

Multiple Sklerose und Kognition: Mehr als ein Soft Sign

Fast jeder zweite Multiple-Sklerose-Betroffene weist Defizite in der kognitiven Leistungsfähigkeit auf, die einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben können. Die kognitive Geschwindigkeit ist sogar prädiktiv für den beruflichen Status der Patienten. Das bedeutet, dass ein Erfassen der kognitiven Leistungsfähigkeit nicht nur von hoher Alltagsrelevanz ist, sondern auch von entscheidender gesundheitsökonomischer Bedeutung. Es ist daher erfreulich, dass sich in den letzten Jahren der Stellenwert des kognitiven Funktionsniveaus im wissenschaftlichen wie auch klinischen Kontext im positiven Sinn gewandelt hat.



Iris-Katharina Penner

von Iris-Katharina Penner

Die Soft Signs der MS

Unter dem Begriff Soft Signs der Multiplen Sklerose (MS) werden Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit, Fatigue, Depression und Angst zusammengefasst. Vor dem Hintergrund, dass sich diese Symptome stark negativ auf die Lebensqualität betroffener Patienten auswirken, sie eine besonders hohe Alltagsrelevanz haben und häufig für schwerwiegende Probleme in Beruf und Familie verantwortlich sind, erscheint die Titulierung Soft Signs irreführend. Erklärbar wird die Begrifflichkeit aus der Historie, da diese Symptome klinisch weit weniger stark gewichtet wurden und leider immer noch werden, als sie es im Sinne der Betroffenen sein sollten. Befragt man Letztere selbst, wird schnell klar, dass die Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit, eine permanente Erschöpfung, eine depressive Verstimmung und Ängste die Patienten weitaus mehr belasten als ihre physischen Symptome. Als Gründe dafür, die Soft Signs nicht oder nur im Notfall zu thematisieren, werden häufig Argumente wie fehlende Zeit, das Fehlen zuverlässiger und sensitiver Messinstrumente und ein nicht vorhandenes Therapieangebot genannt.

Fakten zur Kognition bei MS

Defizite in der kognitiven Leistungsfähigkeit zählen mit einer Prävalenz von etwa 50 Prozent (1, 2) zu den Schlüsselsymptomen der MS und können einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität Betroffener haben. Die Defizite können schon früh im Krankheitsgeschehen auftreten und sich als Initialsymptom äussern. Sie sind weitgehend unabhängig vom Behinderungsgrad (EDSS) und werden auch von Patienten mit einem benignen Verlauf beschrieben (3). Anders als bei demenziellen Prozessen ist die Progression der ko-

gnitiven Defizite bei MS zwar als stetig, aber dennoch als moderat einzustufen. Die stärkste Progression wird laut Studiendaten in den ersten fünf Jahren nach der Diagnosestellung beobachtet (4). Das impliziert die Relevanz einer möglichst frühzeitigen neuropsychologischen Diagnostik unter Mitberücksichtigung wesentlicher kovariierender Faktoren wie Fatigue, Depression, Angst und Schlafstörungen.

Kognitives Kerndefizit

Da bei Patienten mit MS nicht alle kognitiven Domänen gleichermaßen beeinträchtigt sind, spricht man von einem sogenannten kognitiven Kerndefizit (5). Hierzu zählen die mentale Flexibilität, das verbale und das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis und Lernen sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Da diese kognitiven Teilleistungen besonders alltagsrelevant sind, sind die Auswirkungen auf das berufliche und das soziale Leben oftmals gravierend. Verschiedene Studien belegen, dass kognitiv beeinträchtigte im Vergleich zu kognitiv intakten Patienten seltener berufstätig sind, mehr Unterstützung bei der Alltagsbewältigung benötigen und weniger sozial eingebunden sind (6). Weiterhin wissenschaftlich ist, dass die kognitive Geschwindigkeit, wenn man sie unmittelbar nach der Diagnosestellung erhebt, prädiktiv für den beruflichen Status der Patienten nach einem Zeitraum von sieben Jahren zu sein scheint (7). Das bedeutet, dass ein Erfassen der kognitiven Leistungsfähigkeit von Beginn an, neben der nicht zu unterschätzenden persönlichen Relevanz für die Betroffenen, von entscheidender gesundheitsökonomischer Bedeutung ist.

Neuropsychologische Diagnostik der Kerndefizite

Die neuropsychologische Diagnostik erfolgt mittels standardisierter und normierter Testverfahren, mit denen die kognitive Leistungsfähigkeit zuverlässig qua-

litativ und quantitativ abgebildet werden kann. Für MS-Betroffene stehen mittlerweile für die Diagnostik des kognitiven Kerndefizits sehr gute neuropsychologische Instrumente zur Verfügung. Hierbei muss unterschieden werden zwischen einem Screening, das eine Untersuchungszeit von 20 bis 30 Minuten nicht überschreiten sollte und so eine zeit- und kostenökonomische Erfassung im klinischen Alltag erlaubt, und einer umfangreichen neuropsychologischen Untersuchung, die bis zu drei Stunden in Anspruch nehmen kann und nur von ausgebildetem psychologischem Fachpersonal durchgeführt werden sollte. Eine frühzeitige neuropsychologische Bestandaufnahme bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist sinnvoll, wenn es darum geht, die kognitive Leistungsfähigkeit über die Zeit zu dokumentieren. Nur auf diese Art und Weise kann es gelingen, Veränderungen zeitnah zu erfassen und entsprechend die Therapie zu überdenken und anzupassen.

Die BICAMS-Batterie

Um einen internationalen Standard für das Screening kognitiver Defizite bei MS zu gewährleisten, wurde 2012 von einem Expertengremium die Durchführung des Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS; [8]) empfohlen. Hierbei wurden drei Testverfahren aufgrund ihrer guten psychometrischen Eigenschaften selektiert: SDMT, CVLT-II (VLMT im deutschsprachigen Raum) und BVMT-R. Für CVLT-II (VLMT) und BVMT-R wurde entschieden, nur die Lerntrials einzubeziehen. Insgesamt beträgt die Durchführungszeit für BICAMS 20 Minuten. Für Anwender, die diesen Zeitaufwand nicht erbringen können, wird empfohlen, zumindest den SDMT regelmässig (mindestens 1-mal pro Jahr) durchzuführen.

MRT und Kognition bei MS

Seit vielen Jahren beschäftigen sich Wissenschaftler mit der Frage nach korrelativen und kausalen Zusammenhängen für das Auftreten von kognitiven Störungen. Die derzeit besten korrelativen Daten stammen aus bildgebenden Studien. Zum einen ist die Lokalisation der Läsionen in der weissen und der grauen Substanz von Relevanz und nicht die reine Läsionslast (9–11). Es finden sich beispielsweise zweimal häufiger Läsionen im Corpus callosum von kognitiv beeinträchtigten als von kognitiv intakten Patienten (12). Zum anderen gilt die Hirnatrophie, sei sie fokal oder global, als reliable Messgrösse für das Auftreten von kognitiven Defiziten (11, 13). Während man jahrelang nur auf die Gesamthirnatrophie fokussierte, haben jüngst publizierte Studien einen engen Zusammenhang zwischen kognitivem Status und einer Volumenminderung in relevanten subkortikalen Strukturen wie Thalamus und Hippocampus zeigen können (14–16).

Neben der Hirnatrophie gibt es einen weiteren MRT-(Magnetresonanztomografie)-Parameter, die Magnetisierungstransfer-Ratio (MTR), mit gutem korrelativem und prädiktivem Wert im Hinblick auf die Kognition. In einigen Studien wurden Zusammenhänge zwischen kognitivem Status und MTR vor allem im frühen Erkrankungsstadium der MS gefunden (13, 17). Das legt die Vermutung nahe, dass eine frühzeitig einsetzende axonale Degeneration von Fasern zu einer Zerstörung

relevanter Netzwerke führt. Die Güte der Funktionstüchtigkeit kognitiver Prozesse ist nicht primär abhängig von der Unversehrtheit einzelner Kortexareale, sondern vielmehr vom richtigen Zusammenspiel eines komplexen Netzwerkes, an dem auch die genannten subkortikalen Strukturen beteiligt sind. Daraus lässt sich die These ableiten, dass die kognitiven Veränderungen das Resultat einer komplexen Netzwerkstörung (= Netzwerkcollaps) darstellen (18).

NEDA

Das übergeordnete Ziel in der Behandlung der MS ist das Erreichen von NEDA (No Evidence of Disease Activity). Die Krankheitsaktivität wird hierbei traditionell über die Schubrate, die Krankheitsprogression und die Anzahl kontrastmittelanreichernder Herde definiert. Es stellt sich jedoch die Frage, inwieweit wir überhaupt in der Lage sind, dieses hochgesteckte Ziel zu erreichen. Eine Analyse (19) brachte ernüchternde Ergebnisse zutage. Während im Jahr eins noch 46 Prozent der Patienten NEDA erfüllten, waren es nach sieben Jahren nur noch 7,9 Prozent. In Anbetracht der Tatsache, dass hierbei das traditionelle NEDA-Konzept zugrunde gelegt wurde, in das weder volumetrische MRT-Veränderungen noch neuropsychologische Parameter einbezogen wurden, ist anzunehmen, dass die Prozentzahlen der Patienten, die NEDA erfüllten, noch weit unter den publizierten Zahlen liegen.

Kognition als wesentliche Messgrösse für Therapieerfolg?

Es ist erfreulich, dass sich in den letzten Jahren der Stellenwert des kognitiven Funktionsniveaus im wissenschaftlichen wie auch klinischen Kontext gewandelt hat. Zum einen wird die Kognition in pharmakologischen Studien mittlerweile als wesentlicher Endpunkt angesehen, zum anderen diskutiert man im klinischen Kontext über die Relevanz der Kognition im Therapieentscheidungsprozess (20). Vor dem Hintergrund, dass MS-Betroffene selbst ihre mentale Gesundheit als den wesentlichsten Bestandteil für ihre Lebensqualität ansehen (21), war eine solche Entwicklung schon lange überfällig.

Kognitive Reserve

Neuere Studien haben sich mit der Frage auseinandergesetzt, ob das Konzept der kognitiven Reserve, welches seit vielen Jahren im Rahmen der demenziellen Erkrankungen Anwendung findet, auch auf das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose übertragen werden kann. Unter kognitiver Reserve versteht man Faktoren, die einen gewissen Schutz vor einem geistigen Abbau darstellen. Hierzu zählen vor allem der Ausbildungsgrad, die Bildung und das Eingebundensein in ein aktives soziales Leben. Je besser die kognitive Ausstattung, desto grösser der Kompensationszeitraum, bis etwaige pathologische Hirnprozesse immanent werden. Bei MS gibt es Evidenz dafür, dass eine gute kognitive Reserve als Protektor gegen kognitiven Abbau über einen Zeitraum von 4½ Jahren angesehen werden kann (22). Des Weiteren zeigen Studiendaten, dass bei einer höheren kognitiven Reserve die Konsequenzen atrophischer Veränderungen variiert werden können (23).

Nicht pharmakologische symptomatische Therapie kognitiver Störungen

Da der Wirksamkeitsnachweis pharmakologischer Therapien bis anhin nicht überzeugend ist, stellen nicht pharmakologische Therapieansätze eine Erfolg versprechende Alternative dar.

Sport und Bewegung (Exercise-Training)

Zur Wirksamkeit von Exercise-Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit von MS-Patienten gab es zunächst sich widersprechende Ergebnisse (24–26). Eine kürzlich erschienene Arbeit verglich drei unterschiedliche Sportinterventionen (moderates Laufbandtraining, moderates Ergometertraining und Yoga) in ihrer Wirkung auf einen Teilaspekt der Kognition (exekutive Kontrolle) (27).

Hierbei stellte sich heraus, dass MS-Patienten den größten Benefit durch das Laufbandtraining erzielten. In einer Folgearbeit variierten die Autoren die Trainingsintensitäten auf dem Laufband (28). Es wurde hierbei zwischen leichtem (30% Herzratenreserve [HRR]), moderatem (50% HRR) und intensivem Training (70% HRR) unterschieden. Aus den Ergebnissen der Studie lässt sich ableiten, dass die Intensität keinen signifikanten Einfluss auf die kognitive Teilleistung hatte. Die Patienten konnten unter allen drei Bedingungen einen positiven Effekt des Trainings auf Geschwindigkeitsparameter, nicht aber auf die Korrektheit der Antworten verzeichnen.

Kognitive Rehabilitation

Neben sportlicher Betätigung bietet die kognitive Rehabilitation eine vielversprechende Behandlungsalternative. Das zugrunde liegende Konzept sieht vor, dass kognitive Teilleistungen mittels kognitiver Stimulation trainiert werden, um im Gehirn alternative Kommunikationspfade anzuregen und dadurch die Leistungsfähigkeit der Patienten zu verbessern. In einer Studie von Penner und Kollegen wurden MS-Patienten mit einem computerisierten Arbeitsgedächtnistraining, Brain Stim (29), behandelt. Hierbei zeigte sich sowohl nach einem vierwöchigen massierten als auch nach einem achtwöchigen verteilten Training eine signifikante Leistungsverbesserung (30). Weiterhin erwähnenswert ist, dass sich nach dem Training bei den Patienten die Fatigue-symptomatik deutlich verbesserte. Demzufolge ist kognitive Rehabilitation in der Lage, neben Veränderungen in spezifischen neuronalen Schaltkreisen auch Veränderungen bei psychosozialen Aspekten (z.B. Motivation, Fatigue) herbeizuführen und damit entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen beizutragen. ●

Merksätze:

- Unter dem Begriff **Soft Signs der Multiplen Sklerose (MS)** werden Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit, Fatigue, Depression und Angst gefasst.
- Bei Patienten mit MS spricht man von einem sogenannten **kognitiven Kerndefizit**. Hierzu zählen die mentale Flexibilität, das verbale und das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis und Lernen sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Diese kognitiven Teilleistungen sind besonders alltagsrelevant und haben gravierende Auswirkungen auf das berufliche und das soziale Leben.
- Um einen internationalen Standard für das Screening kognitiver Defizite bei MS zu gewährleisten, wurde 2012 von einem Expertengremium die Durchführung des **Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)** empfohlen.
- Bei MS gibt es Evidenz dafür, dass eine gute kognitive Reserve als Protektor gegen kognitiven Abbau über einen Zeitraum von 4½ Jahren angesehen werden kann.
- Neben sportlicher Betätigung bietet die kognitive Rehabilitation eine vielversprechende Behandlungsalternative.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. phil. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner
 COGITO Zentrum für Angewandte Neurokognition und
 neuropsychologische Forschung
 Merowingerplatz 1
 D-40225 Düsseldorf
 E-Mail: ik.penner@cogito-center.com
 und
 Heinrich Heine Universität Düsseldorf
 Neurologische Klinik
 Kognitive Neurowissenschaften
 Moorenstrasse 5
 D-40225 Düsseldorf

Referenzen:

1. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41: 685–91.
2. Benedict RH, Cookfair DL, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al.: Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12(4): 549–58.
3. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, et al.: Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol*. 2006; 253(8): 1054–9.
4. 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.
5. Calabrese P, Penner IK: Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a «multiple disconnection syndrome?». *J Neurol*. 2007; 254: 18–21.
6. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L: Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol*. 1995; 52: 168–72.
7. Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet JC, Petry K, Brochet B: Cognitive impairment, health related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol*. 2013; 260: 776–784.
8. 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*. 2012; 18(6): 891–8.
9. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junqué C, Bello J, Martí-Vilalta JL, et al.: The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop interference. *NeuroImage*. 2001; 13: 68–75.
10. Sperling RA, Guttman CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, et al.: Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2001; 58: 115–21.
11. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al.: Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66(9): 1144–50.
12. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, Stromillo ML, Portaccio E, Goretti B, et al.: Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(11): e44826.
13. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, et al.: Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2011; 17(2): 173–80.
14. Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Priko I, Sahraian MA, et al.: The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*. 2013; 80(2): 210–9.
15. Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, Strik M, Wink AM, Uitdehaag BM, et al.: Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(8): 776–783.
16. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A, et al.: Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp*. 2016; epub ahead of print.
17. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al.: Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 519–26.
18. Schoonheim MM, Meijer KA, Geurts JJ: Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015; 6: 82.
19. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL: Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015; 72(2): 152–8.
20. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC: Towards the implementation of «no evidence of disease activity» in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015; 8(1): 3–13.
21. Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ: Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ*. 1997; 314(7094): 1580–3.
22. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al.: Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014; 82(20): 1776–83.
23. Modica CM, Bergsland N, Dwyer MG, Ramasamy DP, Carl E, Zivadinov R, et al.: Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; 22(1): 36–42.
24. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer DF, et al.: Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62(11): 2058–64.
25. Romberg A, Virtanen A, Ruutinen J: Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005; 252(7): 839–45.
26. Prakash RS, Snook EM, Erickson KI, Colcombe SJ, Voss MW, Motl RW, et al.: Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2007; 34(3): 1238–44.
27. Sandroff BM, Hillmann 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(2): 209–219.
28. Sandroff BM, Hillmann 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; epub ahead of print.
29. Penner IK, Kobel M, Opwis K: BrainStim – A recently developed tool to train different aspects of working memory. *Proceedings of the INS/GNP Conference*. 2006: 17–8.
30. Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M, Gschwind L, Opwis K, et al.: Working memory training in patients with multiple sclerosis – comparison of two different training schedules. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2009; 27: 225–35.