

# Kognitive Defizite haben hohe Relevanz für den Alltag

Der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit stellt eine der Herausforderungen bei Patienten mit multipler Sklerose dar. Immunmodulatorische Arzneimittel und nichtpharmakologische Maßnahmen können einen positiven Einfluss haben.

**N**eben den klassischen physischen Symptomen, die im Rahmen einer multiplen Sklerose (MS) auftreten, existieren „verborgene Symptome“, zu denen kognitive Veränderungen, Fatigue und emotional-affektive Aspekte wie Depression und Angststörungen zählen. Die Betitelung als „verborgen“ oder „soft“ führt oftmals zu Irritationen, sind diese Beeinträchtigungen doch für die Patienten oftmals zentral und deutlich sichtbar. Mittlerweile gilt es als unbestritten, dass sich die Trias „Fatigue, Depression/Angst und kognitive Störungen“ stark negativ auf die Lebensqualität betroffener Patienten und ihre Berufsfähigkeit auswirkt (1) (*Grafik 1*).

Eine kürzlich erschienene Studie zum Einfluss der kognitiven Leistungsfähigkeit auf den Grad der Arbeitsfähigkeit konnte sehr deutlich zeigen, dass die Arbeitsfähigkeit eine direkte Funktion der kognitiven Leistung ist. Dieser Effekt blieb über verschiedene kognitive Domänen hinweg stabil, sodass dieser enge Zusammenhang als gesichert angesehen werden kann (2).

Ein weiteres starkes Argument dafür, die Kognition im Rahmen der MS als gewichtig anzusehen, lässt sich aus der jüngsten Publikation zur Schätzung der Kostenbelastung durch MS in Europa ableiten (3). Hier zeigt sich sehr deutlich, dass Kognition neben Fatigue einen wesentlichen Beitrag zur Belastung leistet, da diese Symptome von Beginn an unabhängig vom Behinderungsgrad präsent sein können und die Produktivität der Patienten negativ beeinflussen. Die Folgekosten in Anbetracht der Betroffenheit oftmals noch sehr junger Patienten sind enorm und schließen vor allem häufige Arbeitsausfälle und Frühverrentung ein.

Es sei daher bereits an dieser Stelle betont, dass eine Sensibilisierung seitens der behandelnden Ärzte (vor allem Neurologen und Hausärzte) für die unsichtbaren Symptome dringend angezeigt ist, um durch den Einsatz frühzeitiger Immun- und symptomatischer Therapie das kognitive Netzwerk so lange wie möglich funktionstüchtig zu halten.

## Art der kognitiven Störungen

Die kognitiven Veränderungen bei Patienten mit MS fokussieren sich auf 3 wesentliche Bereiche:

- kognitive Verlangsamung (Einschränkung in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit),
- Aufmerksamkeits- und Konzentrationsprobleme und
- Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen (z. B. eingeschränktes Multitasking, eingeschränkte mentale Flexibilität).

Als „**red flag**“ hat sich die **Einbuße in der Geschwindigkeit** herausgestellt. Diese Verlangsamung lässt sich oftmals bereits zum Krankheitsbeginn mit sensitiven Testverfahren objektivieren und führt häufig dazu, dass auch andere kognitive Teilleistungen in Mitleidenschaft gezogen werden. Zudem ist eine gute kognitive Geschwindigkeit in unserer Hochleistungsgesellschaft von besonderer Bedeutung:

Wer in kurzer Zeit viel leistet und dabei noch eine gute Qualität abliefern kann, hat beruflichen Mitstreitern etwas voraus. Wer aber für eine gute Qualität doppelt so viel Zeit benötigt, fällt rasch aus dem Rahmen. Letzteres ist genau das, was MS-Patienten nicht selten passiert. Gibt man im testpsychologischen Kontext genügend Zeit, sind die Patienten häufig in der Lage, 100 % Qualität zu erbringen. In zeitgebundenen Testverfahren sieht man häufig ein Scheitern, weil die Quantität einfach in der vorgegebenen Zeit nicht erreicht werden kann.

Neben der Verlangsamung treten Probleme der **Aufmerksamkeit** auf, und zwar dahingehend, dass die Aufmerksamkeit nicht anhaltend auf dem gleichen Niveau gehalten werden kann, sondern **nach einer gewissen Zeit einbricht**. Das eingeschränkte Multitasking wirkt sich zudem negativ auf die Leistungsfähigkeit im Alltag aus, da **multiple Aufgaben** nicht mehr parallel, sondern **nur noch sequenziell** abgearbeitet werden können. Somit haben die kognitiven Domänen, die bei der MS im Speziellen beeinträchtigt sind, eine hohe Alltagsrelevanz und stellen zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung eine beachtliche Belastung für die Betroffenen dar.

Zur Evolution der kognitiven Veränderungen über die Zeit liegen nur wenige Daten aus longitudinalen und cross-sektionalen Studien vor. Diese aber sprechen kongruent für eine deutlichere Progression in den ersten 5 Jahren nach Krankheitsbeginn und eine Abschwächung im weiteren Verlauf (4, 5).

In jedem Fall **unterscheidet sich der Verlauf sehr deutlich von dem der klassischen neurodegenerativen Erkrankungen**. Dies ist ein wesentlicher Punkt in der Kommunikation mit den Patienten, da oftmals die Angst im Vordergrund steht, dement zu werden. Letztere Sorge führt häufig zu einer generellen Ablehnung, den eigenen kognitiven Status erheben zu lassen. Daher ist eine frühzeitige Aufklärung der Patienten hinsichtlich der Entwicklung von kognitiven Teilleistungsstörungen sehr wichtig.

### Pathophysiologie

Die Frage nach den konkreten Ursachen für das Auftreten kognitiver Störungen bei MS kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Dennoch haben sich im Laufe der letzten 20 Jahre Hypothesen aus Studienergebnissen ableiten lassen: Zum einen zeigen bildgebende Daten, dass es nicht primär auf die Anzahl der Läsionen in der weißen und grauen Substanz ankommt, sondern vielmehr auf die Lokalisation (6, 7). Liegen auch nur wenige Läsionen in für die Kognition strategischen Hirnregionen, kann daraus ein kognitives Defizit resultieren.

Neben der Lokalisation der Läsionen spielt die Hirnatrophie eine entscheidende Rolle. Es gilt als gesichert, dass das kortikale Gesamthirnvolumen bei kognitiv beeinträchtigten Patienten kleiner ist als bei Personen mit intakter Kognition (6).

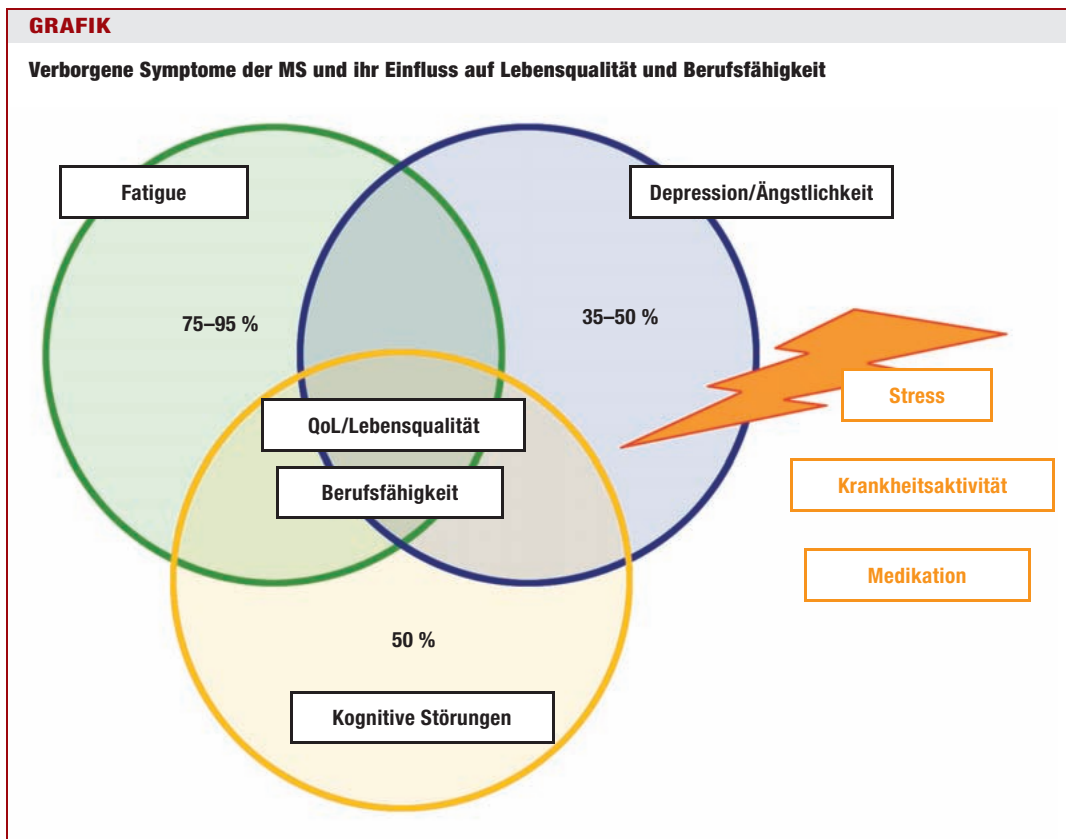
Darüber hinaus gibt es Evidenz dafür, dass eine frühzeitig auftretende atrophische Veränderung in

den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung als Prädiktor für einen ungünstigen kognitiven Verlauf in den Folgejahren zu werten ist (8). Mit Korrelationskoeffizienten von 0,5 und größer stellt die **Hirnatrophie das derzeit beste Korrelat** zum kognitiven Status dar. In diesem Zusammenhang sei explizit auf den Thalamus verwiesen, da es Evidenz dafür gibt, dass MS-Patienten bereits in frühen Krankheitsstadien eine thalamische Atrophie entwickeln können (9) und dass sowohl Struktur als auch Funktion des Thalamus maßgeblich die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen (10).

Aus den kernspintomografisch gefundenen Resultaten lässt sich gesamthaft ableiten, dass sich ein struktureller und funktioneller Schaden negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt und therapeutische Ansätze möglichst frühzeitig zum Einsatz kommen sollten, solange das Netzwerk noch Ressourcen zur Kompensation besitzt.

### Monitoring der Kognition

Aufgrund der Bedeutsamkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit für das Berufs- und Sozialleben der Patienten ist eine regelmäßige **Erfassung des kognitiven Status einmal pro Jahr** angeraten. Diese Dokumentation dient dazu, dem Patienten zum einen zu signalisieren, dass er von seiner Therapie profitiert und auch hinsichtlich der Kognition stabil ist, zum anderen sollte ein sich deutlich verschlech-



ternder kognitiver Status auch immer Anlass dazu geben, die gegenwärtige Therapie kritisch zu überdenken.

Ein empfehlenswertes Instrument, um den kognitiven Status im Rahmen der klinischen Routine zu erfassen, ist die **BICAMS-Screeningbatterie** (11). Sie besteht aus 3 Testverfahren:

- dem SDMT (Symbol-Digit-Modalities-Test) (12),
- dem VLMT (verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) (13) und dem
- BVMT-R (Brief Visual Memory Test Revised) (14).

Die Durchführungszeit für die gesamte Screeningbatterie liegt bei circa 20 Minuten. Steht dafür nicht ausreichend Zeit zur Verfügung, empfiehlt es sich, zumindest den SDMT regelmäßig einmal pro Jahr durchzuführen. Die Durchführung nimmt nur 90 Sekunden in Anspruch, und die Aussagekraft des Tests ist dabei äußerst gut. Vor allem das Defizit in der kognitiven Prozessierungsgeschwindigkeit und im Arbeitsgedächtnis kann mit diesem Verfahren sehr zuverlässig erfasst werden.

Selbstverständlich ersetzen Screeninginstrumente keine elaborierte neuropsychologische Untersuchung. Sie sollen eher dazu dienen, **eine Sensibilisierung für die Kognition zu entwickeln**, und können bei deutlich abfallender Leistung im Vergleich zum individuellen Vortest frühzeitig eine kognitive Verschlechterung aufzeigen.

## Behandlungsansätze

Die Behandlung der kognitiven Störungen bei MS ist eine **große Herausforderung**, da es keine wirksame, evidenzbasierte symptomatische Therapie gibt, die jedem betroffenen Patienten empfohlen werden könnte.

Zu den verlaufsmodifizierenden Immuntherapien liegen nur wenige Daten zur Kognition vor. Für die Interferone und Glatirameracetat konnte gezeigt werden, dass sie sich nicht nachteilig auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken, sondern Patienten unter der Therapie deutlich besser abschneiden als solche unter Placebo (15–19).

Zu Natalizumab liegen Ergebnisse aus 2 Studien vor, die eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit in entscheidenden Domänen dokumentieren (20, 21).

Fingolimod und Dimethylfumarat (22) wirken sich ebenfalls stabilisierend auf die Kognition aus, konnten aber in bisherigen Studien keine klinisch relevante Verbesserung zeigen.

Eine solche Verbesserung konnte jüngst eindrücklich für Daclizumab vorgestellt werden. Im direkten Vergleich zum Interferon beta-1a i.m. schnitten die Patienten über einen Zeitraum von 144 Wochen deutlich besser ab. Hinzu kam, dass die Leistung im SDMT nach dem genannten Beobachtungszeitraum als klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline-Untersuchung zu werten ist (23).

Zur symptomatischen Behandlung der kognitiven Teilleistungsstörungen muss leider konstatiert werden, dass es keine hinreichende Evidenz für die Wirksamkeit der untersuchten Medikamente gibt, zu denen Modafinil, 4-Aminopyridin, Amantadin, L-Amphetamin, Methylphenidat, aber auch Antidementiva wie Donepezil, Rivastigmin und Memantin zählen (24, 25).

Zu den **nichtpharmakologischen Interventionen** ist zu sagen, dass sich moderates Ausdauertraining positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt und eine Studie zur Frage der Intensität gezeigt hat, dass intensives, moderates und leichtes Training sich gleichsam positiv auswirken. Dies bedeutet, dass Patienten sich durchaus auch körperlich fordern können, sie aber die Trainingsintensität ihrer jeweiligen Verfassung anpassen sollten. Wichtig ist, dass überhaupt körperliche Aktivität durchgeführt wird (26, 27).

Neben sportlicher Aktivität ist auch Hirnleistungstraining eine Maßnahme, von der viele Patienten profitieren (28, 29). Das Training sollte allerdings spezifisch auf die jeweiligen im Vordergrund stehenden Defizite zugeschnitten sein und nicht einen Rundumschlag darstellen im Sinne von „viel hilft auch viel“.

## Fazit für die Praxis

- Kognitive Defizite sind ernst zu nehmende Symptome der MS mit hoher Relevanz für den Alltag und die Berufsfähigkeit der Betroffenen.
- Das Erheben des kognitiven Status sollte bereits im Rahmen der Diagnosestellung erfolgen, um einen Verlauf über die Zeit und einen Vergleich zu einem Ausgangswert bei deutlicher Verschlechterung dokumentieren zu können.
- Es gibt Evidenz dafür, dass eine frühzeitige Immuntherapie auch als Benefit im Hinblick auf die kognitive Leistungsfähigkeit über die Zeit zu werten ist.
- Eine deutliche kognitive Verschlechterung kann Anzeichen eines Schubes sein (kognitive Schübe sind keine Chimäre!).
- Eine deutliche kognitive Verschlechterung (z. B. > 4 Punkte im SDMT) sollte in der Gesamtschau mit anderen Befunden (vor allem MRT) Anlass dazu geben, die bestehende Therapie kritisch zu überdenken. ■

DOI: 10.3238/PersNeuro.2017.09.15.02

*Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner  
Klinik für Neurologie, Heinrich Heine Universität Düsseldorf &  
COGITO Zentrum für Angewandte Neurokognition und  
Neuropsychologische Forschung, Düsseldorf*

**Interessenkonflikt:** Die Autorin erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von den Firmen Adamas Pharma, Almirall, Bayer Pharma, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis und Teva sowie Forschungsmittel von den Firmen Merck Serono, Novartis, der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft und TEVA.

**Literatur im Internet:**  
[www.aerzteblatt.de/lit3717](http://www.aerzteblatt.de/lit3717)

# Kognitive Defizite haben hohe Relevanz für den Alltag

Der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit stellt eine der Herausforderungen bei Patienten mit multipler Sklerose dar. Immunmodulatorische Arzneimittel und nichtpharmakologische Maßnahmen können einen positiven Einfluss haben.

## LITERATUR

- Rao SM, et al.: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692–6.
- Benedict RHB, et al.: Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS. *Mult Scler* 2016; 22: 1874–82.
- Kobelt G, et al.: New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23 (8): 1123–36.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S: Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602–6.
- Achiron A, et al.: Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013; 8: e71058.
- Calabrese M, et al.: Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144–50.
- Rossi F, et al.: Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7: e44826.
- DeLoire MS, et al.: MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1161–7.
- Minagar A, et al.: The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 2013; 80: 210–9.
- Schoonheim MM, et al.: Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84: 776–83.
- Langdon DW, et al.: Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18: 891–8.
- Smith A: Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services 1973.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S: VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Test GmbH 2001.
- Benedict RH: Brief Visual Memory Test Revised (BVMt-R). Lutz, FL: Psychological Assessment Resources Inc. 1997.
- Fischer JS, et al.: Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol* 2000; 48: 885–92.
- Penner IK, et al.: Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18 (10): 1466–71.
- Patti F, et al.: Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 68–77.
- Patti F, et al.: Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One* 2013; 8: e74111.
- Ziemssen T, et al.: A 2-year observational study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis converting to glatiramer acetate from other disease-modifying therapies: the COPTIMIZE trial. *J Neurol* 2014; 261: 2101–11.
- Wilken J, et al.: Changes in fatigue and cognition in patients with relapsing forms of multiple sclerosis treated with Natalizumab: The ENER-G Study. *Int J MS Care* 2013; 15: 120–8.
- Morrow SA, et al.: Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult Scler* 2010; 16: 1385–92.
- Forsberg L, et al.: A Swedish nationwide pharmaco-epidemiological and genetic study (IMSE) of the long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate. Poster presented atECTRIMS, 2015.
- Benedict RHB, et al.: Improved cognitive outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis with daclizumab HYP in the phase 3 DECIDE study. *Neurology* 2016; 86 (16): Suppl. P3.090.
- Mäurer M, et al.: Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2013; 19 (5): 631–8.
- Amato MP, et al.: Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013; 260: 1452–68.
- Sandrock BM, Hillman CH, Benedict RH, Motl RW: Acute effects of walking, cycling, and yoga exercise on cognition in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis without impaired cognitive processing speed. *J Clin Exp Neuropsychol* 2015; 37: 209–19.
- Sandrock BM, Hillman CH, Benedict RH, Motl RW: Acute effects of varying intensities of treadmill walking exercise on inhibitory control in persons with multiple sclerosis: A pilot investigation. *Physiol Behav* 2016; 154: 20–7.
- Vogt A, et al.: Working memory training in patients with multiple sclerosis – comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 225–35.
- Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radü EW: Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: Insights from fMRI. *J Physiol Paris* 2006; 99: 455–62.