



# Kognitionsstörungen bei Multipler Sklerose

Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronische, demyelinisierende, neurodegenerative Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Dabei werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden: klinisch isoliertes Syndrom (KIS), schubförmig remittierende MS (Relapsing-remitting MS, RRMS), sekundär progrediente MS (SPMS) sowie die primär progrediente MS (PPMS). Neben den für das Krankheitsbild typischen „sichtbaren“ Symptomen leiden Patienten mit MS auch unter neuropsychiatrischen Beschwerden, wie z. B. kognitive Störungen und Fatigue, die einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit der Patienten nehmen können. Vor allem kognitive Defizite werden zunehmend als ein typisches Merkmal der MS anerkannt. Bisher gibt es keine evidenzbasierte pharmakologische Therapie zur Behandlung der kognitiven Störungen. Jedoch können sich körperliches Training und geistige Aktivität positiv auf den kognitiven Status auswirken.

Diese Fortbildung soll Ihnen einen Überblick über Ursache, Epidemiologie und Art der kognitiven Störungen bei MS geben. Des Weiteren werden Monitoring-Methoden und Therapieoptionen näher beleuchtet.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung kognitiver Störungen für das Leben der von MS-Betroffenen.
- ✓ die verschiedenen Formen der kognitiven Störungen.
- ✓ die Häufigkeit des Auftretens kognitiver Störungen bei MS.
- ✓ Gründe für das Auftreten von kognitiven Störungen bei MS.
- ✓ Methoden für das Monitoring von kognitiven Störungen.
- ✓ mögliche Therapieoptionen für kognitive Störungen.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

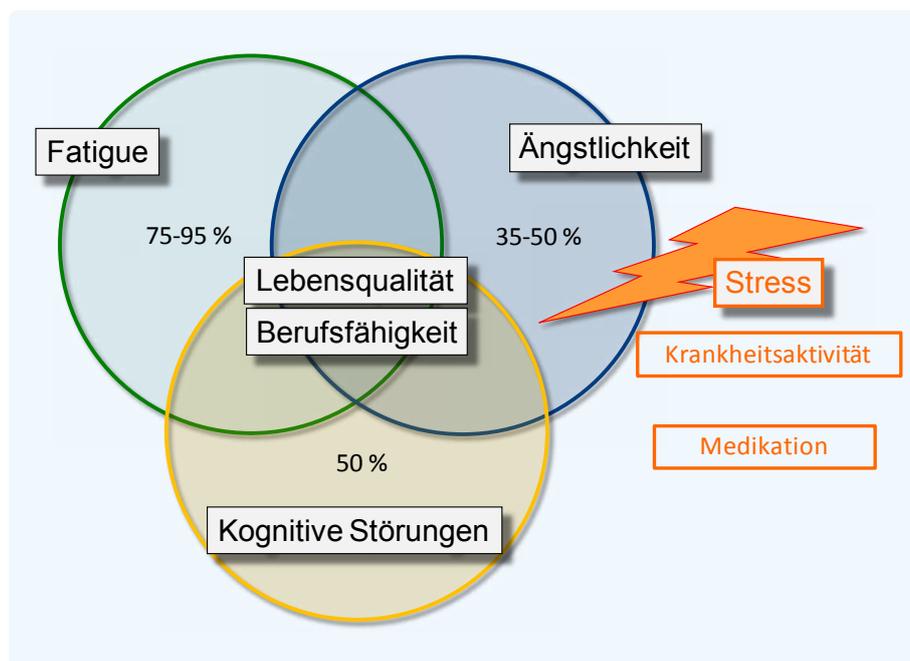
## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebenbergstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)



### BEDEUTUNG NEUROPSYCHIATRISCHER BESCHWERDEN BEI PATIENTEN MIT MS

Im Verlauf der MS-Erkrankung können neuropsychiatrische Beschwerden auftreten. Zu diesen zählen nicht nur Fatigue, Depressionen und Ängstlichkeit, sondern auch kognitive Störungen (● **Abb. 1**). Zudem können Stress, Krankheitsaktivität und MS-Medikation zusätzlich Depressionen und Ängste begünstigen. Daten zur Prävalenz zeigen, dass die Mehrheit der Patienten mit MS von neuropsychiatrischen Beschwerden betroffen ist. Bis zu 95 % leiden unter Fatigue, 35 bis 50 % unter Depressionen sowie Ängsten und 50 % unter kognitiven Störungen [1]. Neuere Studien zeigen, dass nicht nur die Krankheitsprogression und die physischen Symptome der MS, sondern auch die neuropsychiatrischen Beschwerden die Lebensqualität und die Berufsfähigkeit der Betroffenen stark negativ beeinflussen können. Insbesondere die Kognitionsstörungen und die Fatigue tragen wesentlich zur Reduktion der Lebensqualität und der Berufsfähigkeit bei. Im Zuge dessen kann es zu Arbeitsausfällen und Frühverrentung kommen, was mit hohen Folgekosten für das Sozialsystem einhergehen kann [2, 3]. Die Symptome der neuropsychiatrischen Beschwerden können unabhängig von der Behinderungsprogression auftreten. Aus diesem Grund sollten neuropsychiatrische Symptome immer als Warnsignal gesehen werden, um eine symptomatische oder krankheitsmodifizierende Therapie einzuleiten oder sie ggf. anzupassen, sodass der Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit verzögert werden kann [1].



**Abbildung 1**

Neuropsychiatrische Symptome der MS und ihr Einfluss auf die Lebensqualität und Berufstätigkeit; mod. nach [1]

### EINFLUSS KOGNITIVER STÖRUNGEN AUF DIE ARBEITSFÄHIGKEIT

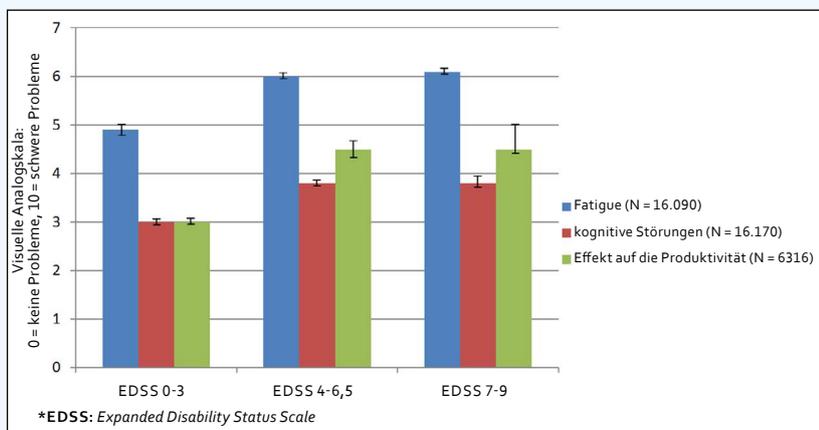
Der tatsächliche Einfluss neuropsychiatrischer Beschwerden auf die Arbeitsfähigkeit wurde in einer europaweiten Beobachtungsstudie in 16 Ländern untersucht [4]. Mittels Onlinefragebogen wurden Daten von 16.808 Befragten über einen Zeitraum von 15 Monaten erhoben. Die Mehrheit der Patienten litt unter RRMS (52 %) und erhielt eine krankheitsmodifizierende Therapie (78 %). Je nach Land lag das Alter von 66 bis 97 % der Studienpopulation unterhalb des Rentenalters. Davon gingen 31 bis 65 % der Betroffenen einer Arbeit nach, 28 bis 55 % waren aufgrund der MS arbeitsunfähig. In Deutschland gaben 51 % der Erkrankten unterhalb des Rentenalters an, arbeitsfähig zu sein und 43 % krankheitsbedingt nicht zu arbeiten.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer berichtete von Fatigue (95 %), kognitiven Störungen (71 %) und einer verminderten Arbeitsfähigkeit durch die Erkrankung

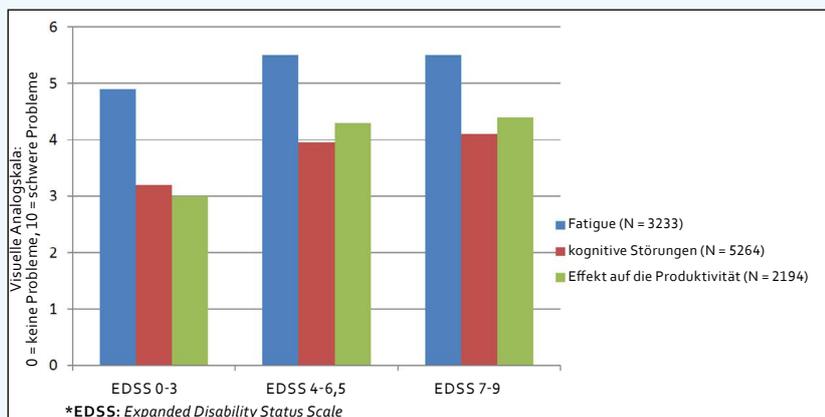
(70 %). Beschwerden wie Fatigue (70 %) und kognitive Störungen (34 %) waren dabei Hauptgründe für eine verringerte Produktivität. Eine Korrelation der Expanded Disability Status Scale (EDSS), als Maß für die Behinderung der Erkrankten (gering [EDSS 0–3], moderat [EDSS 4–6,5] und schwer [EDSS 7–9]), mit Symptomen wie Fatigue und kognitiven Störungen, gemessen mittels visueller Analogskala (VAS, 0 = keine Probleme, 10 = schwere Probleme), zeigte, dass sich Fatigue und kognitive Störungen bereits manifestieren können, wenn der Behinderungsgrad noch sehr gering ist. So wiesen bereits Patienten mit geringer und milder Behinderung (EDSS 0–3 bzw. 4–6,5) einen mittleren Fatigue-VAS-Score von 4,9 bzw. 6,0 und einen mittleren Kognitions-VAS-Score jeweils von 3,0 auf (● **Abb. 2 A**). Auch berichteten Studienteilnehmer mit geringer Behinderung von einem Einfluss der Erkrankung auf die Produktivität, der sich mit steigender Behinderung vergrößerte (● **Abb. 2**) [4]. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Studie aus Deutschland, die veranschaulicht, dass deutsche Patienten mit MS in gleichem Maße betroffen sind wie der europaweite Durchschnitt [5]. In dieser Studie litten 96 % der Betroffenen unter Fatigue und 78 % unter kognitiven Störungen. Bei 80 % der Befragten hatte die Erkrankung einen Einfluss auf die Produktivität. Auch hier zeigten Studienteilnehmer bereits bei geringer Behinderung Symptome wie Fatigue und kognitive Störungen sowie einen Effekt der Erkrankung auf die Arbeitsfähigkeit (● **Abb. 2 B**) [5].

Die Daten beider Studien zeigen deutlich, dass die Erkrankung eine starke Auswirkung auf die Arbeitsproduktivität hat. Insbesondere Patienten mit geringen körperlichen Einschränkungen durch die Erkrankung (EDSS 0–3) haben bereits starke Beschwerden in den drei untersuchten Domänen (● **Abb. 2 A, B**) [4, 5]. Zu beachten ist auch, dass selbst Patienten mit niedrigem Behinderungsgrad aufgrund von kognitiven Defiziten und Fatigue arbeitsunfähig werden können.

### A) Europäische Studie



### B) Deutsche Studie



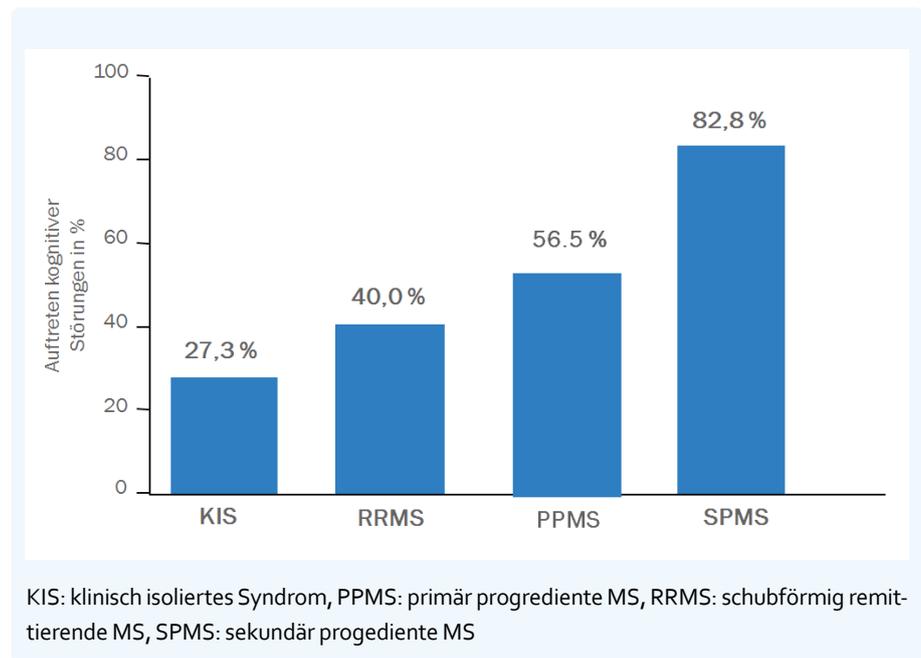
### Abbildung 2

Schwere von Fatigue und kognitiven Störungen sowie reduzierte Arbeitsproduktivität in Abhängigkeit der körperlichen Einschränkung; mod. nach [4, 5]

### KOGNITIVE STÖRUNGEN BEI VERSCHIEDENEN VERLAUFSFORMEN DER MS

Kognitive Störungen treten bei allen Verlaufsformen der MS in unterschiedlichem Ausmaß auf. Eine Studie zur Prävalenz zeigte, dass kognitive Störungen bei 27,3 % der Patienten mit KIS, bei 40 % der Patienten mit RRMS, bei 56,5 % mit PPMS und bei 82,8 % mit SPMS vorliegen (■ **Abb. 3**) [6]. Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [7, 8]. Demnach sind bei den progredienten Formen der MS kognitive Defizite häufiger zu finden.

Verschiedene Studien berichteten zudem von einer Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und dem Auftreten sowie dem Ausmaß der kognitiven Störungen [7-10]. So reduzierte sich die Anzahl an Patienten ohne kognitiven Leistungsverlust über einen Zeitraum von zehn Jahren von 74 % auf 44 %. Gleichzeitig stieg der Anteil an Patienten mit geringen oder moderaten kognitiven Defiziten an [10].



### DIE ROLLE DES THALAMUS BEI KOGNITIVEN STÖRUNGEN

Im Verlauf der MS kommt es zu einer progressiven Schädigung des Hirns. Dabei ist die Ausbildung von Läsionen in der grauen und weißen Substanz sowie eine voranschreitende Hirnatrophie zu beobachten. Kognitive Störungen können ein Hinweis auf eine Schädigung von Hirnstrukturen sein. Lange Zeit wurde vermutet, dass die Anzahl der Läsionen ausschlaggebend dafür ist, ob ein Patient kognitive Störungen entwickelt oder nicht. Dies ist jedoch nicht der Fall: Kognitive Störungen sind unabhängig von der Anzahl der Läsionen; vielmehr beeinflusst die Lokalisation der Läsionen das Auftreten von kognitiven Störungen.

Bei der Kognition spielt der Thalamus eine bedeutende Rolle: Er ist aufgrund seiner zahlreichen subkortikalen und kortikalen Verbindungen eine wichtige Schaltstelle für kognitive Leistungen im Gehirn und wird auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet. Neuere Erkenntnisse zeigten, dass Patienten mit MS bereits im frühen Krankheitsstadium eine thalamische Atrophie aufwiesen, auch wenn das restliche Hirnvolumen noch intakt war [11, 12]. Dabei kann ein Volumenverlust des Thalamus bereits vor dem Auftreten von kognitiven Störungen ein Hinweis auf eine Progression der Erkrankung sein. So konnte in einer Studie bereits bei MS-Patienten (RRMS, PPMS, SPMS) mit voller kognitiver Leistungsfähigkeit ein Volumenverlust des Thalamus gezeigt werden, wobei das Thalamusvolumen mit steigender kognitiver Beeinträchtigung zunehmend abnahm [13]. Bei Patienten mit KIS wurde ein Zusammenhang zwischen einer thalamischen Atrophie und Läsionen der weißen

#### Abbildung 3

Prävalenz kognitiver Störungen bei verschiedenen Verlaufsformen der MS; mod. nach [6]

Eine thalamische Atrophie kann bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten und ist mit einem kognitiven Funktionsverlust assoziiert.

Substanz beschrieben. Bei den untersuchten Patienten befanden sich 78 % der Läsionen in der weißen Substanz von thalamo-kortikalen Verbindungen [14]. Demzufolge ist es nicht verwunderlich, dass bei Patienten mit MS aufgrund der läsionsbedingten Diskonnektion thalamo-kortikaler Verbindungen eine frühe thalamische Atrophie auftritt.

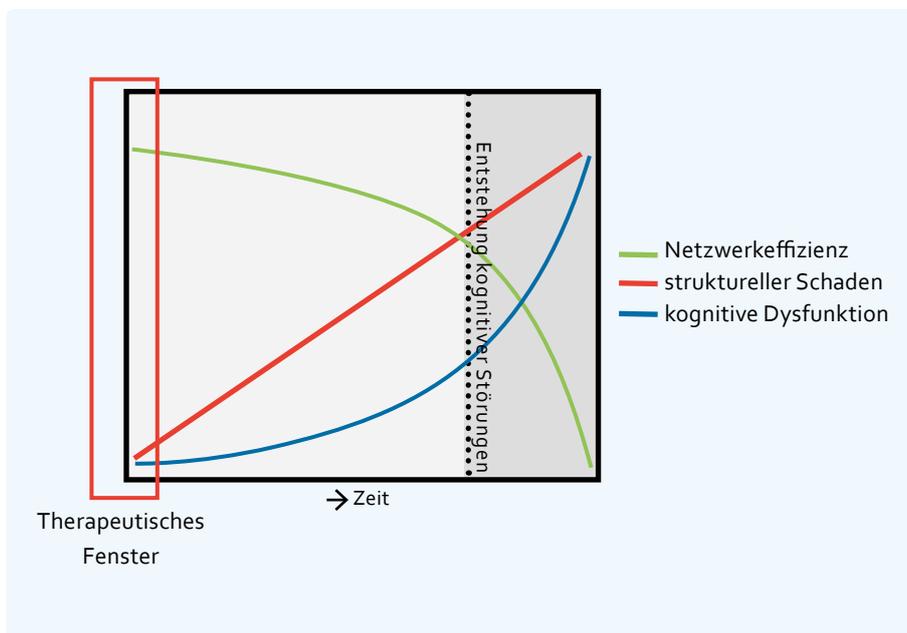
Aufgrund der zentralen Rolle des Thalamus für die kognitive Integrität wäre zukünftig ein therapeutischer Ansatz, der die thalamo-kortikalen Verbindungen aufrechterhält, wünschenswert.

## DER NETZWERKKOLLAPS – URSACHE VON KOGNITIVEN STÖRUNGEN

Die zugrunde liegenden Mechanismen zur Entstehung und Progression von kognitiven Störungen sind bisher nicht hinreichend geklärt. Es wird angenommen, dass verschiedene Faktoren kognitive Störungen bei MS beeinflussen. Hirnregionen, die für das kognitive Lernen zuständig sind, können durch Läsionen und mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz sowie diffuse Atrophie beeinträchtigt sein. Gleichzeitig sind auch pathologische Veränderungen und eine Dysfunktion spezifischer Strukturen der grauen Substanz, des Hippocampus und des Cerebellums von Bedeutung. So greifen vermutlich Schädigungen von weißer und grauer Substanz ineinander, sodass bestimmte Strukturen im Gehirn nicht mehr miteinander kommunizieren können – das Resultat ist der sogenannte Netzwerkkollaps [15].

Die Entstehung des Netzwerkkollapses ist nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass zu Beginn der MS der strukturelle Schaden gering ist, wodurch die Netzwerkeffizienz weiterhin relativ hoch bleibt (● **Abb. 4**). Mit steigendem strukturellen Schaden verringert sich die Netzwerkeffizienz drastisch, und es treten vermehrt kognitive Störungen auf. Aufgrund von Gehirnplastizität und kognitiver Reserve der Patienten dauert es länger, bis das Netzwerk komplett einbricht. Sobald der strukturelle Schaden sehr groß wird, ist ein Punkt erreicht, an dem die kognitive Integrität nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Der Verlauf kann dann therapeutisch nicht mehr aufgehalten werden; es treten kognitive Störungen auf, die progredient voranschreiten [16].

Es ist demnach von Bedeutung, dass Patienten mit MS schon frühzeitig immuntherapiert werden, um den strukturellen Schaden so gut wie möglich einzudämmen. Kognitive Veränderungen sollten zudem immer als Warnsignal gesehen, frühzeitig diagnostiziert sowie regelmäßig kontrolliert werden.



**Abbildung 4**  
Netzwerkkollaps als Ursache für die Entwicklung von kognitiven Störungen; mod. nach [16]

Eine verlangsamte Prozessierungsschwindigkeit von Informationen ist häufig das erste Zeichen für das Vorhandensein kognitiver Störungen bei Patienten mit MS.

Mittels der BICAMS-Testbatterie kann in 20 Minuten die kognitive Leistungsfähigkeit zuverlässig und einfach bestimmt werden.

## ART DER KOGNITIVEN STÖRUNGEN

Bei MS können kognitive Störungen in verschiedenen Domänen der Kognition auftreten. Zu den für das Krankheitsbild typischen Hirnleistungsveränderungen zählen folgende kognitive Dysfunktionen [17]:

- Verlangsamte Prozessierungsgeschwindigkeit von Informationen
- Reduziertes Erinnerungsvermögen (verbales und visuell räumliches Kurzzeitgedächtnis, Lernen)
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Reduzierte exekutive Funktionen (z. B. eingeschränktes Multitasking)

Dabei treten kognitive Störungen in den verschiedenen Domänen mit folgender Prävalenz auf [18]:

- Geschwindigkeit der Informationsprozessierung: 20 bis 50 %
- Erinnerungsvermögen: 33 bis 35 %
- Aufmerksamkeit: 12 bis 25 %
- Exekutive Funktionen: 17 bis 19 %
- Visuell räumliche Funktionen: bis zu 25 %

Schwierigkeiten beim schnellen Verarbeiten von Informationen treten dabei häufig als erstes Zeichen kognitiver Störungen auf und sollten immer als Warnsignal (Red Flag) für eine Progression der Erkrankung gesehen werden [17]. Neben der Verlangsamung fällt den Patienten selbst die reduzierte exekutive Funktion auf. Sie berichten davon, insbesondere bei der Arbeit nur noch eingeschränkt multitaskingfähig zu sein, was die Arbeitsfähigkeit in großem Maße beeinflussen kann.

Trotz der vielen kognitiven Einschränkungen müssen Patienten mit MS keine Angst vor einer klassischen Demenz haben. Denn eine klassische Demenz mit gravierenden Funktionseinschränkungen, wie sie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten kann, ist bei MS selten [19].

## TESTS ZUR BESTIMMUNG DER KOGNITIVEN DEFIZITE

Eine Überprüfung der Kognition von Patienten mit MS sollte Bestandteil der regelmäßigen Untersuchungen sein. Der kognitive Status kann bei der Bewertung der Krankheitsprogression hilfreich sein. Bleibt die kognitive Leistungsfähigkeit stabil, kann dies ein Hinweis sein, dass die Therapie wirksam ist. Kommt es zu einer Verschlechterung, sollte über eine Anpassung der Therapie nachgedacht werden.

Zur Bestimmung kognitiver Defizite stehen verschiedene Testbatterien zur Verfügung. Dazu zählen Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS) [20], Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) [21] und Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) [22], die alle aus unterschiedlichen Einzeltests bestehen. Jedoch kommt die Screeningbatterie BICAMS bevorzugt zum Einsatz, da sie derzeit als internationaler Standard gilt und in kurzer Zeit umsetzbar ist (ca. 20 Minuten).

BICAMS ist eine international standardisierte Testbatterie, bestehend aus drei Tests. Dabei werden folgende kognitive Domänen bewertet [20]:

- SDMT (Symbol Digit Modalities Test): kognitive Prozessierungsgeschwindigkeit
- BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test Revised): visuell räumliches Kurzzeitgedächtnis und Lernen
- CVLT-II/VLMT (California Verbal Learning Test/verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest): verbale Lern- und Merkfähigkeit

Nachfolgend werden die einzelnen Tests der BICAMS-Testbatterie detailliert vorgestellt:

## SDMT

Mit dem SDMT kann die Prozessierungsgeschwindigkeit ermittelt werden. Der Patient erhält ein Arbeitsblatt, auf dem neun abstrakte Symbole einer entsprechenden Referenznummer von 1 bis 9 zugeordnet sind. Des Weiteren erhält der Patient mehrere Reihen dieser neun Symbole in pseudorandomisierter Reihenfolge. Nach einer Einführung in den Ablauf des Tests sowie einer kurzen Übung wird der Test durchgeführt. Dabei soll der Patient in 90 Sekunden so vielen Symbolen wie möglich die entsprechende Referenznummer zuordnen. Der SDMT wird immer verbal durchgeführt, um den Einfluss von sensomotorischen Störungen auszuschließen. Die Durchführung des Tests dauert insgesamt nicht länger als fünf Minuten [20, 23].

## BVMT-R

Mithilfe des BVMT-R kann das räumlich visuelle Kurzzeitgedächtnis und Lernen untersucht werden. Dem Patienten wird für zehn Sekunden ein Arbeitsblatt mit sechs abstrakten geometrischen Figuren gezeigt, die in einem Array aus zweimal drei Figuren angeordnet sind. Anschließend soll der Patient aus dem Gedächtnis so viele Figuren so genau wie möglich in ihrer Lokalisation entsprechend dem Arbeitsblatt aus dem Gedächtnis zeichnen. Der Test wird insgesamt dreimal wiederholt [17].

## CVLT-II/VLMT

Der CVLT-II erfasst die verbale Merk- und Lernfähigkeit. Der Test enthält eine Wortliste mit 16 Gegenstandswörtern (z. B. Apfel, Bär, Piano, Hammer), die sich in vier verschiedene Kategorien einteilen lassen. Dem Patienten wird die Liste insgesamt fünfmal in derselben Reihenfolge laut vorgelesen. Die Lesegeschwindigkeit sollte etwas mehr als eine Sekunde je Wort betragen. Nach jeder Runde soll der Patient so viele Worte wie möglich unabhängig von der vorgelesenen Reihenfolge nennen. Der Test kann inklusive Anleitung, Probedurchlauf und Testdurchführung in fünf bis zehn Minuten umgesetzt werden [20]. Im deutschsprachigen Raum kommt jedoch vor allem der VLMT zum Einsatz. Dieser Test beinhaltet ebenfalls fünf Durchgänge mit einer Wortliste mit 15 Gegenständen. Die Wortliste wird laut vorgelesen. Die Worte gehören jedoch keiner übergeordneten Kategorie an [24].

## VERKÜRZTE BICAMS-TESTBATTERIE

Manche Ärzte klagen jedoch, dass selbst die Durchführung der 20-minütigen BICAMS-Testbatterie im Praxisalltag aufgrund von Zeitmangel schwierig sein kann. Abhilfe kann dabei die verkürzte BICAMS-Testbatterie (Zweitestkombination) verschaffen. Eine Studie untersuchte die relative Sensitivität und Spezifität der Einzeltests oder verschiedener Zweitestkombinationen der BICAMS-Testbatterie bei der Bewertung von kognitiven Störungen [25]. Unter den Einzeltests erzielte der SDMT mit einer Sensitivität von 64,1 % und einer Spezifität von 89,5 % die besten Ergebnisse. Die Zweitestkombination aus SDMT und BVMT-R erreichte eine Sensitivität von 92,7 % und eine Spezifität von 97,9 %. Diese Kombination führt bereits zu einem guten Übereinstimmungswert, sodass der kognitive Status bei möglichst vielen Patienten korrekt bestimmt werden kann. Die Zweitestkombination kann bei Zeitmangel in zehn Minuten durchgeführt werden und gibt gleichzeitig einen guten Einblick in den kognitiven Status des Patienten [25].

**THERAPIE DER KOGNITIVEN STÖRUNGEN BEI MS – PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE**

Es gibt bisher keine evidenzbasierte, pharmakologische Therapie zur Behandlung kognitiver Störungen. In älteren Studien wurden bereits verschiedene pharmakologische Therapieoptionen zur symptomatischen Behandlung geprüft. Zu den untersuchten Wirkstoffen zählen unter anderem Inhibitoren von Kaliumkanälen (Fampridin, Amifampridin), Antidementiva (Donepezil, Rivastigmin, Memantin) sowie Psychostimulanzien, die bei Narkolepsie und Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom Einsatz finden (Modafinil, Methylphenidate, L-Amphetamin). Die Ergebnisse der Studien waren jedoch negativ oder widersprüchlich. Es konnte kein klarer, konsistenter Vorteil beobachtet werden [26].

Ob krankheitsmodifizierende Therapien, die bei MS Einsatz finden, auch bei kognitiven Defiziten wirksam sind, wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Die Studien sind mitunter nicht vergleichbar, da verschiedene Testbatterien zur Bemessung der kognitiven Leistungsfähigkeit verwendet werden. Im Folgenden werden die Erkenntnisse aus den Studien beschrieben. Einen Überblick dazu gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1**

Übersicht ausgewählter Studien zur Wirksamkeit von pharmakologischen Therapien bei kognitiven Defiziten

Wirkstoff	Anzahl Patienten	MS-Subtyp	Dosierung	Studiendauer	Ergebnisse	Referenz
Interferone	276	RRMS	Interferon: $\beta$ -1a 30 $\mu$ g i. m. 1x wö- chentl. vs. Placebo	2 Jahre	Im Interferon- $\beta$ -1a-Arm Verbesserung der Prozessierungsgeschwindigkeit, des Gedächtnisses, der visuell räumlichen Leistungsfähigkeiten, der exekutiven Funktionen gegenüber Placebo	[27]
	279	KIS	Interferon $\beta$ -1b 250 $\mu$ g s. c. tägl. vs. Placebo	2 Jahre; ggf. weiteres Follow-up für 3 Jahre	Im Interferon- $\beta$ -1b-Arm bessere kognitive Leistungsfähigkeit gegenüber Placebo	[28]
	318	RRMS	Interferon $\beta$ -1a 44 $\mu$ g/ 22 $\mu$ g s. c. 3x wöchentl.	3 Jahre	Reduktion des Risikos für die Entwicklung kognitiver Störungen um 32 %; kein Anstieg an Patienten mit kognitiven Störungen im Hochdosisarm	[29]
	265	RRMS	Interferon $\beta$ -1a 44 $\mu$ g/ 22 $\mu$ g, s. c.	5 Jahre	Nur geringer Anstieg an Patienten mit kognitiven Störungen in beiden Gruppen (Stabilisierung)	[30]
Glatirameracetat	72	RRMS	20 mg	2 Jahre	Signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit	[31]
Natalizumab	89	RRMS	300 mg i. v. alle 4 Wochen	48 Wochen	Verbesserung oder Stabilisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit	[32]
	660	RRMS	300 mg i. v. alle 4 Wochen	48 Wochen	Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit	[33]
Alemtuzumab	21	RRMS	Behandlung gemäß Zulassung	1 Jahr	Verbesserung oder Stabilisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit	[34]
Fingolimod	157	RRMS	Fingolimod 0,5 g tägl. vs. Interferon $\beta$ -1b 250 $\mu$ g tägl.	18 Monate	Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit in beiden Armen	[35]
Dalfampridin	120	MS gemäß McDonald- Kriterien	Dalfampridin vs. Placebo	12 Wochen Behandlung, 4 Wochen Follow-up	Signifikante Verbesserung der Prozessierungsgeschwindigkeit unter Dalfampridin	[39]

i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; KIS: klinisch isoliertes Syndrom; PPMS: primärprogrediente MS; RRMS: schubförmigremittierende MS; s. c.: subkutan; SPMS: sekundärprogrediente MS

Verschiedene Studien bestätigen einen stabilisierenden Effekt der **Interferon**-Therapie bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit gegenüber Placebo, wobei eine Studie von einer dosisabhängigen Wirksamkeit berichtet. Höhere Dosen wirkten sich dabei besser auf den Erhalt des kognitiven Status aus [27-30]. Die Beobachtungsstudie COPTIMIZE untersuchte, ob Patienten mit MS von einem Therapiewechsel zu **Glatirameracetat** profitieren, wenn bisherige Therapien keine Wirksamkeit oder aber Nebenwirkungen aufwiesen. Nach zwei Jahren konnte neben einer guten Wirksamkeit auch eine signifikante Verbesserung der Kognition unter der Behandlung mit Glatirameracetat beobachtet werden [31]. Zwei Studien zur Wirksamkeit von **Natalizumab** bei kognitiven Störungen zeigten, dass unter dieser Therapie eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen werden konnte [32, 33]. In einer Beobachtungsstudie mit 21 Patienten erzielte **Alemtuzumab** eine Verbesserung oder Stabilisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Vor allem in der Domäne Prozessierungsgeschwindigkeit konnte ein klinisch signifikantes Ergebnis erreicht werden [34]. Die GOLDEN-Studie verglich die Wirksamkeit von **Fingolimod** bei kognitiven Störungen mit Interferon  $\beta$ -1b. In beiden Studienarmen wurde im Studienzeitraum eine vergleichbare Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit beobachtet [35]. In einer jüngst publizierten Studie wurde die Wirksamkeit von **Dalfampridin** untersucht. Im Vergleich zu Placebo zeigten Patienten im Verumarm eine klinisch relevante Verbesserung der Prozessierungsgeschwindigkeit. Nach zwölf Wochen wurde die Therapie abgesetzt. In der vierwöchigen Follow-up-Phase verschlechterte sich die Prozessierungsgeschwindigkeit der Patienten im Dalfampridin-Arm deutlich und fiel unter die des Placeboarmes [36].

Nicht nur pharmakologische Therapien können die kognitive Leistungsfähigkeit positiv beeinflussen, auch sportliche Aktivität kann vorteilhaft für die kognitive Leistungsfähigkeit sein. Im folgenden Kapitel wird die Bedeutung des körperlichen Trainings bei der Therapie der kognitiven Störungen näher beleuchtet.

## THERAPIE DER KOGNITIVEN STÖRUNGEN BEI MS – KÖRPERLICHES TRAINING

Therapien neurologischer Erkrankungen untersuchen meist krankheitsspezifische, physische Symptome. Jedoch sind für Patienten nicht nur physische, sondern auch psychische Funktionen wie Lebensqualität und Kognition von Bedeutung. Körperliches Training ist bei psychischen Symptomen neurologischer Erkrankungen ein vielversprechender Therapieansatz. So können Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie Alzheimer, Huntington, Parkinson, Schizophrenie und unipolarer Depression von körperlichem Training profitieren. Auch bei Patienten mit MS kann sich sportliche Aktivität positiv auf die psychischen Symptome der Erkrankung auswirken.

Eine Studie zeigte, dass körperliches Training als Zusatztherapie bei neurologischen Erkrankungen in Bezug auf Lebensqualität, depressive Symptome und Kognition im Vergleich zu Standardtherapiemaßnahmen allein überlegen ist. Dabei lassen sich vor allem verschiedene Domänen der Kognition wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen und psychomotorische Geschwindigkeit durch sportliche Aktivität positiv beeinflussen [37]. Weitere Studien konnten diesen positiven Effekt ebenfalls belegen [38, 39].

Bisher gibt es nur wenige Daten darüber, welche sportliche Aktivität die kognitive Leistungsfähigkeit am besten fördert. Um diese Frage zu untersuchen, verglich eine Studie die Auswirkung von Gehen auf einem Laufband, Ergometertraining, Yoga und Ruhe auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit MS. Im Vergleich zur Ruhe konnte mit allen drei untersuchten körperlichen Trainingsmaßnahmen eine Verbesserung der Prozessierungsgeschwindigkeit erreicht werden. Jedoch erzielte das Gehen auf dem Laufband die besten Ergebnisse [38].

Eine weitere Studie untersuchte, ob Ausdauertraining auf dem Laufband, kognitives Training oder eine Kombination aus beidem förderlich für die kognitive

**Körperliches Training fördert die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit MS.**

Leistungsfähigkeit ist. Nach zwölf Wochen erzielten Patienten eine subjektive und objektive Verbesserung der Kognition, wobei das Ausdauertraining den anderen beiden Interventionen in der Wirksamkeit überlegen war [40, 41].

Ein Ausdauertraining ist in jedem Fall für die kognitive Leistungsfähigkeit vorteilhaft und sollte Patienten mit MS empfohlen werden. Weitere relevante Aspekte zum Schutz gegen kognitiven Leistungsverlust sind Bildung und lebenslange aktive Teilnahme an Freizeitaktivitäten, die das neuronale Netzwerk fördern [42]. Dazu zählen z. B. Ausdauertraining, Tanzen, Spielen von Musikinstrumenten, Bücher lesen, Fremdsprachen lernen und Strategiespiele.

Aufgrund der komplexen Natur kognitiver Störungen kann jedoch nicht erwartet werden, dass eine einzelne Therapie, egal ob pharmakologisch oder verhaltensbezogen, kognitive Störungen ausreichend behandeln kann. Zukünftig wird ein multimodaler Therapieansatz benötigt werden [43].

### FAZIT

Nicht nur die typischen MS-Symptome beeinflussen das Leben von Patienten mit MS, auch kognitive Defizite können bereits bei geringer körperlicher Einschränkung die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit deutlich beeinträchtigen. Die kognitive Störung ist ein bedeutender klinischer Aspekt für die Krankheitsaktivität und sollte bei deren Bemessung mit einbezogen werden, da kognitive Defizite immer ein klinisches Zeichen für die Progression der Erkrankung sein können. Verzögerungen bei der Prozessierung von Informationen treten meist als erste kognitive Störung auf und sollten immer als Warnsignal gesehen werden. Bisher gibt es keine evidenzbasierte, pharmakologische Therapie zur Behandlung von kognitiven Störungen. Jedoch können regelmäßiges körperliches Training sowie Aktivitäten, die das neuronale Netzwerk fördern, dabei helfen, den kognitiven Status zu stabilisieren oder zu verbessern.

### REFERENZEN

1. Penner IK. Kognitive Defizite haben hohe Relevanz für den Alltag. Deutsches Ärzteblatt 2017;37:12-4
2. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, et al. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. Postgrad Med J 2017;93(1097):143-7
3. Krause I, Kern S, Horntrich A, et al. Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. Mult Scler 2013;19(13):1792-9
4. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler 2017;23(8):1123-36
5. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. Mult Scler 2017;23(2\_suppl):78-90
6. Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. J Neurol Sci 2008;267(1-2):100-6
7. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. Mult Scler 2017;23(9):1258-67
8. Dackovic J, Pekmezovic T, Mesaros S, et al. The Rao's Brief Repeatable Battery in the study of cognition in different multiple sclerosis phenotypes: application of normative data in a Serbian population. Neurol Sci 2016;37(9):1475-81
9. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. PLoS One 2013;8(8):e71058
10. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. Arch Neurol 2001;58(10):1602-6
11. Hänninen K, Viitala M, Paavilainen T, et al. Thalamic atrophy without whole brain atrophy is associated with absence of 2-year NEDA in multiple sclerosis. Front Neurol 2019;10:459
12. Raji A, Ostwaldt A-C, Opfer R, et al. MRI-based brain volumetry at a single time point complements clinical evaluation of patients with multiple sclerosis in an outpatient setting.

Front Neurol 2018;9:545

13. Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, et al. Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84(8):776-83
14. Henry RG, Shieh M, Amirbekian B, et al. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2009;282(1-2):61-6
15. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, et al. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(10):599-609
16. Schoonheim MM, Meijer KA, Geurts JJ. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015;6:82
17. Penner IK. Cognition in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag* 2017;7(6s):19-21
18. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci* 2017;28(8):845-60
19. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1139-51
20. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18(6):891-8
21. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41(5):685-91
22. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16(3):381-97
23. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(5):721-33
24. Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. [VLMT: A useful tool to assess and differentiate verbal memory performance.]. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 1990;141(1):21-30
25. Baetge SJ, Filser M, Renner A, et al. On the validity of single tests, two-test combinations and the full Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in detecting patients with cognitive impairment. *Mult Scler* 2019; 10.1177/1352458519887897 :1352458519887897
26. Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013;260(6):1452-68
27. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48(6):885-92
28. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, 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
29. Patti F, Amato MP, Bastianello S, 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(1):68-77
30. Patti F, Morra VB, Amato MP, 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(8):e74111
31. Ziemssen T, Bajenaru OA, Carrá A, 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. *Journal of neurology* 2014;261(11):2101-11
32. Wilken J, Kane RL, Sullivan CL, et al. Changes in Fatigue and Cognition in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: The ENER-G Study. *International journal of MS care* 2013;15(3):120-8
33. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, 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(11):1385-92
34. Riepl E, Pfeuffer S, Ruck T, et al. Alemtuzumab improves cognitive processing speed in active multiple sclerosis—a longitudinal observational study. *Frontiers in neurology* 2018;8:730-
35. Comi G, Patti F, Rocca MA, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *Journal of Neurology* 2017;264(12):2436-49
36. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, et al. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2019;93(8):e733-e46
37. Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, et al. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2019; 10.1007/s00415-019-09493-9

38. Sandroff BM, Hillman CH, Benedict RH, et al. 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(2):209-19
39. Sandroff BM, Wylie GR, Sutton BP, et al. Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018;4(1):2055217318760641
40. Penner I. Potential of exercise and cognitive training. *Mult Scler J* 2018;24(S2):38
41. Filser M, Graf J, Baetge S, et al. Physical exercise and cognitive training improve self-perceived cognitive deficits and information processing speed in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2018;24(S2):237
42. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014;82(20):1776-83
43. Sandroff BM, DeLuca J. Will behavioral treatments for cognitive impairment in multiple sclerosis become standards-of-care? *Int J Psychophysiol* 2019; 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.010



**Autorin**

Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
COGITO - Center for Applied Neurocognition and Neuropsychological  
Research  
Merowingerplatz 1  
40225 Düsseldorf

**Veranstalter**

CME-Verlag, Bruchhausen

**Sponsor**

Bayer Vital GmbH

**Transparenzinformation**

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

**Bildnachweis**

Titelbild: Pornpak Khunatorn - istockphoto.com

**CME-Test**

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Welche Aussage zu neuropsychiatrischen Beschwerden ist falsch?**

- Fatigue, Depressionen und Ängstlichkeit sowie kognitive Störungen zählen zu den neuropsychiatrischen Beschwerden bei Multipler Sklerose (MS).
- Stress, Krankheitsaktivität und MS-Medikation können Depressionen und Ängste begünstigen.
- Neuropsychiatrische Beschwerden haben keinen Einfluss auf die Lebensqualität und die Berufsfähigkeit.
- Neuropsychiatrische Beschwerden können unabhängig von der Behinderungsprogression auftreten.
- Neuropsychiatrische Symptome können ein Warnsignal sein, um eine symptomatische oder krankheitsmodifizierende Therapie einzuleiten oder sie ggf. anzupassen.

**? Wie viele Patienten mit MS leiden unter kognitiven Störungen?**

- 5 %
- 20 %
- 40 %
- 50 %
- 80 %

**? Was waren gemäß einer europaweiten Studie die Hauptgründe für eine verringerte Produktivität bei Patienten mit MS?**

- Depressionen und Ängste
- Fatigue und kognitive Störungen
- Mobilität und Schmerzen.
- Fatigue und Schmerzen
- Kognitive Störungen und Depressionen

**? Ab welcher Behinderungsprogression gemessen am Expanded Disability Status Scale (EDSS) können sich Fatigue und kognitive Störungen manifestieren?**

- 0–3
- 2–4
- 4–6
- 5–7
- 8–9

**? Welche Aussage zu kognitiven Störungen bei verschiedenen MS-Verlaufsformen ist richtig?**

- Kognitive Störungen treten nicht bei allen Verlaufsformen der MS auf.
- Kognitive Störungen treten bei allen Verlaufsformen der MS im gleichen Ausmaß auf.
- Kognitive Störungen treten nur bei der primärprogredienten MS (PPMS) auf.
- Kognitive Störungen treten nur bei der sekundärprogredienten MS (SPMS) auf.
- Kognitive Störungen treten bei progredienten Formen der MS häufiger auf.

**? Welche Aussage zur Ursache der kognitiven Störungen ist falsch?**

- Der Netzwerkkollaps wird als Ursache von kognitiven Störungen angesehen.
- Der Netzwerkkollaps ist das Resultat von fehlender Kommunikation zwischen bestimmten Bereichen im Gehirn aufgrund von strukturellen Schäden.
- Das Ausmaß von strukturellen Schäden im Gehirn beeinflusst die Netzwerkeffizienz und den kognitiven Status.
- Zu Beginn der Erkrankung ist der strukturelle Schaden meist gering, wodurch die Netzwerkeffizienz weiterhin hoch ist.
- Die kognitive Störung nimmt linear zum strukturellen Schaden zu.

**? Welche kognitive Dysfunktion tritt bei Patienten mit MS häufig als Erstes auf?**

- Verlangsamte Prozessierungsgeschwindigkeit von Informationen
- Reduziertes Erinnerungsvermögen
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Reduzierte exekutive Funktionen
- Alle aufgelisteten Dysfunktionen (a–d) treten immer gleichzeitig auf.

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**? Welche Testbatterie zum Monitoring von kognitiven Störungen gilt derzeit als internationaler Standard?**

- Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)
- Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS)
- Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)
- Symbol Digit Modalities Test (SDMT)
- Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVRT)

**? Welche evidenzbasierte, pharmakologische Therapie zur Behandlung kognitiver Störungen wird aktuell empfohlen?**

- Interferone
- Antidementiva
- Psychostimulanzien
- Dalfampridin
- Bisher wird keine evidenzbasierte, pharmakologische Therapie empfohlen.

**? Welche Aussage zu körperlichem Training ist falsch?**

- Körperliches Training ist bei psychischen Symptomen neurologischer Erkrankungen ein vielversprechender Therapieansatz.
- Verschiedene Domänen der Kognition lassen sich durch körperliches Training positiv beeinflussen.
- Ausschließlich kognitives Training ist körperlichem Training bei der Behandlung von kognitiven Störungen deutlich überlegen.
- Ausdauertraining fördert die kognitive Leistungsfähigkeit am besten.
- Ausdauertraining sollte Patienten mit MS empfohlen werden.