresponding percentile ranks, that could be considered in the analysis (see section: statistical analysis for details). To be able to evaluate the clinical relevance of anticipated shifts in

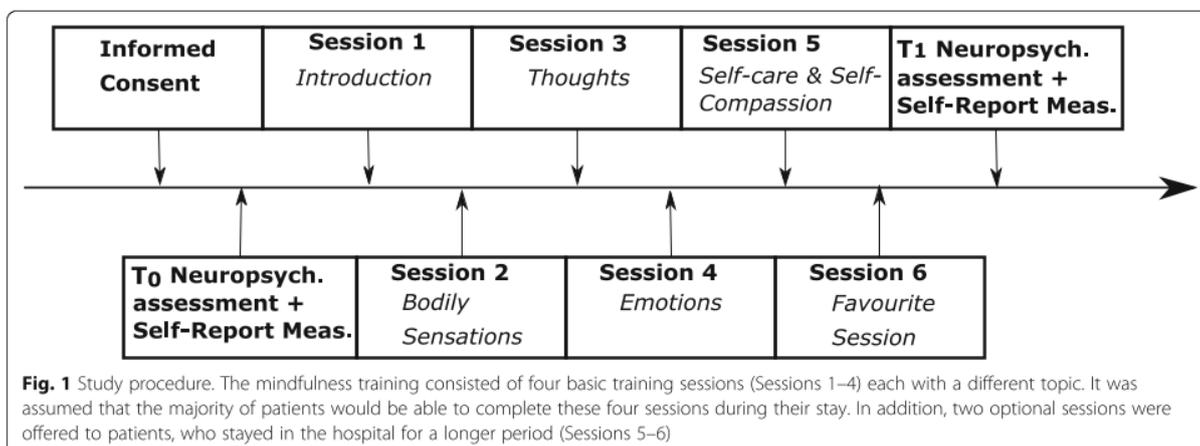


Fig. 1 Study procedure. The mindfulness training consisted of four basic training sessions (Sessions 1–4) each with a different topic. It was assumed that the majority of patients would be able to complete these four sessions during their stay. In addition, two optional sessions were offered to patients, who stayed in the hospital for a longer period (Sessions 5–6)

rumination from pre- to post-treatment assessments, individual scores reflecting a percentile rank > 80 (z -score = 0.84) relative to the norm values of the healthy comparison group were considered as suggesting elevated rumination of potential clinical relevance.

To measure the level of trait mindfulness, the German version of the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI [48]) was implemented. The FMI contains 14 items, ranked on a scale from one to four yielding a sum score (0–56), with a higher score indicating a higher level of trait mindfulness. The items reflect the basic components of trait mindfulness, i.e., presence and acceptance.

Neuropsychological assessment

The Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT [49]) was administered to assess information processing speed and attention. The SDMT is a common neuropsychological test for PwMS and recognized for its high sensitivity and specificity in detecting MS-related cognitive deficits [3, 50]. Participants were instructed to verbally pair as many symbols and digits as possible based on a fixed pattern within a time limit of 90 s.

To measure attention, the standardized and computerized Test of Attention Performance (TAP [8, 51]) with the subtest *Alertness* was performed. Participants were instructed to press a button as quickly as possible whenever a white cross in the center of a black screen appeared (intrinsic alertness). In a second condition, a probe warning tone preceded the appearance of the cross (phasic alertness). For the analyses, the median response times for intrinsic and phasic alertness were obtained.

Mindfulness training

Sessions took approximately 45 min and took place in an individual setting. The training was administered by two psychologists, who administered mindfulness training on a regular basis in the clinical routine. An individual therapeutic setting was chosen over group therapy in context of the acute care hospital setting. Because of the high frequency of medical examinations during the medical monitoring and treatment process, it proved difficult to schedule a fixed time point for a group therapy. Routine treatment hence interfered with the simultaneous participation of a high number of patients at a regular time during the day.

The training was based on the MBCT manual by Segal et al. [17]. It was adjusted and shortened to four standard sessions and two optional sessions to account for the short amount of time available. Two optional sessions were implemented since the time spent in the hospital varied across patients. Participants who stayed longer than one week had the possibility to complete two optional sessions. After each session, participants were

encouraged to engage in mindfulness practice during activities of everyday life. To this end, participants received handouts to write down what kind of practice was performed and how they experienced it. A short description of the sessions is depicted in Table 1 and Fig. 1.

Statistical analyses

Pre- to post treatment alterations

To gain information about potential beneficial effects of mindfulness training, in a first step, multivariate repeated measures analyses of variance (MANOVA) were implemented as omnibus tests for two domains of variables. All models included the within-subjects factor TIME with two levels (pre vs. post therapy). In the first domain, the MANOVA included the self-report data, i.e., mindfulness, depression, general fatigue, cognitive fatigue, physical fatigue, self-focused rumination, symptom-focused rumination and distraction tendencies. In the second domain, the MANOVA included parameters of the cognitive tests, i.e., information processing speed (SDMT), and response times on the TAP tasks (tonic and phasic alertness). MANOVA were followed up by respective pre-post comparisons for each parameter, implemented by paired-samples t -tests. A Bonferroni correction was applied, that yielded a significance threshold of $p = .0125$ (i.e., $p = .05/4$; mindfulness, depression, fatigue, rumination) in the domain of the self-report measures. In the correction procedure, the number of domains was considered, as in the two measures that involved subscales, i.e., fatigue and rumination, the respective subscales showed highly significant intercorrelations (range of $r = .47$ – $.93$). By the same rationale, a significance threshold of $p = .025$ was set in the cognitive domain (i.e., $p = .05/2$; SDMT score and response times on TAP alertness and TAP phasic alertness tasks, correlation between TAP alertness and phasic alertness $r = .83$). Hence, despite the exploratory nature of the current study, a conservative correction procedure was applied.

In order to provide further information on the clinical relevance of the anticipated alterations, for measures of fatigue and depression, the proportion of patients with scores above/below the respective clinical thresholds published in the original manuals was derived for pre- and post-treatment assessments. As noted above (section: self-report measures), the original manual of the rumination measure (RSQ), does not provide clinical cut-offs. However, individual percentile ranks relative to norm-values from healthy controls, as provided by the authors, were considered to be able to evaluate the clinical relevance of anticipated shifts in rumination from pre- to post-treatment assessments. To this end, an individual score reflecting a percentile rank > 80 (z -score = 0.84) relative to the healthy norm values was set as a threshold and respective proportions of patients above/

below this percentile rank were derived for pre- and post-treatment assessments. Strictly speaking, a percentile rank > 84 , reflecting a z-score of $z = 1.036$, indicative of an individual value exceeding one standard deviation of the norm values might be argued to be more specific. However, as the authors of the RSQ provide percentile ranks only in steps of 10, a rank of > 80 was chosen.

Consistency of alterations

In order to gain information about the consistency of the anticipated alterations, change scores were computed for each parameter, for which a significant shift from pre training (T_0) to post training assessments (T_1) was observable (e.g., $\text{mindfulness}_{T_1} - \text{mindfulness}_{T_0}$). In a descriptive analysis, the derived change scores were subsequently correlated by means of Pearson correlations to estimate the portion of congruent variance across assessment points.

Mediation analyses

It was tested whether trait mindfulness was negatively associated with cognitive and physical fatigue and whether the respective association was mediated by depression. To test if results reported by Sauder et al. [35] could be replicated in the current sample on a trait level, the indicated mediation analysis was implemented for self-report data obtained prior to the training and for data obtained following the training, separately for physical and cognitive fatigue, respectively. The same analysis was then implemented for the derived change scores. Respective mediation analyses were implemented by means of the PROCESS macro (version 3.5) by Hayes [52] using SPSS (version 27). With the PROCESS macro, regression coefficients and bootstrap confidence intervals of total, direct and indirect effects may be calculated. Originally, Baron and Kenny [53] outlined four steps required for mediation (for details see: [53] and

[35]). More recently, it has been argued that not all four prerequisites have to be fulfilled and that the basic requirement of a mediation is met, if the indirect effect ab is significant [54, 55]. In the current work, this involved the path between mindfulness and depression (path a) and the path between depression and fatigue (path b). Therefore, for each mediation model, analyses focused on testing the significance of the indirect effect ab . In the analyses, bootstrapping with 5000 iterations to estimate the indirect effect was applied. A schematic outline of the assumed mediation model is depicted in Fig. 2.

Results

Datasets included in the final analyses

Out of the 34 participants who were recruited, four were excluded from the final analyses, as two were discharged from the hospital earlier than expected and two were not available at the appointed times due to other unforeseen medical examinations. Hence, for the final analyses, datasets of 30 participants remained for self-report measures of mindfulness, depression and fatigue. With respect to rumination, 29 datasets were available, since one participant did not complete the entire self-report measure at the first assessment. Because of time restrictions during their stay, two further participants did not complete the neuropsychological assessment. Clinical and demographic descriptive information as well as the number of sessions in which patients participated are provided in Table 2. The median duration that patients spent in the hospital was eight days with a median of four mindfulness training sessions during their stay. Three participants completed only three of the four basic sessions due to unforeseen medical examinations. Two patients with relatively longer stays in the hospital were exceptionally granted the possibility to participate in a total of eight and nine training sessions, respectively, in which case the “favorite session” was implemented on

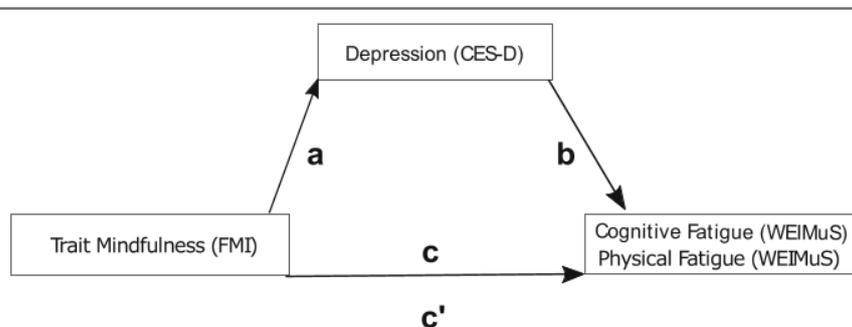


Fig. 2 Schematic outline of the assumed mediation model; path a = regression analysis with depression used as criterion variable and trait mindfulness as predictor, path b = regression analysis with fatigue (i.e., cognitive, physical) as criterion variable and trait mindfulness and depression as predictors; path c = total effect of the model with trait mindfulness as predictor and fatigue (i.e., cognitive, physical) as criterion variable; c' = direct effect (effect of trait mindfulness on fatigue, i.e., cognitive, physical, while controlling for depression); the product of path a and b is defined as the indirect effect ab

Table 2 Sample description

Demographic data	Statistic
N (male/female)	13/17
Age (<i>M</i> , <i>SD</i>)	53.3, 13.17
Clinical characteristics	
MS type (N: RRMS, SPMS, PPMS)	11, 18, 1
Treatment (N: current corticosteroid: yes/no)	23/7
Disability level (EDSS: median, range)	5.25, 2–8.5
Current relapse (N: yes/no)	4/26
Depression (N: yes/no)*	8/22
Cognitive Fatigue (N: yes/no)*	16/14
Physical Fatigue (N: yes/no)*	21/9
Days spent in hospital: median (range)	8 (4–21)
Mindfulness intervention	
Sessions completed: median (range)	4 (3–9)
Optional sessions completed: N (yes/no)	11/19

EDSS = Expanded Disability Status Scale; *M* = mean; PPMS = primary progressive MS; RRMS = relapsing remitting MS; *SD* = standard deviation; SPMS = secondary progressive MS; *presence of clinically relevant depressive symptoms and fatigue based on respective cut-off scores of the CES-D and WEIMuS, see self-report measures for details

the respective additional occasions. In these two cases, training sessions were extended beyond the two optional sessions after a thorough ethical evaluation of their wish to continue practicing due to perceived benefits. As the current study was in essence exploratory in nature, the tradeoff between a rigidity of the study design on the one hand and the possibility to support patients with desired therapy on the other hand, was regarded as in favor of patients' needs in these two exceptional cases. All cases were included in the primary MANOVA and follow-up analysis, however datasets of the two participants whose training exceeded six sessions (four basic,

two optional) were removed in a secondary analysis, to rule out the possibility that the extra training may have confounded the results.

Pre- to post-treatment alterations: self-report measures

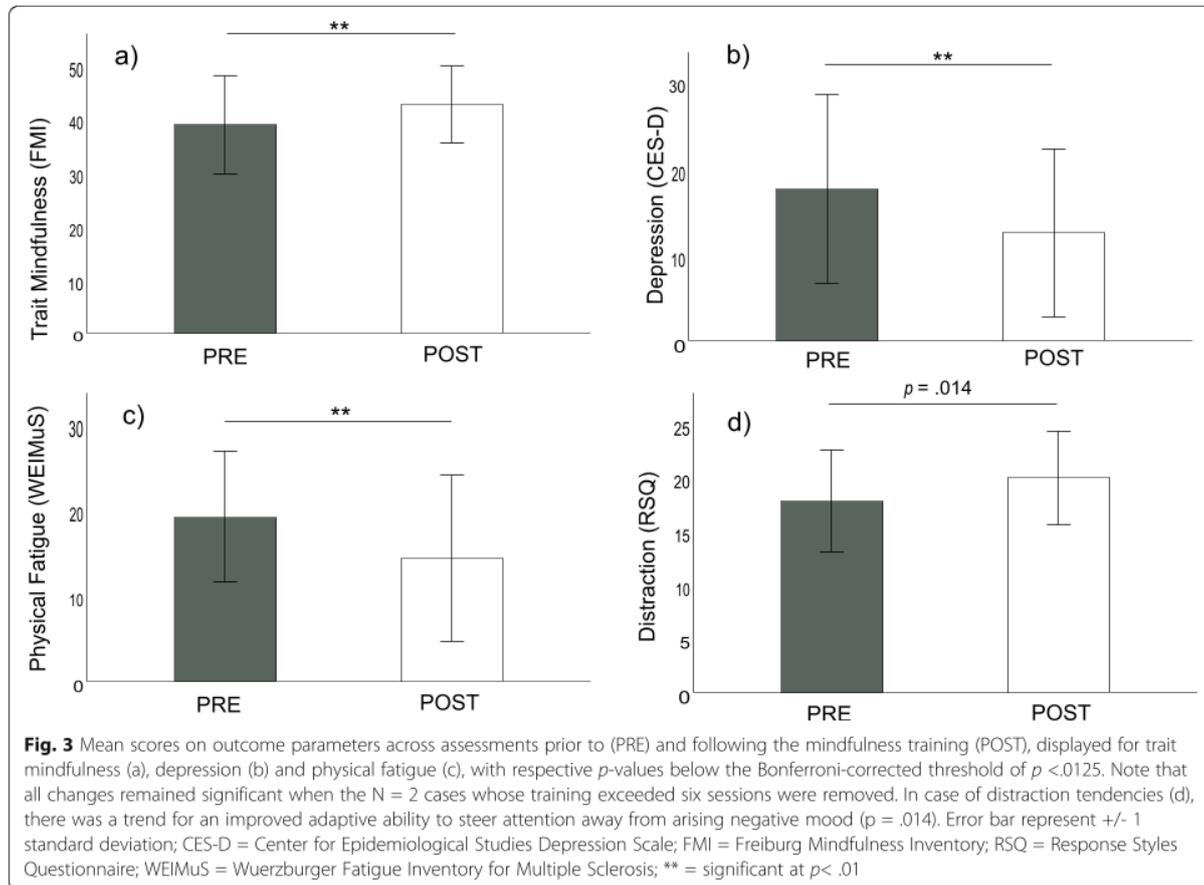
The omnibus MANOVA yielded a significant main effect of TIME $F(7, 22) = 2.797, p = .028, \eta_p^2 = .516$. Results of the follow-up paired-samples *t*-tests are reported in Table 3 and displayed graphically in Fig. 3. As displayed, a significant increase in trait mindfulness was observed, as well as a significant decrease in depressive symptoms. Moreover, general fatigue and physical fatigue were significantly decreased following the training. When the datasets of the two participants whose training exceeded six sessions were removed, alterations in all indicated parameters remained significant, with respective *p*-values remaining below the Bonferroni-corrected significance threshold. Overall, the indicated alterations were characterized by moderate effect-sizes (range of Cohen' *d* = 0.50–0.73).

With regards to the clinical relevance of the observed alterations in fatigue, prior to the intervention, 60% ($N = 18$) of the participants scored above the clinical threshold of general fatigue. Following the intervention, this rate was reduced to 43% ($N = 13$). A corresponding pattern was observed for both physical fatigue (pre: 70%, $N = 21$; post: 53%, $N = 16$) and cognitive fatigue (pre: 53%, $N = 16$; post: 33%, $N = 10$). Across fatigue scales, the proportion of patients whose symptoms improved from a clinically relevant manifestation to a subclinical level hence ranged from 17 to 20%. A similar pattern was observed for depression, where a 10% decrease of patients who displayed clinically relevant depressive symptoms was observable (pre: 27%, $N = 8$; post: 17%, $N = 5$).

Table 3 Pre- to post-treatment changes on self-report measures

	pre		post		sig.	effect size
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Mindfulness (FMI)	38.68	9.12	42.47	7.10	.003	0.50
Depression (CES-D)	17.55	10.94	12.50	9.66	.002	0.54
General Fatigue (WEIMuS)	33.27	14.42	26.03	18.62	.006	0.58
Physical Fatigue (WEIMuS)	19.07	7.52	14.27	9.67	.001	0.73
Cognitive Fatigue (WEIMuS)	14.20	8.19	11.93	9.62	.070	0.31
Self-focused rumination (RSQ)	13.02	4.65	12.28	3.38	.206	0.14
Symptom-focused rumination (RSQ)	16.90	5.29	15.86	5.01	.149	0.19
Distraction (RSQ)	17.72	4.71	19.90	4.29	.014	0.41

Note. Pre- to post-treatment alterations examined by means of paired-samples *t*-tests. *p*-values below the Bonferroni-corrected threshold of $p = .0125$, i.e., corrected for each self-report domain (mindfulness, depression, fatigue, rumination), displayed in bold (one-tailed). Mean values in general fatigue and physical fatigue were above respective clinical cut-offs (≥ 32 and ≥ 16) at pre-treatment assessments and below cut-offs at post-treatment assessments. See results section for a detailed description of the proportion of patients who shifted from clinically elevated to sub-clinical levels. A trend for an improved adaptive ability to engage in distractive behavior when confronted with negative mood was observed post-treatment. CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale; *d* = Cohen's *d* for repeated measures; FMI = Freiburg Mindfulness Inventory, *M* = Mean, RSQ = Response Styles Questionnaire, *SD* = Standard Deviation, WEIMuS = Wuerzburger Fatigue Inventory for Multiple Sclerosis



There also was a marginally significant increase in distraction tendencies characterized by a small to medium-sized effect ($d = 0.41$, Table 3). This suggests that following the training, patients tended to perceive an improved ability to steer their attention away from negative mood. Symptom-focused and self-focused rumination remained relatively stable. Exploratory analyses revealed that prior to the intervention, 24% ($N = 7$) patients showed clinically elevated symptom-focused rumination, with a minor reduction to 20% ($N = 6$) following the mindfulness training. The same pattern was observed for self-focused rumination (pre: 14%, $N = 4$; post: 7%, $N = 2$) and a corresponding reversed pattern for adaptive distraction tendencies (pre: 10%, $N = 3$; post: 14%, $N = 4$).

Cognitive measures

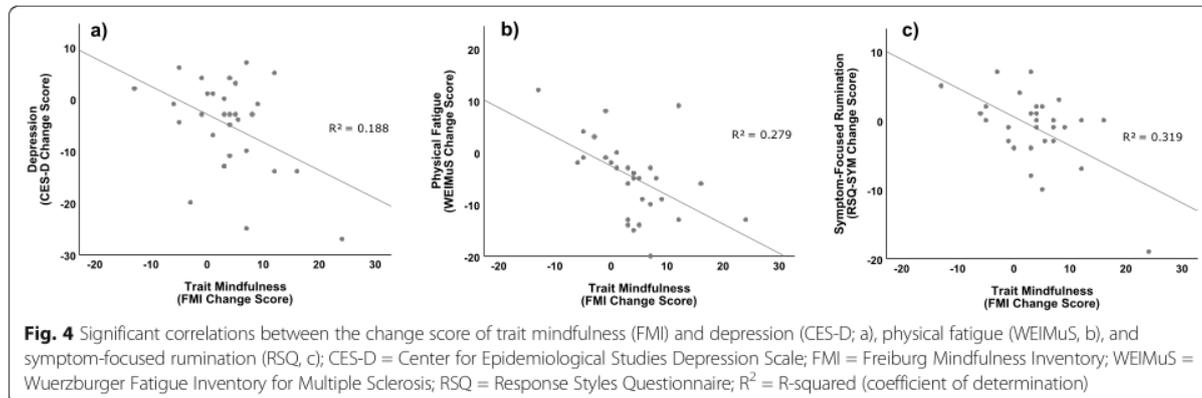
In case of the cognitive measures, the MANOVA did not show a significant main effect of TIME $F(3, 25) = 0.240$, $p = .867$, $\eta_p^2 = .028$. Paired-samples t -tests were insignificant for each variable, i.e., SDMT, TAP alertness and TAP phasic alertness (all p -values $> .05$).

Descriptive inter-correlations of change scores across assessments

Significant negative correlations between change scores of mindfulness and depression, $r(30) = -.434$, $p = .017$ (Fig. 4a), and between mindfulness and physical fatigue were observed, $r(30) = -.528$, $p = .003$ (Fig. 4b), indicating that an increase in mindfulness was associated with decreased symptoms. Exploratory analyses revealed that mindfulness was not associated with distraction tendencies $r(30) = .227$, $p = .237$. Further exploratory analyses considering the remaining rumination subscales revealed that an increase in mindfulness was associated with a decrease in symptom-focused rumination $r(30) = -.565$, $p = .001$ (Fig. 4c), but not with changes in self-focused rumination $r(30) = -.125$, $p = .518$.

Mediation analyses

T_0 . As displayed in Fig. 5a, in the cross-sectional mediation analysis that focused on self-report measures obtained prior to the intervention (T_0), a significant total effect of trait mindfulness on cognitive fatigue was observed (unstandardized $B = -.442$, $p = .006$). When depression was entered as a potential mediator, trait



mindfulness predicted depression ($B = -.830$, $p < .001$), depression in turn predicted cognitive fatigue ($B = .525$, $p = .001$) and the previously significant effect of trait mindfulness on cognitive fatigue became insignificant ($B = -.006$, $p > .05$). In this context, the association between trait mindfulness and cognitive fatigue was significantly mediated by depression, indirect effect $ab = -.436$, 95% Confidence Interval (CI) $[-.738, -.226]$. As depicted in Fig. 5a, the same analysis was also implemented for physical fatigue. In this case, the relationship between trait mindfulness and physical fatigue was also significantly mediated by depression, indirect effect $ab = -.314$, 95% CI $[-.638, -.101]$.

T_1 . In the second cross-sectional mediation analysis that focused on self-report measures obtained following the intervention (T_1), the same analysis was implemented (see Fig. 5b for details). Also in this case, depression functioned as a significant mediator of the relationship between trait mindfulness and cognitive fatigue ($ab = -.579$, 95% CI $[-1.032, -.246]$) as well as of the relationship between trait mindfulness and physical fatigue ($ab = -.534$, 95% CI $[-1.015, -.229]$). Scatterplots illustrating the association between depression on the one hand, as well as mindfulness and fatigue on the other hand at T_0 and T_1 are also depicted in Fig. 6.

Change scores T_1-T_0 . As depicted in Fig. 5c, in case of the change scores obtained across pre and post assessments, a significant total effect of trait mindfulness on fatigue was observed (total effect on cognitive fatigue: $B = -.509$, $p = .016$; physical fatigue: $B = -.563$, $p = .003$). When depression was controlled, respective coefficients reflecting the direct effect of mindfulness on fatigue ceased to be significant for cognitive fatigue, albeit this was not the case for physical fatigue. The mediating (indirect) effect of depression did not reach significance, respectively (cognitive fatigue, $ab = -.185$, 95% CI $[-.519, .036]$; physical fatigue: $ab = -.071$, 95% CI $[-.325, .111]$).

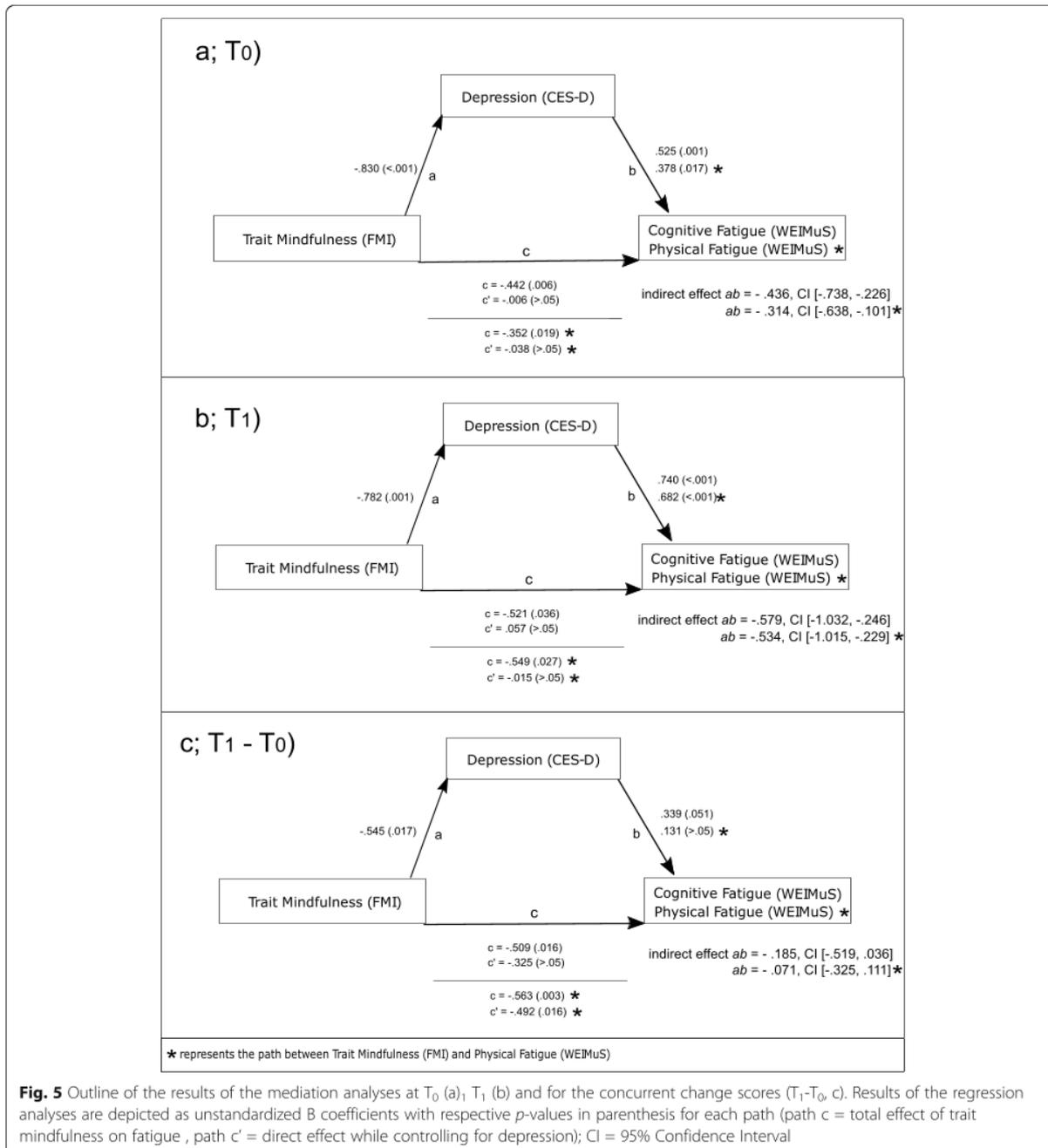
Discussion

The primary goal of the current study was to explore the feasibility and potential beneficial effects of short-term mindfulness training on psychological symptoms (fatigue, rumination, depression) and cognitive functioning in PwMS during a brief period of hospitalization. While the design of the current study was exploratory in nature and definite conclusions concerning cause and effect relationships cannot be derived, overall results provide preliminary support for potential benefits of the short-term training.

Alterations in mindfulness, depression, fatigue, and rumination

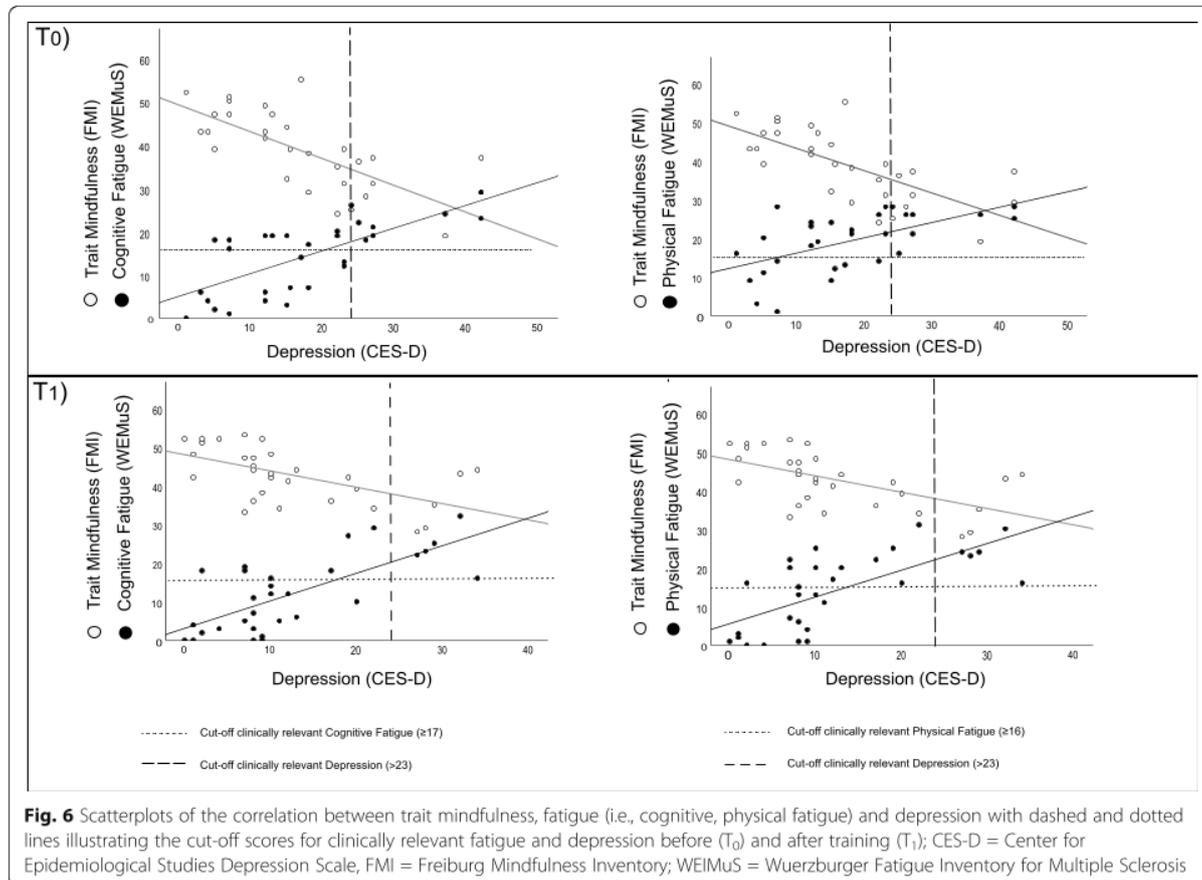
In particular, self-reported trait mindfulness was significantly increased during training, while depressive symptoms and fatigue were significantly decreased. Moreover, descriptive inter-correlations of change scores of mindfulness on the one hand and depression and fatigue on the other hand, were highly significant. This implies that participants who exhibited higher trait mindfulness after the intervention, displayed improved symptoms of depression and fatigue. As indicated, the design of the current study was exploratory and as there was no comparison group, effects per se were not addressed. Nevertheless, it is noteworthy that all indicated parameters were altered in line with the original hypotheses, compatible with a potential benefit due to the training. This suggests a coherent pattern of the current results in line with the concurrent literature [26–29] and implies that PwMS may profit from mindfulness training even during brief periods of hospitalization.

In the domain of fatigue, physical fatigue, but not cognitive fatigue decreased following the training. This significant alteration in physical fatigue might be explainable by the nature of the training applied. Certain mindfulness techniques were based on physical sensations (e.g., body scan) to make the idea behind mindfulness more tangible. We suggest that our training, that



involved the development of awareness towards physical sensations, may have enabled patients to adopt a mindful meta-perspective of the physical signs of fatigue. Being aware of exhaustion, and thereby allowing an early detection of signs of fatigue, might also prompt patients to engage in recreational behavior and rest, when necessary.

The reason for the lack of a significant decrease in cognitive fatigue remains somewhat unclear. In recent studies, where fatigue was examined in relation to mindfulness training [26, 27], the authors used a different self-report measure than in the current study to quantify fatigue-related symptoms (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS [56]). The MFIS contains a physical,



cognitive and a psychosocial subscale. As previous work predominantly focused on the global score derived from these subscales, it remains unclear which of the subscales (physical, cognitive, psychosocial) particularly contributed to the reported association. Therefore, the question as to whether mindfulness training in general might have a differential impact on physical vs. cognitive fatigue remains to be addressed in more detail. It is noteworthy however, that on the clinical scales included in the current work, i.e., scales of fatigue and depression, the proportion of patients whose symptoms improved from a clinical to a subclinical level increased consistently from pre- to post-treatment assessments. The fact that 17–20% of the treated patients improved to a subclinical level of depression suggests that the observed improvements bear clinical relevance.

Concerning rumination behavior, in the current study, there was only a trend for scores on the distraction subscale to be increased following the intervention. It should be noted however that patients did not report distraction in the common sense of the word (i.e., inattention) following the intervention. In essence, the

distraction subscale reflects in how far individuals are able to attend to neutral or positive alternatives during arising negative mood. According to the Response Styles Theory [46, 47], distraction tendencies are associated with less depressed mood. In this context, the potential benefit of mindfulness training to improve patients' skills to distract themselves from negative mood, e.g., by focusing on their breath, has previously also been demonstrated on a neurophysiological level [57]. Consequently, it may be speculated that also in the current work, mindfulness training tended to enable patients to steer their attention away from arising negative mood states. Compatible with this reasoning, change scores between trait mindfulness and symptom-focused rumination revealed that an increase in trait mindfulness was associated with a decrease in symptom-focused rumination. Thus, participants who became more mindful following the intervention also tended to ruminate less about the causes and consequences of their depressive symptoms. Nevertheless, as particularly the increase in the perceived ability of patients to distract themselves from arising negative mood was only observable on a trend level, the reasoning above remains somewhat speculative

and ought to be addressed by future work in more detail.

Mediating role of depression in the reduction of fatigue by mindfulness training

In the cross-sectional analyses, depression mediated the relationship between trait mindfulness and cognitive/physical fatigue at both pre- and post-treatment assessment. These results replicate findings previously reported by Sauder et al. [35] where the same mediation effect was observed in a cross-sectional study. As these previous findings could be replicated in a new independent sample and consistently across two assessment points in the current work, the mediating role of depression in the antagonistic relationship between trait mindfulness and fatigue may be regarded as robust in cross-sectional examinations. It has been suggested that fatigue symptoms may be considered as relatively closely related to inflammatory activity, especially increased cytokine levels [37, 38] in PwMS, i.e., disease-immanent, whereas depression is additionally affected by adaptation difficulties to the psychosocial consequences of MS. Hence, one may expect depression to be more prone than fatigue to be beneficially affected by mindfulness practice. The current results are generally compatible with this reasoning since the negative relation between trait mindfulness and fatigue was attributable to the mediating effect of depression.

While the current work provides strong support for depression as a mediator between trait mindfulness and fatigue in cross-sectional analyses, in the longitudinal analyses across assessment points, mixed results were obtained. A significant total effect of altered mindfulness on altered fatigue was observable and this effect was reduced when depression was controlled. Nevertheless, depression did not emerge as a significant mediator in this constellation, disconfirming the hypothesis that the cross-sectional mediating role of depression may generalize to an interventional setting. There are several reasons that may account for this finding: First, it should be noted that the sample size of the current study was relatively small and given the minor trend of a mediating effect (i.e., reduction of the total effect of altered mindfulness on cognitive fatigue when depression was controlled), it cannot be ruled out that depression may have emerged as a significant mediator in a larger sample. Some previous studies that successfully addressed treatment mechanisms of MBI's in PwMS have used similarly small samples (e.g., [58], $N=40$). However, other successful work that has focused on mediation analyses was based on considerably larger data bases (e.g., [34]), $N=755$). Given this heterogeneity of sample sizes in the literature and considering the replication of positive findings in the cross-sectional analyses of the current work,

it may be suggested to repeat this specific analysis of the current work using a larger sample.

Additionally, it may be suggested that alternative self-report measures of trait mindfulness, depression and fatigue might be better suited to address mediation effects in longitudinal analyses. Based on the current results, it appears feasible to recommend that future studies address this issue in more detail.

Cognitive performance

With regard to the cognitive measures, no significant changes were observed. The existing literature suggests that MBIs might improve cognitive function in PwMS [30, 31]. However, as noted in the introduction, examining potential changes on cognitive measures remains a methodological challenge [30]. Therefore, further studies are required to determine if MBIs represent an effective method to improve cognitive functions in PwMS.

Practicability & Implementation

One important aspect of the current work concerns the feasibility of short-term mindfulness training and the question how practicable receiving mindfulness training in the acute care setting is. The authors of the current work assume that short-term and intensive mindfulness training can be effective in teaching the basic components and skills of mindfulness practice. To strengthen these skills, patients were encouraged to continue practicing at home and received further practice material about mindfulness, similar to MBSR [16] and MBCT [17]. Overall, patients apparently appreciated the training. This is supported by the high study retention and adherence to the treatment. In sum, 30 of 34 patients completed at least three sessions and the follow-up assessment, despite the involved short time interval. Further, the mindfulness training could be successfully implemented in the routine treatment plan of the acute care hospital setting.

Limitations

Since the current study was exploratory in nature and did not involve a comparison group, the design does not allow definitive conclusions about the effects of the training. A potential confounding factor might be that a considerable number of participants received steroid therapy. Corticosteroid therapy can be accompanied by changes in mood and cognition [59]. However, as results obtained with the self-report measures were coherent and showed convergent validity, it appears unlikely that they were confounded by unspecific effects of corticosteroid treatment. Another important issue is that the current study did not include any measures on pain. It has recently been suggested that pain, fatigue and depression might represent a symptom cluster in PwMS

[60]. Since pain has been shown to be associated with both depression [61] and fatigue [62], including pain measures in future work may prove particularly useful to examine the working mechanisms of MBIs in PwMS in more detail.

It should also be noted that the fatigue scale that was implemented in the current work, i.e., the German WEIMuS, does not represent a measure that is frequently used in internationally published studies. This may somewhat limit the generalizability of the current results and options to compare the current findings with those from future work. On the other hand, as noted in the methods section, work from our group has shown that the WEIMuS shows high convergent validity with other measures of fatigue, particularly objectively quantified physical fatigue [44]. It is also characterized by good convergent validity with other more established self-report measures of fatigue, such as the MFIS [63]. Further, it has also been used successfully in previous work on the effects of MBIs in PwMS and was shown to be a sensitive instrument [19]. Nevertheless, other measures such as the Fatigue Severity Scale (FSS [64]) or the MFIS would probably be feasible to be applied in future work for reasons of comparability.

Finally, the duration of the training was rather short with a median of four sessions. It may be speculated that particularly changes in cognitive functioning might only become evident after a long-term training. Moreover, future work should address the open question how long PwMS may profit from the participation in such a short-term MBI and whether they are inclined to keep practicing following their release from the hospital. To this end, further information from long-term follow-up examinations is required.

Conclusion & Implications

The results of the current study suggest that short-term mindfulness training during a brief period of hospitalization may be beneficial for PwMS. The current work may therefore contribute to a better understanding and a further extension of the applications of MBIs. Implementing short-term mindfulness training in this clinical context might offer a complementary treatment method in the neuropsychological repertoire. Mindfulness training could be shown to be a feasible application in the hospital routine treatment plan. Based on these preliminary findings, future studies may address potential effects in more detail by using a randomized study design. Finally, the results extend the current state of knowledge by examining the mechanisms underlying the beneficial effect of mindfulness training on fatigue. Depressive symptoms may be prone to be positively affected by mindfulness training. Fatigue symptoms on the other hand may to a certain extent be regarded as default, i.e., disease-immanent and therefore relatively rigid in their response to behavioral interventions that have the

goal of their substantial and sustained improvement. Results of the mediation analyses suggest that improved fatigue symptoms may be mediated by improvements in depression. MBIs in PwMS therefore ought to encourage patients to develop a mindful skillset that enables them to embrace particularly default fatigue symptoms with an accepting attitude.

Authors' contributions

PMK designed the study, supervised its implementation, and supported drafting the manuscript. SH and TS supervised the implementation of the study and supported drafting the manuscript. ToS analyzed the data and drafted the manuscript. ToS, SJ and CB were involved in designing the study, recruited the participants, performed the mindfulness training, and administered the neuropsychological tests. RM and JK supported drafting the manuscript. PO was involved in designing the study and supervised its implementation. The author(s) read and approved the final manuscript.

Funding

The current work was supported by personal funding granted to PMK by the Klinikum Bayreuth GmbH, Germany.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available upon request from the corresponding author, PMK.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was conducted in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki for Human Studies. Ethical approval for this study was obtained from the ethics Committee of the University of Bamberg, Germany (Date: 17-03-2018).

Consent for publication

Prior to participation, written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Author details

¹Department of Neurology, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth, Germany.

²Department of Psychology, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany.

³Department of Physiological Psychology, Otto-Friedrich-University of Bamberg, Bamberg, Germany.

Received: 18 June 2021 Accepted: 31 August 2021

Published online: 08 October 2021

References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7).
2. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(3):244–9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>.
3. Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening tools in multiple sclerosis revisited: sensitivity and specificity of a short version of Rao's brief repeatable battery. *BMC Neurol*. 2015;15(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0497-8>.
4. Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening in multiple sclerosis: the five-point test as a substitute for the PASAT in measuring executive function. *Clin Neuropsychol*. 2017;31(1):179–92. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1241894>.
5. Hofstadt-van Oy U, Keune PM, Muenssinger J, Hagenburger D, Oschmann P. Normative data and long-term test–retest reliability of the triple stimulation technique (TST) in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(2):356–64. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.032>.
6. Keune PM, Cocks AJ, Young WR, Burschka JM, Hansen S, Hofstadt-van Oy U, et al. Dynamic walking features and improved walking performance in multiple sclerosis patients treated with fampridine (4-aminopyridine). *BMC Neurol*. 2015;15(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0431-0>.

7. Keune PM, Young WR, Paraskevopoulos IT, Hansen S, Muenssinger J, Oschmann P, et al. Measuring standing balance in multiple sclerosis: further progress towards an automatic and reliable method in clinical practice. *J Neurol Sci.* 2017;379:157–62. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.007>.
8. Keune PM, Hansen S, Sauder T, Jaruszowicz S, Kehm C, Keune J, et al. Frontal brain activity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: an exploration of EEG neurofeedback training. *NeuroImage Clin.* 2019;22:101716. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101716>.
9. Müller R, Hamacher D, Hansen S, Oschmann P, Keune PM. Wearable inertial sensors are highly sensitive in the detection of gait disturbances and fatigue at early stages of multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2021;21(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02361-y>.
10. Guidelines MSC for CP. Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines. The Council; 1998.
11. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331–41. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>.
12. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(12):1338–43. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x>.
13. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol.* 2003;16(3):283–8. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073928.19076.84>.
14. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008;23(2):189–99. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.10.002>.
15. Nourbakhsh B, Julian L, Waubant E. Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1482–6. <https://doi.org/10.1111/ene.13102>.
16. Kabat-Zinn J. University of Massachusetts Medical Center/Worcester. Stress Reduction Clinic. Full catastrophe living: using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. Delta N Y. 1990;
17. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse. New York, NY, US: Guilford Press; 2002. xiv, 351 p. (Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse).
18. Carletto S, Cavalera C, Sadowski I, Rovaris M, Borghi M, Khoury B, et al. Mindfulness-based interventions for the improvement of well-being in people with multiple sclerosis: a systematic review and Meta-analysis. *Psychosom Med.* 2020;82(6):600–13. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000819>.
19. Burschka JM, Keune PM, Oy UH, Oschmann P, Kuhn P. Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis: beneficial effects of tai chi on balance, coordination, fatigue and depression. *BMC Neurol.* 2014;14(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0165-4>.
20. Keune PM, Bostanov V, Hautzinger M, Kotchoubey B. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), cognitive style, and the temporal dynamics of frontal EEG alpha asymmetry in recurrently depressed patients. *Biol Psychol.* 2011;88(2–3):243–52, 243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.08.008>.
21. Keune PM, Bostanov V, Kotchoubey B, Hautzinger M. Mindfulness versus rumination and behavioral inhibition: a perspective from research on frontal brain asymmetry. *Personal Individ Differ.* 2012;53(3):323–8. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.03.034>.
22. Keune PM, Bostanov V, Hautzinger M, Kotchoubey B. Approaching dysphoric mood: state-effects of mindfulness meditation on frontal brain asymmetry. *Biol Psychol.* 2013 Apr;93(1):105–13. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.01.016>.
23. Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, Davidson RJ, Wampold BE, Kearney DJ, et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2018;59:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.10.011>.
24. Chavooshi B, Mohammadkhani P, Dolatshaher B. Efficacy of intensive short-term dynamic psychotherapy for medically unexplained pain: a pilot three-armed randomized controlled trial comparison with mindfulness-based stress reduction. *Psychother Psychosom.* 2016;85(2):123–5. <https://doi.org/10.1159/000441698>.
25. Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology.* 2010;75(13):1141–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d80d>.
26. Pagnini F, Cavalera C, Rovaris M, Mendozzi L, Molinari E, Phillips D, et al. Longitudinal associations between mindfulness and well-being in people with multiple sclerosis. *Int J Clin Health Psychol.* 2019;19(1):22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2018.11.003>.
27. Simpson R, Mair FS, Mercer SW. Mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis—a feasibility randomised controlled trial. *BMC Neurol.* 2017;17(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0880-8>.
28. Simpson R, Simpson S, Ramparsad N, Lawrence M, Booth J, Mercer SW. Mindfulness-based interventions for mental well-being among people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(9):1051–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320165>.
29. Simpson R, Simpson S, Ramparsad N, Lawrence M, Booth J, Mercer SW. Effects of mindfulness-based interventions on physical symptoms in people with multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101493. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101493>.
30. Manglani HR, Samimy S, Schirda B, Nicholas JA, Prakash RS. Effects of 4-week mindfulness training versus adaptive cognitive training on processing speed and working memory in multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2020;34(5):591–604. <https://doi.org/10.1037/neu0000633>.
31. Blankespoor RJ, Schellekens MP, Vos SH, Speckens AE, de Jong BA. The effectiveness of mindfulness-based stress reduction on psychological distress and cognitive functioning in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Mindfulness.* 2017;8(5):1251–8. <https://doi.org/10.1007/s12671-017-0701-6>.
32. Cavalera C, Rovaris M, Mendozzi L, Pugnetti L, Garegnani M, Castelnovo G, et al. Online meditation training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler J.* 2019;25(4):610–7. <https://doi.org/10.1177/1352458518761187>.
33. Sesel AL, Sharpe L, Beadnall HN, Barnett MH, Szabo M, Naismith SL. The evaluation of an online mindfulness program for people with multiple sclerosis: study protocol. *BMC Neurol.* 2019;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1356-9>.
34. Miller JR, Altaras C, Vissicchio NA, Zemon V, Portnoy JG, Gromisch ES, et al. The influence of trait mindfulness on depression in multiple sclerosis: potential implications for treatment. *Qual Life Res.* 2020;29(12):3243–50. <https://doi.org/10.1007/s1136-020-02567-6>.
35. Sauder T, Keune PM, Müller R, Schenk T, Oschmann P, Hansen S. Trait mindfulness is primarily associated with depression and not with fatigue in multiple sclerosis (MS): implications for mindfulness-based interventions. *BMC Neurol.* 2021;21(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02120-z>.
36. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler J.* 2000;6(2):131–6. <https://doi.org/10.1177/13524585000600213>.
37. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler J.* 2004;10(2):165–9. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms9910a>.
38. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain—a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014;5:264. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00264>.
39. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.
40. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1(3):385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>.
41. Hautzinger M, Bailer M. Allgemeine Depressionsskala (ADS) [German version of the CES-D]. Beltz Test: Weinheim; 1993.
42. Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka K, Rieckmann P. Fatigue bei Multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des Würzburger Erschöpfungsinventars bei MS [Fatigue in Multiple Sclerosis: Development and validation of the Würzburger Fatigue Inventory for Multiple Sclerosis]. *Nervenarzt.* 2006;77(2).
43. Pfiffner C, Henze T, Zettl U, Essner U, Flachenecker P. PND54 fatigue and quality-of-life in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany - results of the move 1 study. *Value Health.* 2012;15(7):A555. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.1978>.
44. Burschka JM, Keune PM, Menge U, Oy UH, Oschmann P, Hoos O. An exploration of impaired walking dynamics and fatigue in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012;12(1):161. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-161>.
45. Kühner C, Huffziger S, Nolen-Hoeksema S. Response styles questionnaire: RSQ-D: Hogrefe; 2007.

46. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol.* 1991;100(4):569–82. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.4.569>.
47. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci.* 2008;3(5):400–24. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>.
48. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness—the Freiburg mindfulness inventory (FMI). *Personal Individ Differ.* 2006;40(8):1543–55. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.11.025>.
49. Smith A. Symbol digit modalities test: Western Psychological Services Los Angeles; 1973.
50. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J.* 2012;18(6):891–8. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>.
51. Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung [Test of Attentional Performance (TAP)](Version 2.3): Würselen Ger Psytest; 2012.
52. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis. Second Edition: A Regression-Based Approach. Guilford Publications; 2017. 713 p.
53. Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol.* 1986;51(6):1173–82. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.51.6.1173>.
54. Zhao X, Lynch G Jr, John, Chen, Qimei. Reconsidering Baron and Kenny: myths and truths about mediation analysis. *J Consum Res.* 2010;37(2):197–206. <https://doi.org/10.1086/651257>.
55. Hayes AF, Rockwood NJ. Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: observations, recommendations, and implementation. *Behav Res Ther.* 2017;98:39–57. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.11.001>.
56. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
57. Bostanov V, Keune PM, Kotchoubey B, Hautzinger M. Event-related brain potentials reflect increased concentration ability after mindfulness-based cognitive therapy for depression: a randomized clinical trial. *Psychiatry Res.* 2012;199(3):174–80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.05.031>.
58. Bogosian A, Hughes A, Norton S, Silber E, Moss-Morris R. Potential treatment mechanisms in a mindfulness-based intervention for people with progressive multiple sclerosis. *Br J Health Psychol.* 2016;21(4):859–80. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12201>.
59. Brown ES, Chandler PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001;3(1):17–21. <https://doi.org/10.4088/PCC.v03n0104>.
60. Workman CD, Kamholz J, Rudroff T. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of a multiple sclerosis symptom cluster. *Brain Stimul.* 2020;13(1):263–4. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.012>.
61. Harrison AM, McCracken LM, Bogosian A, Moss-Morris R. Towards a better understanding of MS pain: a systematic review of potentially modifiable psychosocial factors. *J Psychosom Res.* 2015;78(1):12–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.07.008>.
62. Trojan D, Arnold D, Collet J-P, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, et al. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Mult Scler J.* 2007;13(8):985–95. <https://doi.org/10.1177/1352458507077175>.
63. Flachenecker P, König H, Meissner H, Müller G, Rieckmann P. Fatigue bei Multipler Sklerose: Validierung des "Würzburger Erschöpfungs-Inventars bei Multipler Sklerose (WEIMuS)" [Fatigue in Multiple Sclerosis: Validation of the Würzburger Fatigue Inventory for Multiple Sclerosis] *Neurol. Rehabil.* 2008; 14:299–306.
64. Krupp LB. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121–3. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



3.3 Übersichtsarbeit/Literaturreview

Psychotherapeutische Interventionen bei Personen mit Multipler Sklerose (MS): Review und Handlungsempfehlungen

T. Sauder, P. M. Keune, T. Schenk, and S. Hansen, "Psychotherapeutische Interventionen bei Personen mit Multipler Sklerose (MS): Review und Handlungsempfehlungen," *Zeitschrift für Neuropsychologie*, vol. 35, no. 3, pp. 125–145, Aug. 2024, doi: 10.1024/1016-264X/a000398.



Psychotherapeutische Interventionen bei Personen mit Multipler Sklerose (MS)

Review und Handlungsempfehlungen

Torsten Sauder¹, Philipp M. Keune^{2,3} , Thomas Schenk¹  und Sascha Hansen^{2,3} 

¹ Abteilung für Psychologie, Neuropsychologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

² Abteilung für Neurologie, Klinikum Bayreuth GmbH, Deutschland

³ Otto-Friedrich-Universität, Lehrstuhl für Physiologische Psychologie, Bamberg, Deutschland

Zusammenfassung: Der psychotherapeutischen Versorgung von Personen mit Multipler Sklerose (MS) kommt eine hohe Relevanz zu. Denn neben den offensichtlichen motorischen und sensorischen Dysfunktionen ist die Lebensqualität der Betroffenen auch durch die sogenannten „unsichtbaren Symptome“ der MS eingeschränkt. Zu diesen unsichtbaren Symptomen zählen depressive Symptome, Fatigue, Angst, Schmerz und kognitive Defizite. Ziel dieses Reviews ist es, einen Überblick über die psychotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten hinsichtlich der einzelnen Symptome, sowie eine Handlungsempfehlung für behandelnde (Neuro-)Psychologinnen und Psychologen und Therapeutinnen und Therapeuten zu geben. Zu diesem Zweck wurde eine (nicht-systematische) Literaturrecherche über PubMed durchgeführt. Der Review ergibt, dass die Verhaltenstherapie (KVT) und Achtsamkeitsbasierte Interventionen (AIs) potenziell wirksame Methoden zur Reduktion der genannten Symptome darstellen, jedoch noch qualitativ hochwertige Studien mit ausreichender Stichprobengröße in diesem Forschungsfeld fehlen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose (MS), Psychotherapie, Rehabilitation, Fatigue, Depression

Psychotherapeutic Interventions for People with Multiple Sclerosis (MS)

Abstract: The psychotherapeutic care of people with multiple sclerosis (MS) is highly relevant. In addition to the obvious motor and sensory dysfunctions, the quality of life of those affected is also limited by the so-called “invisible symptoms” of MS. These invisible symptoms include depressive symptoms, fatigue, anxiety, pain, and cognitive deficits. This review provides an overview of the psychotherapeutic treatment options for evidence-based interventions regarding each symptom as well as a recommendation for action for treating (neuro-)psychologists and therapists. We conducted a (nonsystematic) literature search via PubMed for this purpose. The review shows that cognitive behavioral therapy (CBT) and mindfulness-based interventions (AIs) are potentially effective methods for reducing the symptoms mentioned, but that high-quality studies with sufficient sample sizes are still lacking in this field of research.

Keywords: multiple sclerosis (MS), psychotherapy, rehabilitation, fatigue, depression

Einführung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche neurologische Erkrankung bei der eine Autoimmunreaktion zu Demyelinisierung und axonaler Degeneration im zentralen Nervensystem (ZNS) führt. Abhängig von der Lokalisation der Läsionen im ZNS kann dies zu unterschiedlichen Beeinträchtigungen führen. Neben motorischen und sensorischen Dysfunktionen (Jakimovski et al., 2023) erleben Personen mit MS kognitive Defizite (Langdon, 2011), welche sich bereits im sehr frühen Stadium der Erkrankung oder präsyndromal zeigen können. Zusätzlich wird von einer deutlich erhöhten Prävalenz depressiver Symptome

(Boeschoten et al., 2017), Fatigue (Lerdal, Krupp & Dahl, 2007), Ängsten (Butler et al., 2016) und Schmerz (O'Connor et al., 2008) berichtet. Die genannten Symptome bedingen sich häufig gegenseitig, besitzen eine hohe Interkorrelation zueinander (Diamond et al., 2008) und haben eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität für die Betroffenen zur Folge (Nourbakhsh et al., 2016).

Der Fokus des vorliegenden Reviews liegt in der Beleuchtung der psychotherapeutischen Interventionsmöglichkeiten der „unsichtbaren Symptome“. Zu diesem Zweck wird in den folgenden Abschnitten nacheinander auf Depression, Angst, Fatigue und Schmerz bei MS und dem diesbezüglichen derzeitigen wissenschaftlichen Stand verfügbarer

Behandlungsmethoden eingegangen. Die Behandlung kognitiver Defizite, als Teil der „unsichtbaren Symptome“ wird im Diskussionsteil angeschnitten, ist aber bei einem Fokus auf psychotherapeutische Interventionen und aufgrund der Übersichtlichkeit nicht in die Literaturrecherche aufgenommen worden. Zudem ist zu beachten, dass sich Interventionen in den einzelnen Abschnitten wiederholen werden, was u. a. auf die hohe Interkorrelation der Symptome zurückzuführen ist. Eine Übersicht der Ergebnisse kann in Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 entnommen werden. Zum Abschluss werden Handlungsempfehlungen diskutiert und ein Behandlungsregime vorgeschlagen.

Das Ziel des vorliegenden Literaturreviews liegt in einer Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes, um Praktiker_innen eine kompakte Übersicht zu den „unsichtbaren Symptomen“ und deren Therapieoptionen für die Praxis zu vermitteln.

Methode

Es wurde ein Literaturreview veröffentlichter Studien zu psychotherapeutischen Interventionsmöglichkeiten hinsichtlich Depression, Fatigue, Angst, und Schmerz bei Personen mit MS unternommen. Zu diesem Zweck wurde eine Online-Literaturrecherche auf PubMed mit den Begriffen *depression, fatigue, anxiety, pain* und *interventions, treatment, Cognitive Behavioral Therapy (CBT), mindfulness, Acceptance and Commitment Therapy (ACT)* jeweils kombiniert mit *Multiple Sclerosis* durchgeführt. Es wurden vornehmlich systematische Reviews, Meta-Analysen und randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die bis November 2023 publiziert wurden, berücksichtigt. Eine systematische Beurteilung hinsichtlich der Qualität der Studien/Reviews wurde nicht unternommen. Zur besseren Übersicht des aktuellen Forschungsstandes, insbesondere bei den Symptomen, bei denen die Studienlage überschaubar war, wurden auch Studien ohne randomisierte Kontrollgruppe aufgeführt. Zuletzt flossen die Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) „Multiple Sclerosis in Adults: Management“ aus dem Jahr 2022 und Meta-Analysen aus der Cochrane Datenbank in dem Review ein.

Resultate

Depression

Laut einer aktuellen Studie beträgt die Prävalenz der Depression bei Personen mit MS 27% (Peres et al., 2022). Die mit der Erkrankung häufig einhergehenden körperlichen

und mentalen Einschränkungen, sowie die Unvorhersehbarkeit des Verlaufs der Erkrankung werden von Betroffenen als großer Einschnitt in der Lebensqualität erfahren (Mullins et al., 2001). Negative Attributionsstile, Gefühle von Hilflosigkeit, eingeschränkte soziale Teilhabe sowie maladaptive Copingstile wurden als Faktoren bei der Ätiologie der Depression bei MS identifiziert (Solaro et al., 2018).

Kognitive Verhaltenstherapie. Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ist ein Psychotherapieverfahren, welches überwiegend von den Lerntheorien abgeleitet wurde. Die KVT orientiert sich an der empirischen Psychologie, ist ziel- und handlungsorientiert, beruht auf einer transparenten therapeutischen Beziehung auf Augenhöhe und folgt einer störungsspezifischen Konzeption von Interventionen (Wirtz, 2019). In Bezug auf depressive Störungen liegt das Ziel in der Bearbeitung dysfunktionaler Denk- und Verhaltensmuster, dem Fördern von Ressourcen und angenehmen Aktivitäten, sowie der Verbesserung von sozialen Kompetenzen in zwischenmenschlichen Beziehungen (Hautzinger, Stark & Treiber, 2008). Aufgrund der erhöhten Prävalenz depressiver Symptome gab es schon früh erste Bestrebungen, die Effektivität der KVT bei der MS zu untersuchen (Larcombe & Wilson, 1984).

In einer Meta-Analyse (Hind et al., 2014, Übersicht der Studien in Tabelle 1) wurde die Effektivität der KVT in Bezug auf die Reduktion von Depressivität bei MS untersucht. Es wurden sieben randomisierte kontrollierte Studien in die Analyse eingeschlossen, wobei sich eine signifikante Reduktion depressiver Symptome mit einer moderaten Effektstärke (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) = -0.46, 95% CI -0.75, -0.17) zeigte. Die Studien unterschieden sich in der Art der Intervention. So wurden die Therapiesitzungen in drei Studien in Einzel-, in drei weiteren in Gruppensitzungen und einer Studie von Probandinnen und Probanden an einem Computer durchgeführt. Auch schwankte die Behandlungsdauer zwischen 6 und 16 Wochen und es wurden unterschiedliche Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung depressiver Symptome in den Studien herangezogen. Als Kontrollgruppe diente in drei der Studien eine Warteliste, in zwei Treatment as Usual (TAU) und in zwei weiteren eine aktive Kontrollgruppe mit Psychotherapie (siehe Tabelle 1). In einigen der erwähnten Studien (u. a. Mohr et al., 2001) wurden spezifische Fertigkeiten für den Umgang mit MS-assoziierten Symptomen und Problemen vermittelt (u. a. Umgang mit Fatigue, Stress, Schmerz, kognitiven Defiziten, sexuellen Dysfunktionen), während in anderen Studien (u. a. Larcombe & Wilson, 1984) eine herkömmliche KVT bei Depression durchgeführt wurde. In einer Meta-Analyse zwei Jahre später (Fiest et al., 2016) wurde die Effektivität von Interventionen allgemein (nicht nur KVT) in Bezug auf die Reduktion von Depression untersucht. Es

Tabelle 1. Beschreibung der eingeschlossenen Studien zu psychologischen Interventionen hinsichtlich Depression bei MS

KVT		Depression			
Autor (Jahr)	Intervention	N	Kontrollgruppe	Primärer Outcome	Hauptergebnisse SMD (95% CI) oder Cohens D (95% CI)
<i>Studien aus der Meta-Analyse von Hind et al. (2014)</i>					
Cooper (2011)	Computergestützte KVT	24	TAU	BDI II	SMD = -0.85 (-1.69, -0.00)
Forman (2010)	Gruppenbasierte KVT	40	Warteliste	HADS	SMD = -0.20 (-0.84, 0.44)
Lincoln (2011)	KVT (N = 151)	151	Warteliste	HADS	SMD = -0.53 (-0.85, -0.20)
Larcombe & Wilson (1984)	KVT	20	Warteliste	BDI II	SMD = -3.07 (-4.49, -1.65)
Mohr (2000)	KVT über Telefon	32	TAU	POMS	SMD = -0.57 (-1.28, 0.14)
<i>Aktive Kontrollgruppe</i>					
Mohr (2001)	KVT	63	KVT vs. SEG vs. Sertralin	BDI und HRSD	SMD = -0.56 (-1.18, 0.06)
Mohr (2005a)	KVT über Telefon	127	SEG über Telefon	HRSD	SMD = -0.33 (-0.68, 0.02)
				Insgesamt ¹ :	SMD = -0.46 (-0.75, -0.17)
<i>Weitere RKTs nach der Meta-Analyse von Hind et al. (2014)</i>					
Kiropoulos (2016)	KVT	30	Warteliste	BDI II	$d = -1.66 (0.83, 2.49)$
Fischer (2015)	KVT Online Deprexis	71	Warteliste	BDI II	$d = 0.53, p = .015$
Boeschoeten (2017)	Selbsthilfe Intervention (Worry less), KVT-basiert	171	Warteliste	BDI II	Kein signifikanter Gruppenunterschied
Tietjen (2018)	KVT Online Selbstmanagement Programm, Personen mit chronischer Erkrankung davon 11 mit MS	47 (11 m. MS)	Nicht definiert	PHQ	$M_{baseline} = 22.80 \pm 3.63; M_{post} = 15.20 \pm 4.49$
Gold (2023)	KVT internetbasiert, CBT guided vs. CBT alone	279	Warteliste	BDI II, MADRS	$d = -0.96 - 0.97; p < .0001$ (BDI II) $d = 0.54 - 0.59$ (MADRS)
Achtsamkeit		Depression			
<i>Studien aus der Meta-Analyse von Simpson et al. (2019)</i>					
Grossman (2010)	MBSR Gruppe	150	TAU	CES-D	SMD = 0.01 (-2.48, 2.50)
Bogosian (2015)	MBCT Gruppen Videokonferenz	40	Warteliste	GHQ-12, HADS	SMD = 0.31 (-0.11, 0.72)
Kolahkaj & Zargar (2015)	MBSR	48	TAU	DASS-21	SMD = 0.70 (0.16, 1.24)
Bahrani (2017)	MBCT Gruppe	56	TAU	DASS-21	SMD = 0.53 (-0.04, 1.10)
Simpson (2017)	MBSR Gruppe	50	TAU	PSS, EQ-5D	SMD = 0.81 (0.22, 1.40)
<i>Aktive Kontrollgruppe</i>					
Carletto (2017)	Body Affective Mindfulness Intervention	90	Psychoedukation	BDI II	SMD = 0.36 (0.03, 0.69)
Senders (2019)	MBSR	62	Edukative Kontrollgruppe	PROMIS	SMD = 0.04 (-0.32, 0.40)

Tabelle 1. Fortsetzung

KVT		Depression			
Autor (Jahr)	Intervention	N	Kontrollgruppe	Primärer Outcome	Hauptergebnisse SMD (95% CI) oder Cohens D (95% CI)
Cavalera (2019)	MBSR Gruppen Video- konferenz	139	Psychoedukation	HADS	SMD = 0.16 (-0.37, 0.69)
			Insgesamt ² :		SMD = 0.35 (0.17, 0.53)
			Aktive Kontroll- gruppe ² :		SMD = 0.15 (-0.09, 0.40)
<i>Weitere Studien nach der Meta-Analyse von Simpson et al. (2019)</i>					
Sesel (2022)	MBSR über Internet	132	Warteliste	CES-D	$p = .046$, Cohen's $d = 0.39$
Sadeghi-Bahmani (2022)	MBSR vs. ACT vs Kontrolle	76	Warteliste	BDI-Fast Screen (FS)	$p < .001$, $\eta^2 = 0.142$
ACT		Depression			
<i>Studien aus der Meta-Analyse von Thompson et al. (2022)</i>					
Giovannetti (2020)	ACT Gruppe	39	Entspannungs- training	HADS	SMD = -0.73 (-1.40, -0.06)
Meek (2021)	ACT Telefon, erste Sitzung face to face	14	TAU	HADS	SMD = -0.32 (-1.38, 0.73)
Mojtabaie & Khoshcheshm (2014)	ACT Gruppe face to face	30	unbekannt	BDI II	SMD = -3.51 (-4.70, -2.32)
Nordin (2012)	ACT, Gruppe face to face	21	Entspannungs- training	HADS	SMD = -0.20 (-1.06, 0.66)
Proctor (2018)	ACT, individuell über Telefon	27	TAU	PHQ 9	SMD = -0.17 (-0.95, 0.62)
			Insgesamt ³ :		SMD = -0.92 (-1.91, -0.06)
			Aktive Kontroll- gruppe ³ :		SMD = -0.53 (-1.06, -0.00)

Anmerkungen: ACT: Akzeptanz- und Commitment-Therapie; BDI: Beck-Depressions-Inventar; CES-D: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (Radloff, 1977); DASS 21: Depressions-Angst-Stress-Skalen (Antony et al., 1998); EQ-5D: EuroQol (Janssen et al., 2013); GHQ: General Health Questionnaire (Goldberg et al., 1997); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983); HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1986); KVT: Kognitive Verhaltenstherapie; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; M: mean; MBCT: achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie; MBSR: achtsamkeitsbasierte Stressreduktion; PHQ: Patient Health Questionnaire (Kroenke et al., 2009); POMS: Profile of Mood States (McNair et al., 1992); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (Rothrock et al., 2010); PSS: Perceived Stress Scale (Cohen et al., 1994); SEG: Supportive-Expressive Group; TAU: Treatment as Usual; ¹Angaben nach Hind et al., 2014; ²Simpson et al., 2019; ³Angaben nach Thompson et al., 2002.

wurden neben den genannten Studien aus der Analyse von Hind et al. (2014) zwei weitere Studien in die Analyse aufgenommen, wobei in einer Studie keine klassische KVT, sondern eine Beratung (Bombardier, 2013) und in der anderen eine Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT; Nordin & Rorsman, 2012) durchgeführt wurden und aus diesem Grund an dieser Stelle nicht aufgeführt werden.

In der genannten Meta-Analyse (Hind et al., 2014) zeigte sich, dass seit den 2010er Jahren zunehmend telemedizinische Interventionen bei der Behandlung der Depression bei MS implementiert wurden. Telemedizinische Interventionen, also die Überbrückung räumlicher und

zeitlicher Distanz zwischen Behandler_in und Patient_in, besitzen insbesondere aufgrund der motorischen Dysfunktionen bei MS und der damit einhergehenden eingeschränkten Mobilität einen hohen Stellenwert. Neben der klassischen Telemedizin über Telefon oder am PC mit Internetzugang, wurden auch Online-Therapieprogramme z. B. zur Behandlung von Depressionen (z. B. Deprexis) in Studien häufiger angewandt. Einige dieser Online-Therapieprogramme können mittlerweile als digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) auf Rezept verschrieben werden. In einer Meta-Analyse aus dem vorletzten Jahr (Montañés-Masias et al., 2022) wurden online durchgeführte psycho-

logische Interventionen im Zeitraum zwischen 2011 und 2020 untersucht. In den meisten Studien wurde ein individuelles Format gewählt, aber auch Gruppenformate wurden genutzt. Zur Vermittlung der Kenntnisse wurden u. a. interaktive Übungen in Form von simulierten Dialogen, interaktiven Sessions mit Selbstbeurteilungsinstrumenten zur besseren Individualisierung der Therapie, sowie psychoedukative Videos eingesetzt. Zudem gab es bei vielen Studien die Möglichkeit, per E-Mail oder Telefon Kontakt zum Behandler herzustellen. Einige Studien untersuchten die Effektivität von achtsamkeitsbasierten Interventionen. Diese können zwar der dritten Welle der Verhaltenstherapie zugeordnet werden, unterscheiden sich aber dennoch von den Methoden der „klassischen“ kognitiven Verhaltenstherapie. Daher wird in diesem Abschnitt ausschließlich auf die KVT-basierten Interventionen eingegangen.

In einer RKT von der Arbeitsgruppe um Fischer et al. (2015) wurde Deprexis, ein Online-Therapieprogramm basierend auf den Methoden der KVT, welches bereits bei Personen mit einer Depression untersucht wurde, eingesetzt. Auch hier ergab sich eine Reduktion depressiver Symptome hinsichtlich des Summenwertes auf dem Beck-Depression-Inventar (BDI; Beck, Steer & Brown, 1996) mit moderater Effektstärke ($d = 0.53$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Warteliste). In der erst kürzlich veröffentlichten RKT von Gold et al. (2023) wurde „Amiria“ – ebenfalls ein auf KVT-Methoden basierendes Onlineprogramm – hinsichtlich der Reduktion von depressiven Symptomen bei Personen mit MS untersucht. „Amiria“ wurde aus dem Programm „Deprexis“ (Fischer et al., 2015) entwickelt. Die 279 Probandinnen und Probanden nahmen entweder an der TAU-Kondition oder an zwei Versionen des Amiria-Programms (allein vs. E-Mail-Support mit einer Therapeutin/mit einem Therapeuten) über einen Zeitraum von 12 Wochen teil. Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit großer Effektstärke zwischen der Interventionsgruppe (Amiria) und der Kontrollgruppe in Bezug auf den BDI-Summenscore (allein: $d = 0.97$, $p < .0001$; E-Mail-Support: $d = 0.96$, $p < .0001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionskonditionen (allein vs. E-Mail-Support) ergab sich nicht. Zusätzlich wurde als Outcome-Maß die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979), ein Fremdratinginstrument zur Beurteilung des Schweregrades depressiver Symptome, herangezogen. Mit der MADRS als Outcome reduzierte sich die Effektstärke zwischen den Interventionskonditionen und der Kontrollgruppe auf ein moderates Maß (allein: $d = 0.59$, $p < .0026$; E-Mail-Support: $d = 0.54$, $p < .0053$; siehe Tabelle 1). Im Gegensatz zu den beiden vorherigen Studien fanden Boeschoten und et al. (2017), welche ebenfalls ein webbasiertes KVT-Programm evaluierten, keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Einige Studien beschäftigten sich zudem mit der Selbstmanagement-Therapie (SM-T), einer Methode der KVT. Bei der SM-T regt die Therapeutin/der Therapeut die Patientin/den Patienten zur Selbststeuerung an und motiviert sie, Probleme möglichst aktiv, selbst – und eigenständig zu bewältigen (Kanfer, Reinecker & Schmelzer, 2006). Die SM-T findet insbesondere bei chronischen Erkrankungen ihre Anwendung (Taylor et al., 2014). Im Rahmen eines systematischen Reviews wurde die SM-T bei MS hinsichtlich unterschiedlicher Outcomes wie Lebensqualität, Angst aber auch depressiver Symptome näher untersucht (Kidd et al., 2017). Nur in einer Studie wurde, neben einer Reduktion von Fatigue, auch eine signifikante Reduktion depressiver Symptome festgestellt (Moss-Morris et al., 2012), wobei Fatigue der primäre Outcome gewesen ist. Jedoch muss hier angemerkt werden, dass die übrigen Studien gruppenbasiert und nicht MS-spezifisch waren und dass bei zwei der Studien die Probandinnen und Probanden keine depressiven Symptome bei der Baseline Untersuchung berichteten. Zusammenfassend zeigen sich bei den meisten der aufgeführten Studien moderate Effektstärken der KVT hinsichtlich der Reduktion depressiver Symptomatik.

Achtsamkeitsbasierte Interventionen

Die wachsende Popularität achtsamkeitsbasierter Interventionen in der Psychotherapie hat auch Anklang in der Behandlung der MS gefunden. Dies spiegelt sich auch in der Zahl publizierter Artikel zu Achtsamkeit und MS wider, welche auf PubMed seit 2014 jährlich deutlich gestiegen sind (siehe Abbildung 1). Das Ziel von Achtsamkeitstraining ist es „eine offene und urteilsfreie Haltung zu kultivieren“ (Kabat-Zinn, 1990). Die achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR) wurde in den späten 1970er Jahren von Jon Kabat-Zinn entworfen, in welche Elemente aus dem Buddhismus übernommen wurden, und die als Methode zur Stressbewältigung eingesetzt wird. Die MBSR wurde in den 2000er Jahren um Interventionen der kognitiven Verhaltenstherapie erweitert, der sogenannten achtsamkeitsbasierten kognitiven Therapie (MBCT; Segal, Williams & Teasdale, 2002). Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien, welche die Wirksamkeit von achtsamkeitsbasierten Interventionen u. a. in Bezug auf viele psychische Störungen (Goldberg et al., 2018) und bei chronischem Schmerz (Majeed et al., 2018) darlegen.

In einer aktuellen Meta-Analyse (Simpson et al., 2019) wurde geschlossen, dass AIs eine effektive Behandlungsmethode bei der Verbesserung der mentalen Gesundheit bei MS darstellen. Es wurden acht RKTs (siehe Tabelle 1) mit Depression als Outcome eingeschlossen. Die Interventionen erfolgten individuell, gruppenbasiert

oder online. Ein Großteil der Studien beruhte auf Methoden der MBSR, aber auch MBCT wurde als Intervention eingesetzt. In Bezug auf depressive Symptome zeigte sich eine moderate Effektstärke (SMD = 0.35, 95% CI 0.17–0.53). Auch bezüglich der AIs wurden immer häufiger Onlineformate angewendet, welche sich ebenfalls als effektiv in der Reduktion depressiver Symptomatik darstellten (Cavallera et al., 2019; Montañés-Masias et al., 2022). In einer aktuellen RKT mit großer Stichprobe ($N = 132$) wurde ein AI-basiertes Onlineformat hinsichtlich der Reduktion depressiver Symptome untersucht (Sesel et al., 2022). Es wurde eine signifikante Reduktion depressiver Symptome im Vergleich zur Warteliste in Bezug auf die Allgemeine Depressionsskala (ADS; Hautzinger, 1993) gefunden ($p = .046$, $d = 0.39$), wobei der Effekt für Personen mit einer Vorgeschichte einer Depression noch größer war ($p = .034$, $d = 0.66$). Ähnliche Resultate fanden Sadeghi-Bahmani et al. (2022), welche die Effekte von MBSR mit einer Warteliste in Bezug auf die Verbesserung von emotionalen Kompetenzen und depressiver Symptomatik verglich. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion depressiver Symptomatik im Vergleich zur Kontrollgruppe (Warteliste). Zudem wurde erstmalig im Rahmen einer explorativen Arbeit ein Achtsamkeitstraining im Akutsetting der Neurologie eingesetzt, in der die Patienten sich im Durchschnitt nur acht Tage im Krankenhaus aufhielten. Es wurde bereits nach dieser kurzen Zeitspanne eine signifikante Reduktion von depressiven Symptomen, ebenfalls bei moderater Effektstärke, beobachtet (Sauder et al., 2021a). Das Manual zu der Studie kann bei Sauder et al. (2021a) und Hansen, Wettinger und Keune (2021) vorgefunden werden. Fraglich ist bei dieser, aber auch bei vielen anderen Studien, wie nachhaltig die Veränderungen der Effekte sind, da kaum Follow-Up-Untersuchungen existieren. In der Meta-Analyse von Simpson et al. (2019) zeigte sich über die Studien eine kleine bis moderate Effektstärke (SMD = -0.35 (0.17, 0.53). Bei einer Betrachtung von Studien mit einer aktiven Kontrollgruppe reduzierte sich die durchschnittliche Effektstärke auf ein kleines Niveau (SMD = -0.15 (-0.09, 0.40).

Akzeptanz- und Commitment-Therapie

Die Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT) gehört zu den sogenannten „Dritte-Welle-Verfahren“ der kognitiven Verhaltenstherapie. Im Zentrum der Behandlung steht das Akzeptieren ungewollter Gedanken und Gefühle, welche als unkontrollierbar erlebt werden, sowie ein werteorientiertes Leben zu leben (Eifert, 2022). Im letzten Jahr wurde eine Meta-Analyse bestehend aus sechs RKTs zur Wirksamkeit von ACT bezüglich Stress, Angst und Depression bei MS veröffentlicht (Thompson et al., 2022;

Studien sind Tabelle 1 zu entnehmen). Es konnte jedoch nur ein kleiner signifikanter Effekt auf Stress, aber nicht hinsichtlich Angst und Depression, beobachtet werden. Es ergaben sich hinsichtlich depressiver Symptome keine signifikanten Gruppenunterschiede. Wenn jedoch ausschließlich Studien mit aktiver Kontrollgruppe berücksichtigt wurden, konnte immerhin ein moderater Effekt vorgefunden werden (SMD = -0.53 (-1.06, -0.00). Insgesamt erscheint die Generalisierbarkeit der Ergebnisse aufgrund der niedrigen Fallzahlen aus lediglich fünf Studien jedoch eingeschränkt. Aufgrund der guten Wirksamkeit von AIs bei MS und der annehmenden Haltung bei ACT vor dem Hintergrund einer chronischen und nicht heilbaren Erkrankung, erscheint es naheliegend, dass ACT eine hilfreiche Behandlungsmethode bei MS darstellen könnte. Folgestudien sollten der Frage nach der Wirksamkeit von ACT bei MS weiter nachgehen.

Das Wichtigste auf einen Blick

Zusammenfassend gibt es mit den genannten Verfahren insgesamt gut umsetzbare und effektive Methoden zur Reduktion depressiver Symptome bei Personen mit MS. Insgesamt weisen sowohl die KVT als auch AIs im Durchschnitt moderate Effektstärken auf, wobei die KVT den AIs leicht überlegen ist (siehe Tabelle 1). Für eine abschließende Beurteilung der ACT fehlen noch weitere qualitativ hochwertige Folgestudien. Insgesamt weist das Forschungsgebiet der psychotherapeutischen Behandlung der Depression bei MS noch einige Wissenslücken auf und es bedarf weiterer qualitativ-hochwertiger RKTs. Jedoch kann man nach derzeitigem Wissensstand die KVT und AIs als psychotherapeutische Verfahren der Depression bei MS empfehlen. In diesem Zusammenhang haben sich Online-Programme als effektive und gut umsetzbare Methoden erwiesen, die neben der klassischen Psychotherapie als wirksam empfohlen werden können.

Fatigue

75% der Personen mit MS berichten von Fatigue (Lerdal et al., 2007), welches damit eines der häufigsten Symptome bei der MS darstellt und mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist. Fatigue wird als „subjektiver Mangel an körperlicher und/oder mentaler Energie, der von der Person als Beeinträchtigung der üblichen und gewünschten Aktivitäten empfunden wird“ beschrieben (Guidelines MSC for CP, 1998). Fatigue ist ein multidimensionales Konstrukt mit verschiedenen Einflussfaktoren, welche gesamthaft bis heute nicht erfasst worden

Tabelle 2. Beschreibung der eingeschlossenen Studien zu psychologischen Interventionen hinsichtlich der Fatigue bei MS

KVT	Fatigue				
Autor (Jahr)	Intervention	N	Kontrollgruppe	Outcome	Hauptergebnisse SMD (95% CI) Cohens D (95% CI)
<i>Studien aus der Meta-Analyse von van den Akker et al. (2016)</i>					
Moss-Morris (2012)	Selbstmanagement internet-basiert und Telefon	40	TAU	CFQ, MFIS	SMD = -1.13 (-1.81, -0.46)
Thomas (2014)	KVT Gruppe face to face	164	TAU	FAI	SMD = -0.07 (-0.39, 0.26)
<i>Aktive Kontrollgruppe</i>					
Ehde (2015)	Selfmanagement über Telefon, individuell	163	MS Edukation	MFIS	SMD = -0.24 (-0.57, 0.09)
Van Kessel (2008)	KVT Einzel	72	Entspannungs-training	CFQ	SMD = -0.75 (-1.23, -0.27)
				Insgesamt ¹	SMD = -0.47 (-0.88, -0.06)
<i>Weitere Studien nach der Meta-Analyse von van den Akker et al. (2016)</i>					
Finlayson (2011)	Fatiguemanagement KVT, Telekonferenz	181	Warteliste	FIS FSS	FIS-Subskalen für Post 1: Kognitiv: $d = 0.48$ (0.41, 0.57); Physisch: $d = 0.49$ (0.41, 0.57); Sozial: $d = 0.59$ (0.52, 0.66), für FSS: kein sig. Gruppenunterschied
Van den Akker (2017)	KVT Einzel	91	Konsultationen mit einer MS Nurse, keine aktive Kontrolle	CIS20r	$\beta = -6.7$ (95% CI = -10.7; -2.7)
Pöttgen (2018)	Online Fatigueprogramm ELEVIDA	275	Warteliste	CFQ	$d = 0.53, p < 0.0007$,
Achtsamkeit Fatigue					
<i>Studien aus der Meta-Analyse von Simpson et al. (2020)</i>					
Grossman (2010)	MBSR in Gruppe	150	TAU	MFIS	SMD = 0.38 (0.05, 0.71)
Bogosian (2015)	MBCT Gruppen Videokonferenz	40	Warteliste	FSS	SMD = 0.29 (-0.18, 0.76)
Nejati (2016)	MBSR Gruppe	24	Keine Angabe	FSS	SMD = 0.80 (-0.04, 1.64)
Simpson (2017)	MBSR (N = 50)	50	TAU	PSS, EQ-5D	SMD = 0.33 (-0.30, 0.96)
<i>Aktive Kontrollgruppe</i>					
Carletto (2017)	Body Affective Mindfulness Intervention	90	Psychoedukation	FSS	SMD = 0.19 (-0.22, 0.60)
Cavalera (2019)	MBSR Gruppen Videokonferenz	139	Online Psychoedukation	MFIS	SMD = -0.01 (-0.37, 0.35)
Senders (2019)	MBSR	62	Edukative Kontrollgruppe	PSS, PROMIS	SMD = 0.21 (-0.32, 0.74)
				Insgesamt ²	SMD = 0.24 (0.08, 0.41)
				Aktive Kontrollgruppe ² :	SMD = 0.10 (-0.14, 0.34)
<i>Weitere Studien nach der der Meta-Analyse von Simpson et al. (2020)</i>					
Sadeghi-Bahmani (2022)	MBSR vs. ACT vs Kontrolle	76	Warteliste	FSS	$p < .05, \eta^2 = 0.108$
Sesel (2022)	MBSR	132	Warteliste	FSS	Kein sig. Unterschied

Anmerkungen: ¹: Ergebnisse von van den Akker (2016); ² Ergebnisse von Simpson et al. (2020); CFQ: Chalder Fatigue Scale (Chalder et al., 1993); CIS20r: Checklist Individual Strength-fatigue subscale (Vercoulen et al., 1994); EQ-5D: EuroQol (Janssen et al., 2013); FAI: Fatigue Assessment Inventory (Schwartz et al., 1993); FIS: Fatigue Impact Scale (Fisk et al., 1994); FSS: Fatigue Severity Scale (Krupp et al., 1989); KVT: Kognitive Verhaltenstherapie; MBCT: achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie; MBSR: achtsamkeitsbasierte Stressreduktion; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale (Guidelines MSC for CP, 1998); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (Rothrock et al., 2010); PSS: Perceived Stress Scale (Cohen et al., 1994).

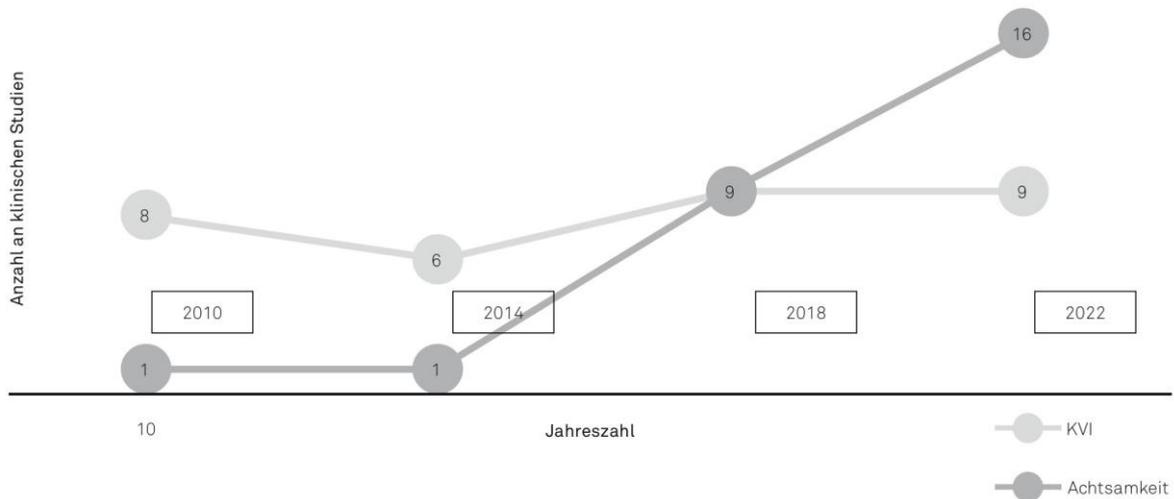


Abbildung 1. Übersicht publizierter klinischer Trials zu Achtsamkeitsbasierten Interventionen und Kognitiver Verhaltenstherapie bei MS auf Pub-Med.

sind. Neben krankheitsinhärenten Faktoren wie inflammatorischen Prozessen, axonaler Beschädigung und neurobiologischen Alterationen (Flachenecker et al., 2004; Hanken et al., 2014; Tartaglia et al., 2004), spielen auch psychosoziale Faktoren wie Selbstwirksamkeit, Schlafqualität, Stress, sowie behaviorale Faktoren wie körperliche Aktivität eine wesentliche Rolle (Trojan et al., 2007). Die psychosozialen und behavioralen Faktoren sind potenziell modifizierbar und können daher auch ein Ziel psychologischer Interventionen darstellen. Darüber hinaus gibt es keine überzeugende Wirksamkeit pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten der Fatigue bei MS (Möller et al., 2011), was die Relevanz psychologischer Interventionen unterstreicht.

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Interventionen im Rahmen der KVT in Bezug auf Fatigue bei MS konzentrieren sich vornehmlich auf Aktivitätenplanung im Sinne einer ausgewogenen Aktivitäts- und Ruheratio, Umgang mit Stress, Identifikation und Umgang mit dysfunktionalen Denkmustern, Umgang mit Schüben, Schlafhygiene, Umgang mit schwierigen Gefühlen, sowie ein besseres Verständnis für MS-Symptome (Ehde et al., 2015; Moss-Morris et al., 2012; van Kessel et al., 2008, 2016).

Im Rahmen einer Meta-Analyse wurden die oben genannten vier Studien, allesamt RKTs in Bezug auf die Effektivität der Reduktion von Fatigue bei MS überprüft (van den Akker et al., 2016, siehe Tabelle 2). Es zeigte sich insgesamt eine signifikante Reduktion der Fatigue-Sympto-

matik mit einem moderaten Effekt ($SMD = -0.47$, 95% CI -0.88 ; -0.06). Drei der Studien lieferten zudem langfristige Follow-Up-Daten (8 Monate bis 12 Monate). Der positive Effekt war zwar auch nach diesem Zeitraum noch signifikant, reduzierte sich aber ($SMD = -0.30$). Zwei Studien (Ehde et al., 2015; van Kessel et al., 2008) verfügten über aktive Kontrollgruppen. Erstere Studie konnte keinen signifikanten Gruppenunterschiede feststellen (Ehde et al., 2015), während letztere einen signifikanten Gruppenunterschied bei moderater Effektstärke nachweisen konnte (van Kessel et al., 2008). Die Interventionen erfolgten entweder telefonisch oder online. Auch hier muss kritisch angemerkt werden, dass sich die Interventionen im Modus der Ausführung hinsichtlich telefonisch oder online, individuell oder gruppenbasiert, in Intensität (z.B. ein oder dreimal die Woche) und bezüglich unterschiedlicher Kontrollgruppen als äußerst heterogen darstellten. In einer Studie von van den Akker et al. (2017) zeigte der Einsatz von Methoden der KVT im Einzelsetting im Vergleich mit einer Warteliste ebenfalls eine signifikante Reduktion von Fatigue (siehe Tabelle 2).

Neben den KVT-basierten Interventionen gab es auch Bestrebungen edukative Fatiguemanagementprogramme für Personen mit MS zur Verfügung zu stellen. Bereits 1995 wurde ein 6-wöchiges Programm mit dem Titel „Managing Fatigue“ erstellt, um Betroffenen zu helfen, einen besseren Umgang mit Fatigue zu erlernen (Packer, Brink & Sauriol, 1995). Folgende Aspekte stehen dabei im Vordergrund: Aktivitäten hinsichtlich der eigenen Energie analysieren und anpassen, Ausgleich von Arbeiten und Ruhe, Delegation einiger Tätigkeiten, Prüfung und Änderung von Normen und Prioritäten, effiziente Nutzung des Kör-

pers, Organisieren von Arbeitsbereichen und Verwenden von Hilfstechnologien, um mit der eigenen Energie effizient hauszuhalten. In einer RKT zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der Fatigue. Die Effektgrößen stellten sich hinsichtlich mentaler Fatigue als moderat und hinsichtlich körperlicher Fatigue als groß dar (Mathiowetz et al., 2005). Auch wenn das Programm adaptiert via Telefonkonferenz vermittelt wurde, konnten die positiven Effekte bei moderaten Effektstärken repliziert werden (Finlayson et al., 2011).

In einer aktuellen Meta-Analyse wurden die KVT-basierten und edukativen Fatiguemanagementprogramme gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass die KVT-basierten effektiver als die rein edukativen Fatiguemanagementprogramme waren und dass individuelle Therapie einen größeren Effekt als Gruppentherapie hinsichtlich der Reduktion von Fatigue besitzt (Wendebourg et al., 2017).

Wie auch schon im Abschnitt zur Depression erwähnt, sind insbesondere bei der MS telemedizinische Interventionen von großer Relevanz. In diesem Zusammenhang wurde in Zusammenarbeit mit mehreren deutschen Kliniken ein auf KVT-Techniken basierendes Online-Programm (ELEVIDA) zur Verringerung der Fatigue bei Personen mit MS entworfen (Pöttgen et al., 2018). Die Vermittlung der Strategien findet in einem simulierten Dialog statt und den Teilnehmenden werden Hausaufgaben aufgegeben. In einer groß RKT (Interventionsgruppe: $N = 139$, Kontrollgruppe: $N = 136$) wurde die Effektivität des Programmes über einen Zeitraum von 12 Wochen und einem Follow-Up nach 24 Monaten untersucht. Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich in der ELEVIDA-Gruppe eine signifikante Reduktion der Fatiguesymptome sowohl nach 12 Wochen als auch bei der Follow-Up-Untersuchung. Die Effektstärke stellte sich als moderat dar ($d = 0.53$; Pöttgen et al., 2018).

Achtsamkeitsbasierte Interventionen

Viele der im Abschnitt zur Depression aufgeführten Studien zu AIs bei MS haben neben Depression auch Fatigue als Outcome untersucht (u. a. Grossman et al., 2010; Bogosian et al., 2015). In der bereits erwähnten Studie von Grossman et al. (2010) zeigte sich neben der Reduktion depressiver Symptome eine signifikante Reduktion von Fatigue in der Achtsamkeitsgruppe in Kontrast zur Kontrollgruppe ($ES = 0.41$ 95% CI 0.09, 0.73). Der Effekt war auch bei Follow-Up nach 6 Monaten zu beobachten ($ES = 0.38$, 95% CI 0.05, 0.71).

In einer aktuellen Meta-Analyse wurden zehn RKTs eingeschlossen (Simpson et al., 2020). In Bezug auf eine Reduktion von Fatigue wurde ein kleiner Effekt bei jeglicher Kontrollgruppe ($SMD = 0.24$, 95% CI 0.08–0.41) gefun-

den; bei einer aktiven Kontrollgruppe verkleinerte sich der Effekt auf 0.10 (95% CI –0.14, 0.34) und erreichte keine statistische Signifikanz. Nach der Meta-Analyse (Simpson et al., 2020) wurden noch zwei weitere RKTs veröffentlicht, welche bereits im Abschnitt zur Depression erwähnt wurden. In der einen Studie (Sadeghi-Bahmani et al., 2022) zeigte sich ein signifikanter Effekt der Achtsamkeitsgruppe gegenüber der Warteliste mit moderater Effektstärke, während es in der anderen Studie (Sesel et al., 2022) keinen signifikanten Unterschied gab.

Wie bei der KVT auch, wurde die Effektivität internet-basierter AIs auf die Reduktion von Fatigue bei MS untersucht. Hier zeigte sich ebenfalls, dass auch ein online durchgeführtes Achtsamkeitstraining hilfreich bei der Reduktion MS-assoziiertes Fatigue sein kann (Bogosian et al., 2015; Senders et al., 2019).

Bereits in der Einleitung wurde erwähnt, dass Depression und Fatigue bei MS eng miteinander verknüpft sind und sich in der Symptomatik überschneiden (Diamond et al., 2008; Penner, 2016). Um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen, wurde versucht, den Zusammenhang zwischen Achtsamkeit, Depression und Fatigue durch Mediationsanalysen zu ermitteln (Sauder et al., 2021b). Hier ergaben sich Hinweise darauf, dass der negative Zusammenhang zwischen erhöhter Achtsamkeit und reduzierter Fatigue durch eine verminderte Depression mediiert wird. Dieser mediative Zusammenhang konnte in einer Querschnittsstudie (Sauder et al., 2021b) und teilweise in einer Interventionsstudie (Sauder et al., 2021a) beobachtet werden. Dies wirft die Frage auf, inwieweit sich AIs hinsichtlich der Reduktion von Fatigue bei MS als hilfreich erweisen, wenn keine depressive Symptomatik vorhanden ist. Nachfolgeuntersuchungen sollten sich dieser Fragestellung mit RKTs mit größeren Stichproben annehmen.

Das Wichtigste auf einen Blick

Auch bezüglich der Fatigue bei MS gibt es evidenzbasierte psychologische Interventionen, die Personen mit MS empfohlen werden können. Die größten Effektstärken besitzen KVT-basierte Fatiguemanagementprogramme. Neben der Psychoedukation zum Thema Fatigue und Umgang mit Fatigue, wird auch auf die Kognitionen und Gefühle der Betroffenen eingegangen. U. a. sind Selbstwirksamkeit und Stress bedeutende Prädiktoren von Fatigue (Trojan et al., 2007) und eine KVT kann Betroffenen helfen deren Selbstwirksamkeit und Stressmanagement zu verbessern. Mit ELEVIDA gibt es zudem ein evidenzbasiertes Online-Programm, welches bei der Reduktion von Fatigue hilfreich (Pöttgen et al., 2018) und von Therapeutinnen und Therapeuten und Ärztinnen und Ärzten im

Rahmen einer DiGA als Kassenrezept verschrieben werden kann. Überdies stehen mehrere Studien, die AIs in Zusammenhang mit Fatigue bei MS untersucht haben, zur Verfügung. Bei den AI-basierten Interventionen liegen die Effektstärken bezüglich der Reduktion von Fatigue hinter denen der KVT.

Angst

Obwohl bis zu 57 % der Personen mit MS von klinisch relevanten Ängsten betroffen sind (Garfield & Lincoln, 2012), wurden bisher nur wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt. Die Unvorhersehbarkeit der Erkrankung, sowie die mögliche Exazerbation der MS-Symptome einhergehend mit deren Einschränkungen, lösen Sorgen und Ängste bei vielen Betroffenen aus (Butler et al., 2016; Janssens et al., 2004). In einem aktuellen systematischen Review wurden Prävalenzraten von klinisch relevanten Ängsten und deren Subtypen analysiert (Butler et al., 2016). Die Prävalenz lag zwischen 4 % (Montel & Bungener, 2007) und 57 % (Garfield & Lincoln, 2012) für klinische Ängste allgemein. Basierend auf einer Studie von Shabani et al. (2007) hatten 11.8 % der untersuchten Personen mit MS eine Generalisierte Angststörung (GAS), 1.2 % eine Panikstörung, 7.1 % eine spezifische Phobie und 11.8 % eine Zwangsstörung. Eine andere Studie fand deutlich höhere Prävalenzraten bei der GAS (18.9 %), der spezifischen Phobie (18.9 %) und der Zwangsstörung (14.9 %; Uguz et al., 2008). Für die Zwangsstörung wurde zudem an anderer Stelle eine Prävalenz von 16.1 % berichtet (Foroughipour et al., 2012). Die Studienlage deutet überdies auf eine starke Assoziation zwischen Ängsten und Depression hin. Wie bei der Depression auch, scheinen zudem maladaptive Copingstrategien bei der Entstehung von Angststörungen bei MS eine Rolle zu spielen (Butler et al., 2016).

Kognitive Verhaltenstherapie

Wie der S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen zu entnehmen (Bandelow et al., 2015) ist die KVT die erste Wahl unter den Psychotherapien. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass die wenigen Studien zu psychologischen Interventionen zur Angst bei MS die Wirksamkeit von KVT untersuchten. Mohr et al. (2005b) waren die Ersten, die eine RKT zu einer KVT-basierten Intervention bei MS durchführten. Die eingeschlossenen Probandinnen und Probanden hatten eine spezifische Phobie vor Selbstinjektion mit Spritzen und erhielten in der Interventionsgruppe eine verhaltenstherapeutische Intervention. Es zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (Telefon

Support) eine Tendenz, dass mehr Personen sich nach der Intervention ihre Medikation selbst injizieren konnten. Jedoch war der Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant. Zur Behandlung einer Zwangsstörung bei MS sind bisher keine Studien erschienen.

In der Studie um das Fatigue-Programm ELEVIDA (Pöttgen et al., 2018) wurde als sekundäres Outcome Angst untersucht. Hier zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion auf der Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety (HADS-A). In einer Pilotstudie zu einem Online-Programm, welches KVT und Kognitive Therapie kombiniert, konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion von Angst beobachtet werden. Jedoch handelte es sich hierbei um eine Machbarkeitsstudie ohne Kontrollgruppe (Gandy et al., 2020).

Drei der im Unterteil zu Selbstmanagement-Therapie (SM-T) aufgeführten Studien, untersuchten neben der Depression auch Angst als Outcome. In der bereits aufgeführten Studie von Moss-Morris et al. (2012), in der eine internetbasierte SM-T durchgeführt wurde, konnte eine signifikante Reduktion von Angst beobachtet werden (Baseline: 8.26 ± 4.31 , post: 6.44 ± 3.91 , $p = .001$).

Achtsamkeitsbasierte Interventionen

In der Meta-Analyse von Simpson et al. (2019) untersuchten die Autoren die Fragestellung wie effektiv sich AIs in Bezug auf Angst bei MS gestalten, da es bisher kaum wissenschaftliche Evidenz für die psychotherapeutische Behandlung von Angst bei MS gibt. Es wurden insgesamt acht Studien (alle RKTs) in die Meta-Analyse eingeschlossen, wobei sich AIs insgesamt als effektiv bei der Reduktion von Angst erwiesen (SMD = 0.35 95 % CI 0.15–0.55). Die Heterogenität der Effektmaße zwischen den Studien wurde als niedrig eingestuft ($I^2 = 25\%$). Werden nur aktiv-kontrollierte Studien (drei) in die Analyse inkludiert, verkleinert sich der Effekt und wird nichtsignifikant (SMD = 0.11 (–0.13, 0.35)). In einer bereits aufgeführten RKT (Sesel et al., 2022) konnte kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich Angst als Outcome beobachtet werden.

Akzeptanz- und Commitment-Therapie

In der bereits erwähnten Meta-Analyse (Thompson et al., 2022) wurde neben der Effektivität von ACT-basierten Interventionen auf Depression, auch Angst analysiert. Es wurden vier RKTs in die Analyse eingeschlossen (siehe Tabelle 3). Es zeigte sich insgesamt ein moderater Effekt auf die Reduktion von Angst, welcher aber statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 3. Beschreibung der eingeschlossenen Studien zu psychologischen Interventionen hinsichtlich Angst bei MS

KVT		Angst			
Autor (Jahr)	Intervention	N	Kontrollgruppe	Outcome	Hauptergebnisse SMD (95% CI) Cohens D (95% CI)
Mohr (2005b)	KVT spezifische Phobie (Injektionsphobie)	127	Telefon Support	Strukturiertes Klinisches Inter- view für DSM	SMD = -0.17 (-0.53, 0.19)
Achtsamkeit		Angst			
<i>Studien aus der Meta-Analyse von Simpson et al. (2019)</i>					
Grossman (2010)	MBSR	150	TAU	STAI	SMD = 0.82 (-0.29, 1.93)
Bogosian (2015)	MBCT Gruppen Videokonferenz	40	Warteliste	GHQ HADS	SMD = 0.13 (-0.28, 0.55)
Simpson (2017)	MBSR	50	TAU	PSS, EQ-5D	SMD = 0.62 (0.04, 1.20)
Kolahkaj & Zargar (2015)	MBSR	48	TAU	DASS	SMD = 0.61 (0.07, 1.14)
Bahrani (2017)	MBCT Gruppe	56	TAU	DASS	SMD = 0.86 (0.29, 1.43)
<i>Aktive Kontrollgruppe</i>					
Carletto (2017)	Body Affective Mindfulness Intervention	90	Psychoedukation	BAI	SMD = 0.33 (0.00, 0.66)
Senders (2019)	MBSR	62	Edukative Kontrollgruppe	PROMIS	SMD = 0.16 (-0.20, 0.52)
Cavalera (2019)	MBSR Gruppen Videokonferenz	139	Online Psychoedukation	HADS	SMD = -0.01 (-0.54, 0.52)
				Insgesamt ¹	SMD = 0.35 (0.15, 0.55)
				Aktive Kontrollgruppe ¹	SMD = 0.11 (-0.13, 0.35)
<i>Weitere Studien nach der Meta-Analyse von Simpson et al. (2019)</i>					
Sesel (2022)	MBSR über Internet	132	Warteliste	GAD 7	Kein signifikanter Gruppenunterschied
ACT		Angst			
<i>Studien aus der Meta-Analyse von Thompson et al. (2022)</i>					
Giovannetti (2020)	ACT Gruppe	39	Entspannungstraining	HADS	SMD = -0.54 (-1.20, 0.11)
Meek (2021)	ACT Telefon, erste Sitzung face to face	14	TAU	HADS	SMD = -0.67 (-1.76, 0.42)
Nordin (2012)	ACT, Gruppe face to face	21	Entspannungstraining	HADS	SMD = 0.40 (-0.47, 1.27) für Kontrollgruppe
Proctor (2018)	ACT, individuell über Telefon	27	TAU	GAD 7	SMD = -0.81 (-1.63, 0.02)
				Insgesamt ²	SMD = -0.41 (-0.93, 0.11)
				Aktive Kontroll- gruppe ²	SMD = -0.12 (-1.04, 0.80)

Anmerkungen: ¹Ergebnisse von Simpson et al. (2019); ²Ergebnisse von Thompson et al. (2022); ACT: Akzeptanz – und Commitment-Therapie; BAI: Beck-Angst-Inventar (Beck et al., 1988); DASS 21: Depressions-Angst-Stress-Skalen (Antony et al., 1998); EQ-5D: EuroQol (Janssen et al., 2013); GAD: Generalized Anxiety Disorder (Spitzer et al., 2006); GHQ: General Health Questionnaire (Goldberg et al., 1997); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983); KVT: Kognitive Verhaltenstherapie; MBCT: Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie; MBSR: Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (Rothrock et al., 2010); PSS: Perceived Stress Scale (Cohen et al., 1994); STAI: State-Trait-Anxiety Inventory (Spielberger & Gorsuch, 1970).

Das Wichtigste auf einen Blick

Die KVT stellt bei Angststörungen die wissenschaftlich fundierteste und am besten erforschte Therapieform dar. Es ist daher anzunehmen, dass diese sich auch bei Personen mit MS mit einer Angststörung als wirkungsvoll erweisen könnte. Jedoch muss die derzeitige Studienlage diesbezüglich als unzureichend beurteilt werden. Hinsichtlich AIs gibt es mittlerweile qualitativ hochwertige Studien, die aufzeigen, dass diese Verfahren hilfreich bei der Behandlung von Ängsten bei MS sein können. Die bisherigen Studien zu ACT liefern ebenfalls erste Hinweise, dass diese auch eine effektive Behandlungsmöglichkeit darstellen könnte. Die bisherigen Effektstärken liegen über denen der AIs, erreichen aber keine statistische Signifikanz. Weitere RKTs sind hier ebenfalls dringend zu empfehlen.

Schmerz

Lange Zeit wurde aus (neuro)-psychologischer Sicht von einer Triade an Symptomen bei der MS berichtet: Kognitive Defizite, Depression/Angst und Fatigue (Penner, 2016). Die Rolle von Schmerz wurde hierbei jedoch nicht ausreichend beachtet. Die Prävalenz von chronischem Schmerz wird bei der MS auf 50 % geschätzt (O'Connor et al., 2008). Schmerz ist stark mit Depression assoziiert und hat überdies deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen. Schmerz bei der MS ist multifaktoriell und äußert sich in unterschiedlichen Schmerzarten – darunter optische Neuritis, Spasmen, zentral neuropathischer Schmerz, neuropathischer Schmerz in den Extremitäten, Trigeminusneuralgie, Lhermitte-Zeichen, sowie Rücken- und Kopfschmerzen (O'Connor et al., 2008).

Die Psychotherapie übernimmt eine wichtige Funktion bei der Behandlung von chronischem Schmerz in der Neurorehabilitation, da sie komorbide Störungen (u.a. Depression) und psychologische Ursachen bei der Aufrechterhaltung der Schmerzsymptomatik behandeln und den wahrgenommenen Schmerz mittels absteigender inhibitorischer Steuerungssysteme reduzieren können (Castellnuovo et al., 2016). Die KVT ist dabei die am besten untersuchte Psychotherapiemethode und erste Wahl bei der Behandlung von chronischen Schmerzen (Ehde et al., 2014). Es gibt jedoch auch Studien, die aufzeigen, dass AIs in der Wirksamkeit bei der Behandlung von chronischem Schmerz der KVT ebenbürtig sein können (Cherkin et al., 2016; Pardos-Gascón et al., 2021).

In einer aktuellen Cochrane Analyse wurden die nicht-pharmakologischen Therapiemöglichkeiten und deren Evidenzgrad bei der MS, darunter auch die Psychotherapie näher beleuchtet (Amatya et al., 2018). Es wurde ge-

schlussfolgert, dass der Evidenzgrad der Psychotherapie derzeit als sehr niedrig eingestuft werden muss. Zum Zeitpunkt dieser Analyse (Amatya et al., 2018) wurden lediglich drei Studien zur psychotherapeutischen Behandlung von Schmerzen bei MS publiziert (siehe Tabelle 4). Diese untersucht jeweils die Wirksamkeit eines Fatigue-Selbstmanagementprogramm, Selbsthypnose und Bio-Feedback. In der Studie von Ehde et al. (2015) zeigte sich keine signifikante Veränderung des subjektiven Schmerzempfindens im Rahmen des Fatigue-Selbstmanagementprogramms. In den beiden Studien von Jensen (Jensen et al., 2009, 2016) konnte weder für Selbsthypnose noch für Biofeedback eine Wirksamkeit bei der Reduktion von Schmerz nachgewiesen werden. Jedoch muss kritisch angemerkt werden, dass in beiden Studien die Stichproben klein waren. Nach Erscheinen der Cochrane Analyse wurden zwei weitere Studien zu gänzlich KVT-basierten Interventionen veröffentlicht. In einer Pilotstudie wurde eine einmalige 120-minütige Intervention basierend auf Schmerz edukation und KVT-Elementen via Videokonferenz durchgeführt (Alschuler et al., 2021). Hier fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied zur Warteliste. In einer anderen Studie wurde die Wirksamkeit von Schmerz edukation plus KVT im Vergleich zu einer reinen Edukationsgruppe untersucht, wobei sich auch hier kein signifikanter Gruppenunterschied ergab (Gromisch et al., 2020).

In der Meta-Analyse evaluierten Simpson et al. (2020) die Wirksamkeit von AIs u.a. in Bezug auf Schmerz bei MS, wobei drei Studien eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 4). Die Effektstärke war mit einer SMD von 0.16 (95 % CI -0.46-0.79) klein und es wurde geschlussfolgert, dass aus jetziger Sicht AIs keine wirksame Therapiemethode bei der Behandlung von Schmerz bei MS darstellen. Eine RKT, die nach der Meta-Analyse erschienen ist (Dunne et al., 2021) fand ebenfalls keinen signifikanten Effekt der MBSR-Gruppe gegenüber der Warteliste.

Das Wichtigste auf einen Blick

Zusammenfassend gibt es bis dato nur wenig Studien, die sich der Behandlung von Schmerz bei MS aus psychologischer Sicht angenommen haben. Weder für die KVT noch für AIs konnten bisher überzeugende Daten zur Wirksamkeit geliefert werden. Nach unserem Kenntnisstand sind lediglich zwei Studien durchgeführt worden, die eine standardmäßige KVT-basierte Schmerzbehandlung evaluiert haben, wobei es sich bei einer Studie um eine Pilotstudie handelte. Folgestudien zu diesem Thema sind daher dringend angeraten. Dies schlägt sich auch in den Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2022) zu MS nieder, in der aufgrund sehr limitierter Evidenz keine klaren Empfehlungen für nichtpharma-

Tabelle 4. Beschreibung der eingeschlossenen Studien zu Psychotherapie hinsichtlich Schmerz bei MS

KVT		Schmerz			
Autor (Jahr)	Intervention	N	Kontrollgruppe	Primärer Outcome	Hauptergebnisse SMD (95% CI) oder Cohens D (95% CI)
Ehde (2015)	Selbstmanagement über Telefon	163	Edukation über MS	BPI	Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Alschuler (2021)	KVT-Videokonferenz	27	Treatment as Usual	PCS, NRS, PROMIS	Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Gromisch (2020)	KVT individuell	20	Edukation über MS	NRS, WHYMPI, McGill Pain Questionnaire (Katz & Melzack, 2022)	Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied
Achtsamkeit		Schmerz			
<i>Studien aus der Meta-Analyse von Simpson et al. (2020)</i>					
Bogosian (2015)	MBCT Gruppen Videokonferenz	40	Warteliste	NRS	SMD = 0.59 (0.14, 1.04)
Senders (2019)	MBSR	62	Edukative Kontrollgruppe	PROMIS Schmerzinterferenz	SMD = -0.45 (-0.98, 0.08)
Simpson (2017)	MBSR Gruppe	50	Treatment as Usual	PES	SMD = 0.32 (-0.25, 0.89)
Insgesamt ¹ :					0.16 (-0.46, 0.79)
<i>Weitere Studien nach der Meta-Analyse von Simpson et al. (2020)</i>					
Dunne (2021)	Online MBSR vs. Stuhlyoga vs. Warteliste	55	Warteliste	BPI	Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied

Anmerkungen: ¹Ergebnisse von Simpson et al. (2020); ACT: Akzeptanz – und Commitment-Therapie; BPI: Brief Pain Inventory (Tan et al., 2004); KVT: Kognitive Verhaltenstherapie; MBCT: Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie; MBSR: Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion; NRS: Numerical Rating Scale (Price et al., 1994); PCS: Pain Catastrophizing Scale (Sullivan et al., 1995); PES: Pain Effects Scale (Stewart et al., 1988); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (Rothrock et al., 2010); WHYMPI: West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (Kerns et al., 1985).

kologische Behandlungsmöglichkeiten, darunter auch der Psychotherapie, gegeben werden.

Diskussion

Das Ziel dieses Reviews liegt in der Darstellung psychotherapeutischer Interventionsmöglichkeiten und deren Evidenzgrad bezüglich der „unsichtbaren“ Symptome der MS. Die höchsten Effektstärken zeigen derzeit die kognitive Verhaltenstherapie, gefolgt von achtsamkeitsbasierten Interventionen (AI) bei Depression und Fatigue. Die bisherige Studienlage zur Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT) legt nahe, dass die ACT ein gut wirksames Verfahren bei Depression und Angst darstellen könnte, jedoch sich derzeit als unzureichend für eine abschließende Beurteilung darstellt. Die Studienlage bezüglich Therapiemöglichkeiten bei Angst und insbesondere Schmerz ist als überschaubar einzuschätzen und es bedarf dringend Folgestudien in diesem Bereich.

Spezifität der Behandlung bei MS

Bereits frühere Studien (Mohr et al., 2001) legten nahe, dass die psychotherapeutische Behandlung für die MS spezifische Therapieelemente beinhalten sollte. Während manche Studien (u. a. Fischer et al., 2015) ein nicht spezifisches KVT-basiertes Programm in Bezug auf Depression evaluierten, haben Gold et al. (2023) ein Onlineprogramm an Personen mit MS adaptiert. So werden sowohl in der Psychoedukation auf die Entstehung einer Depression bei MS als auch in Therapieelementen (Verhaltensaktivierung) auf die Charakteristika der MS eingegangen. Die Effektstärken des an Personen mit MS adaptierten Programmes (Gold et al., 2023) zeigten größere Effektstärken als das Programm „Deprexis“ von Fischer et al. (2015). Jedoch muss hierbei angemerkt werden, dass es keine Studien gibt, die eine nicht spezifische mit einer an MS adaptierten Behandlung verglichen haben, so dass hier keine abschließende Beurteilung möglich ist. In Bezug auf AIs wurden häufig die Manuale zur MBSR übernommen, wobei z. B. in der Studie von Bogosian et al. (2015) das Manu-

al für Personen mit MS adaptiert wurde. Die meisten KVT-basierten Fatiguemanagementprogramme sind auf die MS-spezifische Fatigue zugeschnitten worden. Eine Überlegenheit von einem spezifischen gegenüber einem nicht spezifischen Vorgehen kann aufgrund der Studienlage derzeit jedoch auch hier nicht abschließend empirisch unterstützt werden.

Telemedizinische und internetbasierte Interventionen

Während insbesondere die älteren Studien (u. a. Larcombe & Wilson, 1984) im Therapiesetting vor Ort mit einer Therapeutin/einem Therapeuten durchgeführt wurden, sind insbesondere in den letzten Jahren (u. a. Fischer et al., 2015; Gold et al., 2023) sogenannte Onlineprogramme ohne direkte therapeutische Beteiligung durchgeführt worden. Eine Unterlegenheit hinsichtlich der Effektivität von internetbasierten Therapieprogrammen scheint nach derzeitigem wissenschaftlichem Stand (siehe Tabelle 1) nicht gegeben, wobei es auch hier unseres Wissens keine konkreten Untersuchungen gibt die beide Formen der Interventionen (vor Ort vs. Internet) gegenübergestellt haben. Die internetbasierten Interventionen haben den Vorteil Versorgungslücken zu schließen und Personen mit körperlichen Beeinträchtigungen einen einfachen Zugang zur Therapie zu ermöglichen. Es besteht mittlerweile die Möglichkeit, Psychotherapie über Videokonferenz mit psychologischen Psychotherapeutinnen und -therapeuten wie z. B. „Minddoc“ von den Schön Kliniken abzuhalten oder interaktive Online-Programme wie „Deprexis“ (Fischer et al., 2015), „Amiria“ (Gold et al., 2023), „Selfapy“ (Krämer et al., 2022), oder „ELEVIDA“ bei Fatigue (Pöttgen et al., 2018), als digitale Gesundheitsanwendung zu verschreiben.

Handlungsempfehlung/Entscheidungshilfen

Um Behandler_innen ein mögliches Vorgehen in Zusammenhang mit der psychotherapeutischen Behandlung der unsichtbaren Symptome zu erleichtern, wird ein folgendes mögliches Vorgehen vorgeschlagen:

Im ersten Schritt sollten in einem ausführlichen Anamnesegespräch mögliche depressive Symptome, Fatigue, Ängste und Schmerzsymptome erfragt werden. Mit den Screeningbögen der Internationalen Diagnose Checklisten für ICD-10 (IDCL; Hiller, Zaudig & Mombour, 1997) oder des Strukturierten klinischen Interview für DSM (SCID; Beesdo-Baum, Zaudig & Wittchen, 2019) können zeitökonomisch die wichtigsten Symptome von Depression und Angststörungen erfragt werden. Eine testdiagnos-

tische Erhebung von Depression, Fatigue und Ängsten wird darüber hinaus empfohlen. Zur Beurteilung sowohl depressiver und ängstlicher Symptomatik können jeweils die beiden Subskalen zu Angst und Depression der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983) verwendet werden. Aufgrund der Überschneidung von Fatigue und vegetativen depressiven Symptomen kann zudem der BDI-Fast Screen (BDI-FS; Beck et al., 2000), bestehend aus sieben Fragen, zur Anwendung gebracht werden. Auch das von Mohr et al. (2007) vorgeschlagene Screening von lediglich zwei Fragen zu (1) depressiver Stimmung und (2) Anhedonie („Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen...“), mit welchen 99% der Personen mit einer Depression korrekt identifiziert werden konnten, kann als kurzes Screening zur Depression empfohlen werden. Eine Übersicht zur Validität und Reliabilität von Screeninginstrumenten hinsichtlich Angst und Depression bei MS kann der Studie von Marrie et al. (2018) entnommen werden. Mit der Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) steht zudem ein deutschsprachiges Selbstbeurteilungsinstrument der Fatigue mit sehr guten psychometrischen Eigenschaften zur Verfügung (Penner et al., 2009). Mit dem deutschen Schmerzfragebogen (DSF; Petzke et al., 2022) können Schmerzen standardisiert erhoben werden. Des Weiteren sollten sich Behandelnde nicht davor scheuen, das Vorhandensein sexueller Dysfunktionen abzuklären, welche wiederum im Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik stehen können und von welchen Personen mit MS überdurchschnittlich häufig betroffen sind (Azimi et al., 2019).

Bei einem primären Vorliegen von depressiven Symptomen oder Fatigue sollte nach derzeitigem Wissensstand eine KVT gefolgt von AIs erwogen werden. Hierbei kann auf KVT-gestützte Onlineprogramme wie „Amiria“ oder „ELEVIDA“ verwiesen werden. Für die Behandlung der Depression gibt es evidenzbasierte Manuale wie z. B. Hautzinger (2021), welche jedoch nur unspezifisch bei Menschen mit Depression validiert wurde. Wie bereits im Unterteil zur „Spezifität der Behandlung“ erwähnt, kann es sinnvoll sein, Therapieelemente wie die Psychoedukation, Verhaltensaktivierung aber auch die kognitive Umstrukturierung an die von Personen mit MS anzupassen. Hinsichtlich Angststörungen gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine auf MS-angepasste und auf der KVT basierenden Behandlungsmöglichkeiten. AIs stellen hier eine Behandlungsmöglichkeit dar (siehe Tabelle 3). Bei einer Behandlung mit AIs kann auf die Manuale zu MBSR nach Kabat-Zinn (1990) und zu MBCT nach Segal, Williams und Teasdale (2002) verwiesen werden. Ein an Personen mit MS adaptiertes Vorgehen kann bei Hansen, Wettinger und Keune (2021) gefunden werden. Für die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen zu Schmerz bei MS gibt es derzeit keine Belege.

Berücksichtigung neuropsychologischer Beeinträchtigungen

Wie aus einer Vielzahl vorangegangener Studien (übersichtliche Darstellung bei Hansen, Wettinger & Keune, 2021) bekannt ist, spielen kognitive Beeinträchtigungen als zusätzliches unsichtbares Symptom bei MS ebenfalls eine wichtige Rolle und können die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden der Patienten erheblich beeinträchtigen. Mögliche Wechselwirkungen zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und weiteren der in dieser Arbeit behandelten unsichtbaren Symptomen der MS sind denkbar, teilweise beforscht (u.a. Diamond et al., 2008, Penner,

2016) und sollten bei der Erfassung von Depression, Fatigue, Angst und Schmerzsymptomatik ebenfalls erhoben werden, da diese bei der Auswahl der angemessenen Behandlungsmethoden ebenfalls berücksichtigt werden sollten. Es empfiehlt sich daher auch eine Erhebung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Eine ausführliche Darstellung des diagnostischen Vorgehens findet sich unter anderem bei Hansen und Lautenbacher (2017).

Im Folgenden soll ein möglicher Behandlungsablauf beschrieben werden: Im ersten Schritt wird ein kognitives Screening bei MS vorgeschlagen wird. Hierzu werden nach Hansen und Lautenbacher (2017) entweder die Brief Repeatable Battery (BRB; Rao, 1990) oder das Brief

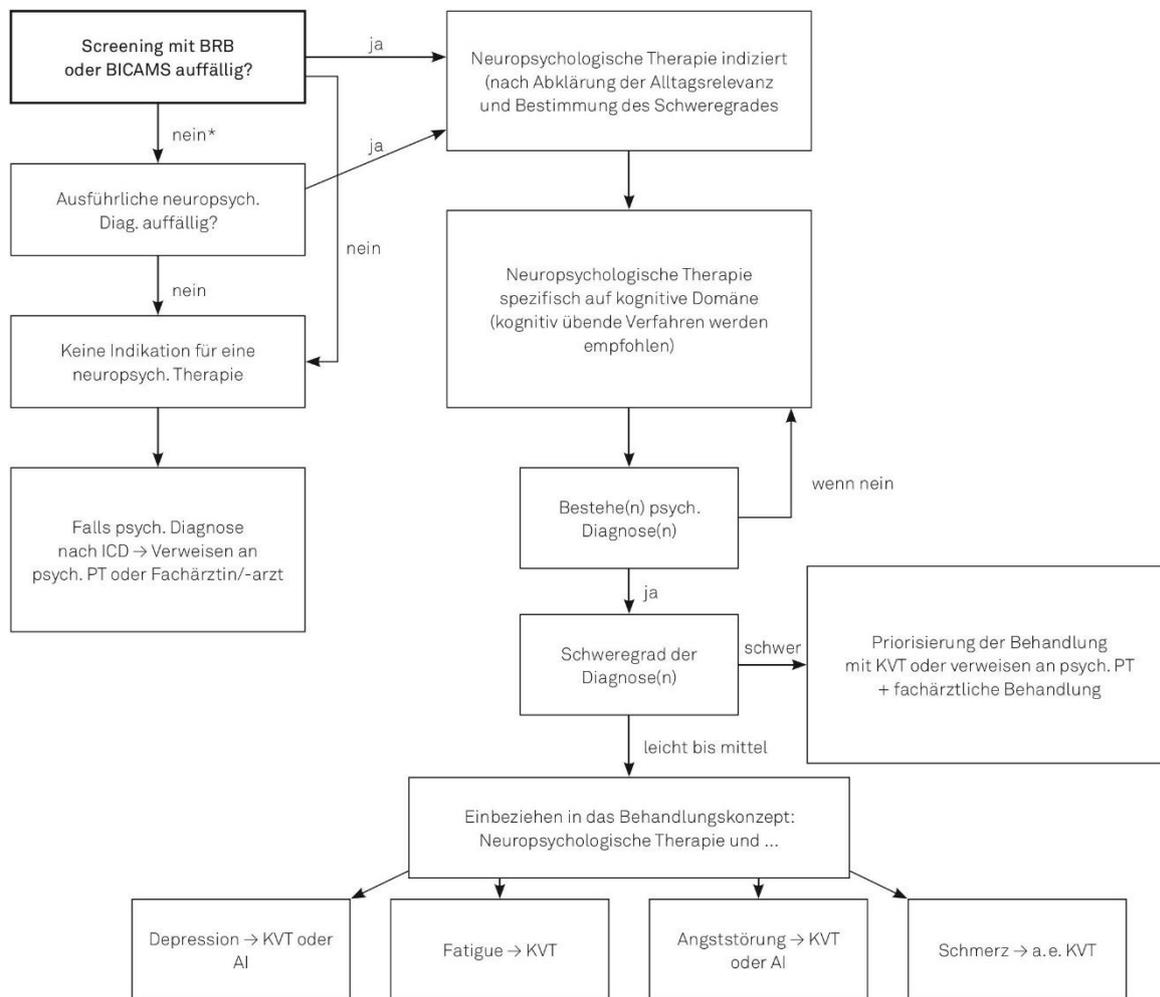


Abbildung 2. Vorschlag Behandlungsregime. AI: Achtsamkeitsbasierte Interventionen; BRB: Brief Repeatable Battery; BICAMS: Brief International Cognitive Assessment; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KVT: Kognitive Verhaltenstherapie; PT: Psychotherapie; *es kann eine ausführliche Diagnostik nach einem unauffälligen Screening erwogen werden, wenn die/der Behandler_in aufgrund der Verhaltensbeobachtung oder Schilderungen der/des Patient_in in das Vorliegen kognitiver Defizite nicht ausschließen kann.

International Cognitive Assessment for MS (BICAMS, Langdon et al., 2012) empfohlen. Falls sich das Screening als auffällig erweist, sollte eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung in allen bei der MS relevanten kognitiven Domänen durchgeführt werden (Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Visuokonstruktion). Nach dem Anamnesegespräch und der (neuro-)psychologischen Testdiagnostik sollte die behandelnde Person ein umfassendes Verständnis über die kognitive Leistungsfähigkeit, sowie das Vorhandensein der „unsichtbaren Symptome“ bei der Patientin/beim Patienten erworben haben. Im nächsten Schritt sollte das Behandlungsrational auf die Symptome der Patientin/des Patienten zugeschnitten werden. Eine zusammenfassende Darstellung des Behandlungsrational bzw. Vorgehens in der Behandlung wird in Abbildung 2 vorgeschlagen. Falls sich im Rahmen des kognitiven Screenings und/oder der ausführlichen neuropsychologischen Testdiagnostik kognitive Defizite zeigen, sollte auch eine neuropsychologische Therapie spezifisch für die auffällige(n) kognitive(n) Domäne(n) durchgeführt werden. Dabei haben sich vor allem kognitiv-übende Verfahren (restitutive und kompensatorische) als wirksam erwiesen (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen, 2014). Im nächsten Schritt sollten die „unsichtbaren Symptome“ in das Behandlungsregime aufgenommen werden (Abbildung 2). Hierbei ist jedoch auch der Schweregrad zu beachten. Eine schwere depressive Episode oder eine schwere Form einer Angststörung sollte priorisiert behandelt bzw. für eine psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung weiterverwiesen werden. Dies erscheint vor dem Hintergrund wichtig, dass sich eine neuropsychologische Therapie bei starker Symptombelastung wahrscheinlich als weniger wirksam erweisen wird, da die Pat. nicht ausreichend stabil sein könnten und nach jetziger Studienlage die Lernfähigkeit bei einer akuten Depression herabgesetzt ist (Kriesche et al., 2023). Wie in den S3-Leitlinien zur unipolaren Depression zu entnehmen, wird bei einer schweren Depression zudem eine psychopharmakologische Behandlung empfohlen (Deutsche Gesellschaft Für Psychiatrie & Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ), 2017).

Limitationen

Die vorrangige methodische Limitation dieses Reviews besteht in der nur teilweise systematischen Erfassung der zur Verfügung stehenden Literatur. Aus diesem Grund besteht die Möglichkeit, dass trotz sorgfältiger Literaturrecherche die Auswahl an Studien zu den untersuchten Themengebieten, die in das Review eingeflossen sind, nicht erschöpfend ist.

Relevanz für die Praxis

Personen mit MS erleben eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität durch die „unsichtbaren Symptome“. Die Behandlung dieser Symptome fällt größtenteils in die Hände der behandelnden klinischen Neuropsychologinnen und -psychologen oder der psychologischen Psychotherapeutinnen und -therapeuten. Dieses Review soll einen Überblick verschaffen, welche psychotherapeutischen Interventionsmöglichkeiten aufgrund welcher Symptome gewählt werden können und welche Möglichkeiten der Umsetzung es gibt, um letztendlich den Betroffenen eine bestmögliche und evidenzbasierte Behandlungsmöglichkeit bieten zu können.

Literatur

- Alschuler, K.N., Altman, J.K. & Ehde, D.M. (2021). Feasibility and acceptability of a single-session, videoconference-delivered group intervention for pain in multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology, 66*(1), 22–30. <https://doi.org/10.1037/rep0000360>
- Amatya, B., Young, J. & Khan, F. (2018). Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.#. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012622.pub2>
- Antony, M.M., Bieling, P.J., Cox, B.J., Enns, M.W. & Swinson, R.P. (1998). Psychometric properties of the 42-item and 21-item versions of the Depression Anxiety Stress Scales in clinical groups and a community sample. *Psychological Assessment, 10*(2), 176–181. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.10.2.176>
- Azimi, A., Hanaei, S., Sahraian, M.A., Mohammadifar, M., Ramagopal, S.V. & Ghajarzadeh, M. (2019). Prevalence of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Maedica, 14*(4), 408–412. <https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.4.408>
- Bahrani, S., Zargar, F., Yousefipour, G. & Akbari, H. (2017). The effectiveness of mindfulness-integrated cognitive behavior therapy on depression, anxiety, and stress in females with multiple sclerosis: A single blind randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Medical Journal, 19*(4), 10.5812/ircmj.44566
- Bandelow, B., Wiltink, J., Alpers, G., Benecke, C., Deckert, J., Eckhardt-Henn, A., Ehrig, C., Engel, E., Falkai, P., Geiser, F., Gerlach, A., Harfst, T., Hau, S., Joraschky, P., Kellner, M., Köllner, V., Kopp, I., Langa, G., Lichte, T. & Beutel, M. (2015). *S3-Leitlinie Angststörungen*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-44136-7>
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G. & Steer, R.A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56*(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
- Beck, A.T., Steer, R.A. & Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory – II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beck, A.T., Steer, R.A. & Brown, G.K. (2000). *BDI-FS Screen for Medical Inpatients: Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beesdo-Baum, K., Zaudig, M. & Wittchen, H.U. (Eds.). (2019). *SCID-5-CV: strukturiertes klinisches Interview für DSM-5-Störungen-Klinische Version: deutsche Bearbeitung des Structured Clinical In-*

- terview for DSM-5 Disorders-Clinician version von Michael B. First, Janet BW Williams, Rhonda S. Karg, Robert L. Spitzer. Hogrefe.
- Boeschoten, R.E., Braamse, A.M.J., Beekman, A.T.F., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J. & Uitdehaag, B.M.J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Boeschoten, R.E., Dekker, J., Uitdehaag, B.M. et al. (2017). Internet-based treatment for depression in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(8), 1112–1122. <https://doi.org/10.1177/1352458516671820>
- Bogosian, A., Chadwick, P., Windgassen, S., Norton, S., McCrone, P., Mosweu, I., Silber, E. & Moss-Morris, R. (2015). Distress improves after mindfulness training for progressive MS: A pilot randomised trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(9), 1184–1194. <https://doi.org/10.1177/1352458515576261>
- Bombardier, C.H., Ehde, D.M., Gibbons, L.E., Wadhvani, R., Sullivan, M.D., Rosenberg, D.E. & Kraft, G.H. (2013). Telephone-based physical activity counseling for major depression in people with multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 81(1), 89–99. <https://doi.org/10.1037/a0031242>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.003>
- Carletto, S., Tesio, V., Borghi, M., Francone, D., Scavelli, F., Bertino, G., Malucchi, S., Bertolotto, A., Oliva, F., Torta, R. & Ostacoli, L. (2017). The effectiveness of a body-affective mindfulness intervention for multiple sclerosis patients with depressive symptoms: A randomized controlled clinical trial. *Frontiers in Psychology*, 30(8), 2083. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02083>
- Castelnuovo, G., Giusti, E.M., Manzoni, G.M., Saviola, D., Gatti, A., Gabrielli, S., Lacerenza, M., Pietrabissa, G., Cattivelli, R., Spatola, C.A., Corti, S., Novelli, M., Villa, V., Cottini, A., Lai, C., Pagnini, F., Castelli, L., Tavola, M., Torta, R., Arreghini, M. ... Tamburin, S. (2016). Psychological treatments and psychotherapies in the neurorehabilitation of pain: Evidences and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Frontiers in Psychology*, 7, 115. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00115>
- Cavalera, C., Rovaris, M., Mendozzi, L., Pugnetti, L., Garegnani, M., Castelnuovo, G., Molinari, E. & Pagnini, F. (2019). Online meditation training for people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(4), 610–617. <https://doi.org/10.1177/1352458518761187>
- Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D. & Wallace, E.P. (1993). Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(2), 147–153. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90081-p](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90081-p)
- Cherkin, D.C., Sherman, K.J., Balderson, B.H., Cook, A.J., Anderson, M.L., Hawkes, R.J., Hansen, K.E. & Turner, J.A. (2016). Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: A randomized clinical trial. *JAMA*, 315(12), 1240. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2323>
- Cohen, S., Kamarck, T. & Mermelstein, R. (1994). Perceived stress scale. *Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists*, 10(2), 1–2.
- Cooper, C.L., Hind, D., Parry, G.D., Isaac, C.L., Dimairo, M., O’Cathain, A., Rose, A., Freeman, J.V., Martin, L., Kaltenthaler, E.C., Thake, A. & Sharrack, B. (2011). Computerised cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: External pilot trial. *Trials*, 12, 259. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-259>
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.U.N. (DGPPN) & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). (2017). *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung, 2. Auflage* [Text/pdf]. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000366>
- Diamond, B., Johnson, S., Kaufman, M. & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue, and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuro-psychology*, 23(2), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.10.002>
- Dunne, J., Chih, H.J., Begley, A., Daly, A., Gerlach, R., Schütze, R., Castell, E., Byrne, J. & Black, L.J. (2021). A randomised controlled trial to test the feasibility of online mindfulness programs for people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 48, 102728. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.10.02728>
- Ehde, D.M., Dillworth, T.M. & Turner, J.A. (2014). Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: Efficacy, innovations, and directions for research. *American Psychologist*, 69(2), 153–166. <https://doi.org/10.1037/a0035747>
- Ehde, D.M., Elzea, J.L., Verrall, A.M., Gibbons, L.E., Smith, A.E. & Amtmann, D. (2015). Efficacy of a telephone-delivered self-management intervention for persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial with a one-year follow-up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(11), 1945–1958.e2. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.07.015>
- Eifert, G.H. (2022). *Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT)* (Vol. 45). Hogrefe.
- Fiest, K.M., Walker, J.R., Bernstein, C.N., Graff, L.A., Zarychanski, R., Abou-Setta, A.M., Patten, S.B., Sareen, J., Bolton, J.M., Marriott, J.J., Fisk, J.D., Singer, A. & Marrie, R.A. (2016). Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.004>
- Finlayson, M., Preissner, K., Cho, C. & Plow, M. (2011). Randomized trial of a teleconference-delivered fatigue management program for people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(9), 1130–1140. <https://doi.org/10.1177/1352458511404272>
- Fischer, A., Schröder, J., Vettorazzi, E., Wolf, O.T., Pöttgen, J., Lau, S., Heesen, C., Moritz, S. & Gold, S.M. (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)
- Fisk, J.D., Ritvo, P.G., Ross, L., Haase, D.A., Marrie, T.J. & Schleich, W.F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: Initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*, 18(Suppl 1), S79–S83. https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_1.s79
- Flachenecker, P., Bihler, I., Weber, F., Gottschalk, M., Toyka, K.V. & Rieckmann, P. (2004). Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*, 10(2), 165–169. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms9910a>
- Foroughipour, M., Behdani, F., Hebrani, P., Marvast, M.N., Esmatinia, F. & Akhavanrezayat, A. (2012). Frequency of obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Journal of Research in Medical Sciences*, 17(3), 248–253.
- Forman, A.C. & Lincoln, N.B. (2010). Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 24(3), 211–221. <https://doi.org/10.1177/0269215509343492>
- Gandy, M., Karin, E., McDonald, S., Meares, S., Scott, A.J., Titov, N. & Dear, B.F. (2020). A feasibility trial of an internet-delivered psy-

- chological intervention to manage mental health and functional outcomes in neurological disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 136, 110173. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110173>
- Garfield, A.C. & Lincoln, N.B. (2012). Factors affecting anxiety in multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, 34(24), 2047–2052. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.667503>
- Giovannetti, A.M., Quintas, R., Tramacere, I., Giordano, A., Confalonieri, P., Uccelli, M.M., Solari, A., Pakenham, K.I., (2020). A resilience group training program for people with multiple sclerosis: Results of a pilot single-blind randomized controlled trial and nested qualitative study. *PLoS One*, 15(4), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231380>
- Gold, S.M., Friede, T., Meyer, B., Moss-Morris, R., Hudson, J., Asseyer, S., Bellmann-Strobl, J., Leisdon, A., Ibels, L., Ritter, K., Schymanski, D., Pomeroy, H., Lynch, S.G., Cozart, J.S., Thelen, J., Román, C.A.F., Cadden, M., Gut, E., Lau, S., Pöttgen, J., ... Heesen, C. (2023). Internet-delivered cognitive behavioural therapy programme to reduce depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Digital Health*, 5(10), e668–e678. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00109-7)
- Goldberg, D.P., Gater, R., Sartorius, N., Ustun, T.B., Piccinelli, M., Gureje, O. & Rutter, C. (1997). The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care. *Psychological Medicine*, 27(1), 191–197. <https://doi.org/10.1017/s0033291796004242>
- Goldberg, S.B., Tucker, R.P., Greene, P.A., Davidson, R.J., Wampold, B.E., Kearney, D.J. & Simpson, T.L. (2018). Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 59, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.10.011>
- Gromisch, E.S., Kerns, R.D., Czlapinski, R., Beenken, B., Otis, J., Lo, A.C. & Beauvais, J. (2020). Cognitive behavioral therapy for the management of multiple sclerosis-related pain. *International Journal of MS Care*, 22(1), 8–14. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2018-023>
- Grossman, P., Kappos, L., Gensicke, H., D'Souza, M., Mohr, D.C., Penner, I.K. & Steiner, C. (2010). MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*, 75(13), 1141–1149. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d80d>
- Guidelines MSC for CP. (1998). *Fatigue and multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis: Clinical practice guidelines*. The Council (o.J.).
- Hamilton, M. (1986). The Hamilton Rating Scale for Depression. In *Assessment of depression* (pp. 143–152). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hanken, K., Eling, P., & Hildebrandt, H. (2014). The representation of inflammatory signals in the brain – a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 5, 264. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00264>
- Hansen, S. & Lautenbacher, S. (2017). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 28(2), 117–148. <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000197>
- Hansen, S., Wettinger, L. & Keune, P. (2021). *Multiple Sklerose*. Göttingen: Hogrefe. <https://doi.org/10.1026/02913-000>
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressionsskala (ADS)* [German version of the CES-D]. Weinheim: Beltz Test.
- Hautzinger, M., Stark, W. & Treiber, R. (2008). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen*. Weinheim: Beltz.
- Hautzinger, M. (2021). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen* (8., überarb. Aufl.). Weinheim: Beltz.
- Hiller, W., Zaudig, M. & Mombour, W. (1997). IDCL – Internationale Diagnosen Checklisten für DSM-IV und ICD-10 (Manual, 31 Checklisten nach DSM-IV und Screening-Blatt). Göttingen: Hogrefe.
- Hind, D., Cotter, J., Thake, A., Bradburn, M., Cooper, C., Isaac, C. & House, A. (2014). Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-5>
- Jakimovski, D., Bittner, S., Zivadinov, R., Morrow, S.A., Benedict, R.H., Zipp, F. & Weinstock-Guttman, B. (2023). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 403(10422), 183–202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01473-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01473-3)
- Janssens, A.C.J.W., van Doorn, P.A., de Boer, J.B., van der Meché, F.G.A., Passchier, J. & Hintzen, R.Q. (2004). Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: The relationship with anxiety, depression, and disease-related distress. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57(2), 180–186. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(03\)00260-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(03)00260-9)
- Janssen, M.F., Pickard, A.S., Golicki, D., Gudex, C., Niewada, M., Scalone, L., Swinburn, P. & Busschbach, J. (2013). Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: A multi-country study. *Quality of Life Research*, 22(7), 1717–1727. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0322-4>
- Jensen, M.P., Barber, J., Romano, J.M., Molton, I.R., Raichle, K.A., Osborne, T.L., Engel, J.M., Stoelb, B.L., Kraft, G.H. & Patterson, D.R. (2009). A Comparison of self-hypnosis versus progressive muscle relaxation in patients with multiple sclerosis and chronic pain. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 57(2), 198–221. <https://doi.org/10.1080/00207140802665476>
- Jensen, M.P., Ganas, A., George, H.R., Sherlin, L.H., Kraft, G.H. & Ehde, D.M. (2016). Use of neurofeedback to enhance response to hypnotic analgesia in individuals with multiple sclerosis. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 64(1), 1–23. <https://doi.org/10.1080/00207144.2015.1099400>
- Kabat-Zinn, J. *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness*. New York, New York: Dell Publishing; 1990.
- Kanfer, F.H., Reinecker, H. & Schmelzer, D. (2006). *Selbstmanagementtherapie*. Berlin: Springer.
- Katz, J. & Melzack, R. (2022). McGill Pain Questionnaire. In *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* (pp. 1–4). Cham: Springer International Publishing.
- Kerns, R.D., Turk, D.C. & Rudy, T.E. (1985). The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*, 23(4), 345–356.
- Kidd, T., Carey, N., Mold, F., Westwood, S., Miklaucich, M., Konstantara, E., Sterr, A. & Cooke, D. (2017). A systematic review of the effectiveness of self-management interventions in people with multiple sclerosis at improving depression, anxiety, and quality of life. *PLOS ONE*, 12(10), e0185931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185931>
- Kiropoulos, L.A., Kilpatrick, T., Holmes, A. & Threader, J. (2016). A pilot randomized controlled trial of a tailored cognitive behavioural therapy based intervention for depressive symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1152-7>
- Kolahkaj, B. & Zargar, F. (2015). Effect of mindfulness-based stress reduction on anxiety, depression and stress in women with multiple sclerosis. *Nursing and Midwifery Studies*, 4(4), e29655. <https://doi.org/10.17795/nmsjournal29655>
- Krämer, R., Köhne-Volland, L., Schumacher, A. & Köhler, S. (2022). Efficacy of a web-based intervention for depressive disorders: Three-arm randomized controlled trial comparing guided and unguided self-help with waitlist control. *JMIR Formative Research*, 6(4), e34330. <https://doi.org/10.2196/34330>
- Kriesche, D., Woll, C.F.J., Tschentscher, N., Engel, R.R. & Karch, S. (2023). Neurocognitive deficits in depression: A systematic review

- of cognitive impairment in the acute and remitted state. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 273(5), 1105–1128. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01479-5>
- Kroenke, K., Spitzer, R.L., Williams, J.B. & Löwe, B. (2009). An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: The PHQ-4. *Psychosomatics*, 50(6), 613–621. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.6.613>
- Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J. & Steinberg, A.D. (1989). The Fatigue Severity Scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Langdon, D.W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), 244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>
- Langdon, D.W., Amato, M.P., Borina, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., et al. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(6), 891–898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Larcombe, N.A. & Wilson, P.H. (1984). An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *British Journal of Psychiatry*, 145(4), 366–371. <https://doi.org/10.1192/bjp.145.4.366>
- Lerdal, A., Gulowsen Celius, E., Krupp, L. & Dahl, A.A. (2007). A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis: Patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 14(12), 1338–1343. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x>
- Lincoln, N.B., Yuill, F., Holmes, J., Drummond, A.E., Constantinescu, C.S., Armstrong, S. & Phillips, C. (2011). Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis and low mood: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(10), 1250–1257. <https://doi.org/10.1177/1352458511408753>
- Majeed, M.H., Ali, A.A. & Sudak, D.M. (2018). Mindfulness-based interventions for chronic pain: Evidence and applications. *Asian Journal of Psychiatry*, 32, 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.11.025>
- 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. (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>
- Mathiowetz, V.G., Finlayson, M.L., Matuska, K.M., Chen, H.Y. & Luo, P. (2005). Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(5), 592–601. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11980a>
- Meek, C., Moghaddam, N.G., Evangelou, N., Oates, L.L., Topcu, G., Allen, C. & das Nair, R. (2021). Acceptance-based telephone support around the time of transition to secondary progressive multiple sclerosis: A feasibility randomised controlled trial. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 21, 158–170. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2021.07.001>
- Mohr, D.C., Likosky, W., Bertagnoli, A., Goodkin, D.E., Van Der Wende, J., Dwyer, P. & Dick, L.P. (2000). Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(2), 356–361. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.68.2.356>
- Mohr, D.C., Boudewyn, A.C., Goodkin, D.E., Bostrom, A. & Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(6), 942–949. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.69.6.942>
- Mohr, D.C., Hart, S.L., Julian, L., Catledge, C., Honos-Webb, L., Vella, L. & Tasch, E.T. (2005a). Telephone-administered psychotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry*, 62(9), 1007–1014. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.1007>
- Mohr, D.C., Cox, D. & Merluzzi, N. (2005b). Self-injection anxiety training: A treatment for patients unable to self-inject injectable medications. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(2), 182–185. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11460a>
- 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. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(2), 215–219. <https://doi.org/10.1177/1352458506070926>
- Mojtabaie, M. & Khoshcheshm, Z.S. (2014). Psychological problems, biology, psychotherapy: Effectiveness of acceptance and commitment therapy (ACT) on reducing symptoms of depression among multiple sclerosis patients (MS). *Advances in Environmental Biology*, 8(17), 870–876.
- Möller, F., Poettgen, J., Broemel, F., Neuhaus, A., Daumer, M. & Heesen, C. (2011). HAGIL (Hamburg Vigil Study): A randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(8), 1002–1009. <https://doi.org/10.1177/1352458511402410>
- Montañés-Masias, B., Bort-Roig, J., Pascual, J.C., Soler, J. & Briones-Buixassa, L. (2022). Online psychological interventions to improve symptoms in multiple sclerosis: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 146(5), 448–464. <https://doi.org/10.1111/ane.13709>
- Montel, S.R. & Bungener, C. (2007). Coping and quality of life in one hundred and thirty-five subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(3), 393–401. <https://doi.org/10.1177/1352458506071170>
- Montgomery, S.A. & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382–389.
- Moss-Morris, R., McCrone, P., Yardley, L., van Kessel, K., Wills, G. & Dennison, L. (2012). A pilot randomised controlled trial of an Internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. *Behaviour Research and Therapy*, 50(6), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.03.001>
- Mullins, L.L., Cote, M.P., Fuemmeler, B.F., Jean, V.M., Beatty, W.W. & Paul, R.H. (2001). Illness intrusiveness, uncertainty, and distress in individuals with multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 46(2), 139–153. <https://doi.org/10.1037/0090-5550.46.2.139>
- McNair, D.M., Lorr, M., Droppelman, L.F. *Revised manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service; 1992.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Multiple sclerosis in adults: Management* [NICE guideline [NG220]. Author. Abgerufen unter <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/chapter/Recommendations>
- Nejati, S., Rajezi Esfahani, S., Rahmani, S., Afrookhteh, G. & Hoveida, S. (2016). The effect of group mindfulness-based stress reduction and consciousness yoga program on quality of life and fatigue severity in patients with MS. *Journal of Caring Sciences*, 5(4), 325–335. <https://doi.org/10.15171/jcs.2016.034>
- Nordin, L. & Rorsman, I.A. (2012). Cognitive behavioural therapy in multiple sclerosis: A randomized controlled pilot study of acceptance and commitment therapy. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 44(1), 87–90. <https://doi.org/10.2340/16501977-0898>

- Nourbakhsh, B., Julian, L. & Waubant, E. (2016). Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: A longitudinal study. *European Journal of Neurology*, 23(9), 1482–1486. <https://doi.org/10.1111/ene.13102>
- O'Connor, A.B., Schwid, S.R., Herrmann, D.N., Markman, J.D. & Dworkin, R.H. (2008). Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*, 137(1), 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.024>
- Packer, T.L., Brink, N. & Sauriol, A. (1995). *Managing fatigue: A six-week course for energy conservation*. Tucson, AZ: Therapy Skill Builders.
- Pardos-Gascón, E.M., Narambuena, L., Leal-Costa, C. & van-der Hofstadt-Román, C.J. (2021). Differential efficacy between cognitive-behavioral therapy and mindfulness-based therapies for chronic pain: Systematic review. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 21(1), 100197. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.08.001>
- Penner, I.K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L. & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(12), 1509–1517. <https://doi.org/10.1177/1352458509348519>
- Penner, I.-K. (2016). Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: Daily practice and future directions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134, 19–23. <https://doi.org/10.1111/ane.12651>
- Peres, D.S., Rodrigues, P., Viero, F.T., Frare, J.M., Kudsí, S.Q., Meira, G.M. & Trevisan, G. (2022). Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior & Immunity – Health*, 24, 100484. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
- Pöttgen, J., Moss-Morris, R., Wendebourg, J.-M., Feddersen, L., Lau, S., Köpke, S., Meyer, B., Friede, T., Penner, I.-K., Heesen, C. & Gold, S.M. (2018). Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(9), 970–976. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317463>
- Petzke, F., Hüppe, M., Kohlmann, T., Kükenshöner, S., Lindena, G., Pflingsten, M. & Nagel, N. (2020). *Handbuch Deutscher Schmerz-Fragebogen*. Abgerufen unter https://www.schmerzgesellschaft.de/fileadmin/user_upload/DSF-Handbuch_2020.pdf
- Price, D.D., Bush, F.M., Long, S. & Harkins, S.W. (1994). A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*, 56(2), 217–226. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90097-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90097-3)
- Proctor, B.J., Moghaddam, N.G., Evangelou, N. & Das Nair, R. (2018). Telephone-supported acceptance and commitment bibliotherapy for people with multiple sclerosis and psychological distress: A pilot randomised controlled trial. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 9, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2018.07.006>
- Radloff, L.S. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401.
- Rao, S.M. (1990). *A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis*. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin.
- Rothrock, N.E., Hays, R.D., Spritzer, K. et al. (2010). Relative to the general US population, chronic diseases are associated with poorer health-related quality of life as measured by the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS). *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(11), 1195–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.012>
- Rosti-Otajärvi, E.M. & Hämäläinen, P.I. (2014). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2), CD009131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>
- Sadeghi-Bahmani, D., Esmaeili, L., Mokhtari, F., Sadeghi Bahmani, L., Afsharzadeh, M., Shaygannejad, V., Mirmosayyeb, O., Goldstein-Piekarski, A.N. & Gross, J.J. (2022). Effects of acceptance and commitment therapy (ACT) and mindfulness-based stress reduction (MBSR) on symptoms and emotional competencies in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 67, 104029. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104029>
- Sauder, T., Hansen, S., Bauswein, C., Müller, R., Jaruszowicz, S., Keune, J., Schenk, T., Oschmann, P. & Keune, P.M. (2021a). Mindfulness training during brief periods of hospitalization in multiple sclerosis (MS): Beneficial alterations in fatigue and the mediating role of depression. *BMC Neurology*, 21(1), 390. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02390-7>
- Sauder, T., Keune, P.M., Müller, R., Schenk, T., Oschmann, P. & Hansen, S. (2021b). Trait mindfulness is primarily associated with depression and not with fatigue in multiple sclerosis (MS): Implications for mindfulness-based interventions. *BMC Neurology*, 21(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02120-z>
- Schwartz, J.E., Jandorf, L. & Krupp, L.B. (1993). The measurement of fatigue: a new instrument. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(7), 753–762. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90104-n](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90104-n)
- Segal, Z.V., Williams, J.M.G. & Teasdale, J.D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse*. New York, NY: Guilford.
- Senders, A., Hanes, D., Bourdette, D., Carson, K., Marshall, L.M. & Shinto, L. (2019). Impact of mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis at 8 weeks and 12 months: A randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(8), 1178–1188. <https://doi.org/10.1177/1352458518786650>
- Sesel, A.L., Sharpe, L., Beadnall, H.N., Barnett, M.H., Szabo, M. & Naismith, S.L. (2022). A randomized controlled trial of a web-based mindfulness programme for people with MS with and without a history of recurrent depression. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28(9), 1392–1401. <https://doi.org/10.1177/13524585211068002>
- Shabani, A., Moghadam, J.A., Panaghi, L. & Seddigh, A. (2007). Anxiety disorders in multiple sclerosis: Significance of obsessive-compulsive disorder comorbidity. *Journal of Research in Medical Sciences*, 12, 172–177.
- Simpson, R., Mair, F.S. & Mercer, S.W. (2017). Mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis: A feasibility randomised controlled trial. *BMC Neurology*, 17(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0880-8>
- Simpson, R., Simpson, S., Ramparsad, N., Lawrence, M., Booth, J. & Mercer, S.W. (2019). Mindfulness-based interventions for mental well-being among people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(9), 1051–1058. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320165>
- Simpson, R., Simpson, S., Ramparsad, N., Lawrence, M., Booth, J. & Mercer, S.W. (2020). Effects of mindfulness-based interventions on physical symptoms in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 38, 101493. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101493>
- Solaro, C., Gamberini, G. & Masuccio, F.G. (2018). Depression in multiple sclerosis: Epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 32(2), 117–133. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
- Spielberger, C.D. & Gorsuch, R.L. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. New York: Consulting Psychologists Press.
- Spitzer, R.L., Kroenke, K., Williams, J.B. & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-

7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Stewart, A.L., Hays, R.D. & Ware Jr, J.E. (1988). The MOS short-form general health survey: Reliability and validity in a patient population. *Medical Care*, 26(7), 724–735.
- Sullivan, M.J., Bishop, S.R. & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524.
- Tan, G., Jensen, M.P., Thornby, J.I. & Shanti, B.F. (2004). Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*, 5(2), 133–137.
- Tartaglia, M.C., Narayanan, S., Francis, S.J., Santos, A.C., De Stefano, N., Lapiere, Y. & Arnold, D.L. (2004). The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 61(2), 201–207. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.201>
- Taylor, S.J.C., Pinnock, H., Epiphaniou, E., Pearce, G., Parke, H.L., Schwappach, A., Purushotham, N., Jacob, S., Griffiths, C.J., Greenhalgh, T. & Sheikh, A. (2014). *A rapid synthesis of the evidence on interventions supporting self-management for people with long-term conditions: PRISMS – Practical systematic Review of Self-Management Support for long-term conditions*. NIHR Journals Library.
- Thomas, S., Thomas, P.W., Kersten, P., Jones, R., Green, C., Nock, A., et al. (2013). A pragmatic parallel arm multi-centre randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(10), 1092–1099. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303816>
- Thomas, P.W., Thomas, S., Kersten, P., Jones, R., Slingsby, V., Nock, A., Davies Smith, A., Baker, R., Galvin, K.T. & Hillier, C. (2014). One year follow-up of a pragmatic multi-centre randomised controlled trial of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 14, 109. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-109>
- Thompson, B., Moghaddam, N., Evangelou, N., Baufeldt, A. & das Nair, R. (2022). Effectiveness of acceptance and commitment therapy for improving quality of life and mood in individuals with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 63, 103862. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103862>
- Tietjen, K., Wilson, M., Amiri, S. & Dietz, J. (2018). Online depressive symptom self-management: Comparing program outcomes for adults with multiple sclerosis versus those with other chronic diseases. *Journal of Neuroscience Nursing*, 50(1), 13–19. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000328>
- Trojan, D., Arnold, D., Collet, J.-P., Shapiro, S., Bar-Or, A., Robinson, A., Le Cruguel, J.-P., Ducruet, T., Narayanan, S., Arcelin, K., Wong, A., Tartaglia, M., Lapiere, Y., Caramanos, Z. & Da Costa, D. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: Association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(8), 985–995. <https://doi.org/10.1177/1352458507077175>
- Uguz, F., Akpınar, Z., Ozkan, I. & Tokgoz, S. (2008). Mood and anxiety disorders in patients with multiple sclerosis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 12(1), 19–24. <https://doi.org/10.1080/13651500701330825>
- Vercoulen, J.H., Swanink, C.M., Fennis, J.F., Galama, J.M., van der Meer, J.W. & Bleijenberg, G. (1994). Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(5), 383–392. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90099-x](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90099-x)
- van den Akker, L.E., Beckerman, H., Collette, E.H., Eijssen, I.C.J.M., Dekker, J. & de Groot, V. (2016). Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 90, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.09.002>
- van den Akker, L.E., Beckerman, H., Collette, E.H., Twisk, J.W., Bleijenberg, G., Dekker, J., Knoop, H., de Groot, V. & TREFAMS-ACE Study Group (2017). Cognitive behavioral therapy positively affects fatigue in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(11), 1542–1553. <https://doi.org/10.1177/1352458517709361>
- van Kessel, K., Moss-Morris, R., Willoughby, E., Chalder, T., Johnson, M.H. & Robinson, E. (2008). A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 70(2), 205–213. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181643065>
- van Kessel, K., Woudes, T. & Moss-Morris, R. (2016). A New Zealand pilot randomized controlled trial of a web-based interactive self-management programme (MSIn vigor8) with and without email support for the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Clinical Rehabilitation*, 30(5), 454–462. <https://doi.org/10.1177/0269215515584800>
- Wendebourg, M.J., Heesen, C., Finlayson, M., Meyer, B., Pöttgen, J. & Köpke, S. (2017). Patient education for people with multiple sclerosis-associated fatigue: A systematic review. *PloS One*, 12(3), e0173025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173025>
- Wirtz, M.A. (2019). Kognitive Verhaltenstherapie. In *Dorsch Lexikon der Psychologie*. Bern: Hogrefe. Verfügbar unter <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/verhaltenstherapie-kognitive-verhaltenstherapie#search=174b3ab38f7db712feee70c9c5cda937&offset=0>
- Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Historie

Manuskript eingereicht: 12. Oktober 2023
Nach Revision angenommen: 31. Mai 2024

Interessenskonflikte

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Förderung

Open-Access-Veröffentlichung ermöglicht durch die Otto-Friedrich-Universität Bamberg.

ORCID

Philipp M. Keune
 <https://orcid.org/0000-0001-7722-7308>
 Thomas Schenk
 <https://orcid.org/0000-0002-6986-6916>
 Sascha Hansen
 <https://orcid.org/0000-0003-1797-2474>

Dr. phil. Dipl.-Psych. Sascha Hansen

Otto-Friedrich-Universität Bamberg
Kapuzinerstraße 16
96047 Bamberg
Deutschland

sascha.hansen@ki.tng.de

4 Diskussion

Achtsamkeitsbasierte Interventionen (AIs) stellen eine effektive Behandlungsmethode der „unsichtbaren“ Symptome dar. Eine besondere Herausforderung hierbei liegt in der großen Überschneidung der Symptome. In den folgenden Abschnitten sollen eine Zusammenfassung der im Abschnitt 3 aufgeführten Arbeiten, sowie im Anschluss eine übergreifende Diskussion dieser vorgenommen werden.

4.1 Zusammenfassung der Arbeiten

Die Übersichtsarbeit liefert eine Zusammenfassung über den derzeitigen wissenschaftlichen Stand der psychotherapeutischen Interventionsmethoden hinsichtlich der „unsichtbaren“ Symptome der MS. Zur Behandlung von Depression und Fatigue sind die Effektstärken verhaltenstherapeutischer Therapiekonzepte am stärksten, gefolgt von den achtsamkeitsbasierten Interventionen. Die Akzeptanz- und Commitment-Therapie liefert erste vielversprechende Ergebnisse, ist aber bisher nur wenig im Kontext der MS erforscht worden. Während es zu Depression und Fatigue mittlerweile eine Vielzahl methodisch hochwertiger Studien gibt, ist die Studienlage zu Angst und Schmerz gering, so dass Folgestudien in diesem Bereich notwendig sind. Zum Ende der Übersichtsarbeit wurden, basierend auf der Literaturrecherche, Empfehlungen hinsichtlich der Diagnostik und Behandlung der „unsichtbaren“ Symptome gegeben.

Das Ziel der ersten empirisch-quantitativen Studie lag in der Beleuchtung des Zusammenhangs zwischen Achtsamkeit, Depression und Fatigue. Es wird davon ausgegangen, dass ein erhöhtes Maß an Achtsamkeit mit reduzierter Depression und Fatigue einhergeht. Achtsamkeit kann als „Eigenschaft“ oder „Zustand“ konzeptualisiert werden. Achtsamkeit als „Zustand“ soll normalerweise während Achtsamkeitsübungen erreicht werden, während Achtsamkeit als „Eigenschaft“ eine erlangte Disposition ist, um im Alltag achtsam zu sein und folglich ein Ziel des Achtsamkeitstrainings darstellt. Während sich in Folge von AIs eine Reduktion von Fatigue nachweisen ließ, ist noch nicht abschließend geklärt, ob sich dies eher auf eine primäre Reduktion von Depression zurückführen lässt. Es konnte gezeigt werden, dass Depression in der Tat den Zusammenhang zwischen Achtsamkeit und Fatigue vollständig vermittelt /mediiert. Wenn „Depression“ aus der Mediationsanalyse extrahiert wird, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen Achtsamkeit und Fatigue.

In der zweiten empirisch-quantitativen Studie wurde überprüft, ob sich die Resultate aus der Mediationsanalyse auch im Rahmen einer Interventionsstudie replizieren lassen. Zudem sollte es um die Implementierung eines kurzen Achtsamkeitstrainings gehen. Zu diesem Zweck wurde ein angepasstes Behandlungsprotokoll basierend auf MBSR und MBCT entworfen und angewandt. Es zeigte sich eine Reduktion von Depressions- und Fatigue Symptomen bei moderater Effektstärke, jedoch keine Veränderungen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Befunde aus der Mediationsanalyse ließen sich im

Querschnitt zur Prä – und Postmessung replizieren, aber nicht in Bezug auf den Differenzwert (Post - Prä) hinsichtlich der Depressions – und Fatigüewerte im Rahmen der Intervention.

4.2 Übergreifende Diskussion

4.2.1 Relevanz der Achtsamkeit

In der Übersichtsarbeit konnte die Relevanz der AIs bei der Behandlung der „unsichtbaren“ Symptome unterstrichen werden. In der Interventionsstudie zeigte sich, dass auch ein kurzes Achtsamkeitstraining hilfreich bei der Reduktion von Depression und Fatigue sein könnte. Dies ist vor allem wichtig, da viele Personen mit MS zwar regelmäßig, jedoch nur für einen kurzen Zeitraum in einer neurologischen Klinik behandelt werden, und die psychotherapeutische Versorgung von Personen mit MS insbesondere im ländlichen Bereich nicht ausreichend ist (Altmann, Thielemann, & Strauß, 2016). Personen mit MS könnten während des kurzen Behandlungsaufenthalts mit dem Konzept der Achtsamkeit vertraut gemacht werden, und dabei unterstützt werden Achtsamkeit auch nach dem Aufenthalt besser in den Alltag zu integrieren. Insbesondere bei der Achtsamkeit wird davon ausgegangen, dass diese regelmäßig im Alltag angewandt und praktiziert werden muss. Weiterhin gibt es mittlerweile auch Onlineprogramme (Montañés-Masias et al., 2022) und Apps (Gál et al., 2021), die einen Einstieg in die Achtsamkeit erleichtern. Überdies wird das Achtsamkeitstraining von den Teilnehmenden gut angenommen, was sich u.a. in einer niedrigen Dropoutrate und guten Therapieadhärenz abzeichnen lässt (Sauder et al., 2021; Simpson et al., 2017). Damit stellen AIs bei der Behandlung der MS-spezifischen Depression, Fatigue und Angst eine effektive Behandlungsmöglichkeit dar, welche für viele der Betroffenen gut zugänglich erscheint.

4.2.2 Achtsamkeit, Depression und Fatigue

In den vorliegenden empirischen Arbeiten wurde der Zusammenhang zwischen Achtsamkeit, Depression und Fatigue untersucht. Depression und Fatigue haben eine überschneidende Komponente, da auch bei der Depression Ermüdbarkeit, Antriebslosigkeit und Konzentrationsstörungen integral im Störungsbild verankert sind. Zudem gibt es bei beiden Symptomen die Annahme, dass neurobiologische und neuroinflammatorische Faktoren einen bedeutenden Anteil in der Pathogenese der beiden Störungsbilder haben (Penner, 2016; Feinstein et al., 2014). Die beiden empirischen Arbeiten liefern Hinweise darauf, dass Depression und Fatigue doch Unterschiede aufweisen, da Achtsamkeit ausschließlich mit Depression und nicht mit Fatigue zusammenhängt. Eine Hypothese ist, dass vermutlich psychosoziale Faktoren einen bedeutsameren Einfluss auf die Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression als auf die Fatigue besitzen (Lynch, Kroencke, & Denney, 2001; Flachenecker & Meißner, 2014; Sauder et al., 2021). Zusätzlich konnte durch die Arbeiten ein besseres Verständnis zum Wirkmechanismus von AIs bei MS erlangt werden, da Achtsamkeit primär mit Depression und nicht Fatigue zusammenhängen könnte. Jedoch gibt es im Rahmen der zweiten Studie

gemischte Resultate. Es ließen sich zwar die Ergebnisse im Querschnitt zur Prä – und Postmessung replizieren, aber nicht auf die Differenzwerte (post- prä) hinsichtlich Depression und Fatigue im Rahmen der Intervention übertragen. Eine mögliche methodische Erklärung könnte sein, dass die Stichprobe (N = 40) vergleichsweise klein war und angesichts des nicht-signifikanten Trends ein Mediationseffekt in einer größeren Stichprobe vorgefunden werden könnte. In einer Studie, in der auch eine Mediationsanalyse zu Achtsamkeit bei MS durchgeführt wurde, wurde eine deutlich größere Stichprobe (N = 755) ausgewertet (Miller et al., 2020).

4.2.3 Bedeutung für die Behandlung der Fatigue

Dass Achtsamkeit primär mit Depression und weniger mit Fatigue zusammenhängen würde, hätte entscheidende Implikationen für die Behandlung der Fatigue durch AIs. Es wirft die Frage auf, inwieweit AIs hilfreich bei einer vordergründigen Fatigue-Symptomatik ohne Beteiligung depressiver Symptomatik sein könnten. Dieser Frage sollte in Interventionsstudien mit größerer Stichprobe nachgegangen werden. Zudem könnte es sinnvoll sein die publizierten Studien z. B. aus der Meta-Analyse von Simpson et al. (2020) hinsichtlich der Werte zu Depression und Fatigue zu untersuchen, um nachvollziehen, ob sich hier ebenfalls Mediationseffekte abzeichnen lassen. Dies würde eine interessante Forschungsfrage für zukünftige Untersuchungen in diesem Feld darstellen.

4.2.4 Die „unsichtbaren“ Symptome – Ein Symptom Cluster?

Die hohe Überschneidung der „unsichtbaren“ Symptome wurde ausführlich in der vorliegenden Dissertation beleuchtet. In Studien wird vermutet, dass aufgrund der Ähnlichkeit in Symptomatik und Pathogenese die unsichtbaren Symptome ein „Symptom Cluster“ formen und nicht als einzelne nebeneinanderstehende Symptome zu verstehen sind (Workman, Kamholz, & Rudroff, 2020). Neuere Befunde aus der Bildgebung und Neuroimmunologie unterstützen diese These (Heitmann et al., 2022). Daraus könnte abgeleitet werden, dass eine einseitige Betrachtung auf Symptomebene, wie z.B. eine alleinstehende Depressionsbehandlung, sich zwar auch auf andere Symptome auswirken mag, aber der Gesamtheit und Komplexität der Symptomkonstellation nicht immer ausreichend gerecht wird. Daher wird in der vorliegenden Dissertation argumentiert, dass eine holistische Betrachtung der Symptome erfolgen sollte, die zuerst eine umfangreiche Abklärung u.a. auf testdiagnostischer Ebene beinhaltet, aber auch ein umfassendes Behandlungskonzept, das auch die „anderen“ Symptome im Blick behält, umfasst. Eine Behandlungsempfehlung wird in der Übersichtsarbeit (Kapitel 3.3) vorgeschlagen.

4.2.5 Limitationen

In der vorliegenden Dissertation ergeben sich einige methodische Limitationen, auf die an dieser Stelle eingegangen werden soll. Bei der Übersichtsarbeit handelt es sich um ein Literaturreview, wobei eine systematische Beurteilung der Qualität der Studien nicht vorgenommen wurde. Zudem besteht die

Möglichkeit, dass trotz sorgfältiger Literaturrecherche die Auswahl an Studien zu den jeweiligen Symptomen nicht erschöpfend war.

Methodische Limitationen ergeben sich auch bei den beiden empirisch-quantitativen Arbeiten. So handelt es sich bei der ersten Studie um eine Querschnittsstudie, in welcher die Zusammenhänge zwischen den beschriebenen Maßen untersucht wurden. Eine kausale Inferenz ist daher nicht möglich. Des Weiteren wurden in den beiden Studien ausschließlich Depression und Fatigue als Outcome untersucht, aber die anderen „unsichtbaren“ Symptome wie Angst und Schmerz wurden in der Studie nicht als Variablen aufgenommen. Wie im Diskussionsteil bereits erwähnt, sollten die Symptome nicht einzeln, sondern in einem Cluster betrachtet werden. Eine methodische Schwäche der zweiten empirischen Studie liegt darin, dass die Studie aufgrund des explorativen Ansatzes über keine Kontrollgruppe verfügt und daher keine endgültigen Schlussfolgerungen über die Effektivität des Achtsamkeitstrainings getroffen werden können.

4.3 Schlussfolgerung

Achtsamkeitsbasierte Interventionen (AIs) und die kognitive Verhaltenstherapie stellen wichtige Interventionsmöglichkeiten der „unsichtbaren“ Symptome dar. Bisherige Studien fokussierten sich vor allem auf die „Triade“ kognitive Defizite, Depression und Fatigue, während Angst und Schmerz in der Behandlung unzureichend betrachtet wurden. Diese Arbeit liefert einen Beitrag zu einem besseren Verständnis des Zusammenhanges zwischen Achtsamkeit, Depression und Fatigue, und gibt Behandelnden einen umfassenden Überblick über psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten der „unsichtbaren“ Symptome, um letztendlich Betroffenen eine bestmögliche und evidenzbasierte Behandlung bieten zu können.

5. Literaturverzeichnis

- Altmann, U., Thielemann, D., & Strauß, B. (2016). Ambulante Psychotherapie unter Routinebedingungen: Forschungsbefunde aus dem deutschsprachigen Raum [Outpatient Psychotherapy Under Naturalistic Conditions: A Selective Review of Results from German Speaking Countries]. *Psychiatrische Praxis*, 43(7), 360–366. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115616>
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments: *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283–288. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073928.19076.84>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.003>
- Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., & Filippi, M. (2009). Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(9). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.174>
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 372(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- Diamond, B., Johnson, S., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.10.002>
- 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. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Flachenecker, P. (2009). Pathophysiologie und Abgrenzung zu anderen Symptomen und Erkrankungen. *Fatigue bei Multipler Sklerose. Bad Honnef: Hippocampus Verlag*, 20-38.
- Flachenecker, P., & Meissner, H. (2014). Fatigue bei Multipler Sklerose—wie diagnostizieren, wie behandeln. *Neurol Rehabil*, 20, 273-81.
- Gál, É., Ștefan, S., & Cristea, I. A. (2021). The efficacy of mindfulness meditation apps in enhancing users' well-being and mental health related outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*, 279, 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.134>
- Guidelines MSC for CP. Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines. *The Council*; 1998. (o. J.).
- Hansen, S., Wettinger, L., & Keune, P. (2021). *Multiple Sklerose*. Hogrefe. <https://doi.org/10.1026/02913-000>
- Hansen, S., & Lautenbacher, S. (2017). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Zeitschrift für Neuropsychologie*.
- Heitmann, H., Andlauer, T. F. M., Korn, T., Mühlau, M., Henningsen, P., Hemmer, B., & Ploner, M. (2022). Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Multiple Sclerosis Journal*, 28(7), 1020–1027. <https://doi.org/10.1177/1352458520972279>
- Hölzel, B. K., Lazar, S. W., Gard, T., Schuman-Olivier, Z., Vago, D. R., & Ott, U. (2011). How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and

- Neural Perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 6(6), 537-559. <https://doi.org/10.1177/1745691611419671>
- Houtchens, M. K., Benedict, R. H. B., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttman, C. R. G., & Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(12), 1213–1223. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276992.17011.b5>
- Jakimovski, D., Bittner, S., Zivadnov, R., Morrow, S. A., Benedict, R. H., Zipp, F., & Weinstock-Guttman, B. (2024). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 403(10422), 183–202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01473-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01473-3)
- Janssens, A. C. J. W., van Doorn, P. A., de Boer, J. B., van der Meché, F. G. A., Passchier, J., & Hintzen, R. Q. (2004). Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: The relationship with anxiety, depression, and disease-related distress. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57(2), 180–186. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(03\)00260-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(03)00260-9)
- Kabat-Zinn, J. (1990). Mindfulness-based stress reduction. Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness, 467. (o. J.).
- Kip, M., Zimmermann, A., & Bleß, H.-H. (2016). Epidemiologie der Multiplen Sklerose. In M. Kip, T. Schönfelder, & H.-H. Bleß (Hrsg.), *Weißbuch Multiple Sklerose* (S. 13–21). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49204-8_2
- Lerdal, A., Celius, E. G., Krupp, L., & Dahl, A. A. (2007). A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 14(12), 1338–1343. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x>
- Lynch, S. G., Kroencke, D. C., & Denney, D. R. (2001). The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(6), 411–416. <https://doi.org/10.1177/135245850100700611>
- Marck, C. H., De Livera, A. M., Weiland, T. J., Jelinek, P. L., Neate, S. L., Brown, C. R., Taylor, K. L., Khan, F., & Jelinek, G. A. (2017). Pain in People with Multiple Sclerosis: Associations with Modifiable Lifestyle Factors, Fatigue, Depression, Anxiety, and Mental Health Quality of Life. *Frontiers in Neurology*, 8, 461. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00461>
- Miller, J. R., Altaras, C., Vissicchio, N. A., Zemon, V., Portnoy, J. G., Gromisch, E. S., Sloan, J., Tyry, T., & Foley, F. W. (2020). The influence of trait mindfulness on depression in multiple sclerosis: potential implications for treatment. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 29(12), 3243–3250. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02567-6>
- Mohr, D. C., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E., Bostrom, A., & Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 69(6), 942–949.
- Möller, F., Poettgen, J., Broemel, F., Neuhaus, A., Daumer, M., & Heesen, C. (2011). HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(8), 1002–1009. <https://doi.org/10.1177/1352458511402410>

- Montañés-Masias, B., Bort-Roig, J., Pascual, J. C., Soler, J., & Briones-Buixassa, L. (2022). Online psychological interventions to improve symptoms in multiple sclerosis: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, *146*(5), 448–464. <https://doi.org/10.1111/ane.13709>
- O'Connor, A. B., Schwid, S. R., Herrmann, D. N., Markman, J. D., & Dworkin, R. H. (2008). Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*, *137*(1), 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.024>
- Penner, I.-K. (2016). Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: Daily practice and future directions. *Acta Neurologica Scandinavica*, *134*, 19–23. <https://doi.org/10.1111/ane.12651>
- Peres, D. S., Rodrigues, P., Viero, F. T., Frare, J. M., Kudsi, S. Q., Meira, G. M., & Trevisan, G. (2022). Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *24*, 100484. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
- Povolo, C. A., Blair, M., Mehta, S., Rosehart, H., & Morrow, S. A. (2019). Predictors of vocational status among persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *36*, 101411. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101411>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Houghton, V. M., Aubin-Faubert, P. St., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, *39*(2), 161–161. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.2.161>
- Rossi, F., Giorgio, A., Battaglini, M., Stromillo, M. L., Portaccio, E., Goretti, B., Federico, A., Hakiki, B., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2012). Relevance of Brain Lesion Location to Cognition in Relapsing Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*, *7*(11), e44826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044826>
- Sauder, T., Keune, P. M., Müller, R., Schenk, T., Oschmann, P., & Hansen, S. (2021). Trait mindfulness is primarily associated with depression and not with fatigue in multiple sclerosis (MS): implications for mindfulness-based interventions. *BMC neurology*, *21*(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02120-z>
- Sauder, T., Hansen, S., Bauswein, C., Müller, R., Jaruszowic, S., Keune, J., Schenk, T., Oschmann, P., & Keune, P. M. (2021). Mindfulness training during brief periods of hospitalization in multiple sclerosis (MS): Beneficial alterations in fatigue and the mediating role of depression. *BMC Neurology*, *21*(1), 390. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02390-7>
- Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse. New York, NY, US: Guilford Press; 2002. Xiv, 351 p. (Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse). (o. J.).
- Simpson, R., Mair, F. S., & Mercer, S. W. (2017). Mindfulness-based stress reduction for people with multiple sclerosis – a feasibility randomised controlled trial. *BMC Neurology*, *17*(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0880-8>
- Simpson, R., Simpson, S., Ramparsad, N., Lawrence, M., Booth, J., & Mercer, S. W. (2019). Mindfulness-based interventions for mental well-being among people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *90*(9), 1051–1058. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320165>
- Simpson, R., Simpson, S., Ramparsad, N., Lawrence, M., Booth, J., & Mercer, S. W. (2020). Effects of Mindfulness-based interventions on physical symptoms in people with multiple sclerosis – a systematic and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *38*, 101493. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101493>

- Solaro, C., Gamberini, G., & Masuccio, F. G. (2018). Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*, *32*(2), 117–133. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0489-5>
- Tedeschi, G., Dinacci, D., Lavorgna, L., Prinster, A., Savettieri, G., Quattrone, A., Livrea, P., Messina, C., Reggio, A., Servillo, G., Bresciamorra, V., Orefice, G., Paciello, M., Brunetti, A., Paolillo, A., Coniglio, G., Bonavita, S., Di Costanzo, A., Bellacosa, A., ... Alfano, B. (2007). Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *Journal of the Neurological Sciences*, *263*(1–2), 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.07.004>
- Trojan, D., Arnold, D., Collet, J.-P., Shapiro, S., Bar-Or, A., Robinson, A., Le Cruguel, J.-P., Ducruet, T., Narayanan, S., Arcelin, K., Wong, A., Tartaglia, M., Lapierre, Y., Caramanos, Z., & Da Costa, D. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: Association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*(8), 985–995. <https://doi.org/10.1177/1352458507077175>
- Workman, C. D., Kamholz, J., & Rudroff, T. (2020). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of a Multiple Sclerosis symptom cluster. *Brain stimulation*, *13*(1), 263–264. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.012>
- Yaldizli, Ö., Glassl, S., Sturm, D., Papadopoulou, A., Gass, A., Tettenborn, B., & Putzki, N. (2011). Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *258*(12), 2199–2205. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6091-0>