

Hirnleistungsstörungen bei Multipler Sklerose

Kognitives Screening darf bei der klinisch-neurologischen Untersuchung nicht fehlen

Iris-Katharina Penner

Kognitive Defizite zählen heute zu den Schlüssel-symptomen der Multiplen Sklerose (MS). Prävalenzraten werden mit 45 bis 65 Prozent angegeben. Eine differenzierte neuropsychologische Diagnostik der sogenannten Kerndefizite unter Berücksichtigung möglicher kovariierender Faktoren ist daher von grosser klinischer Relevanz.

Einleitung

Neben multiplen neurologischen Dysfunktionen können im Verlauf einer MS unterschiedlichste neuropsychologische Störungen auftreten. Diese standen jedoch, obgleich bereits im Jahre 1877 durch Charcot (1) beschrieben, lange Zeit nicht im Mittelpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses. In der Folge subsumierte man die kognitiven Veränderungen fälschlicherweise unter dem Begriff der subkortikalen Demenz (2). Erst mit Beginn der Achtzigerjahre wurde eine eingehende Systematisierung der bei MS zu beobachtenden neuropsychologischen Teilleistungsstörungen vorgenommen und von dem Begriff der subkortikalen Demenz Abstand genommen.

Kognitive Kerndefizite

Es ist für die MS charakteristisch, dass nicht alle kognitiven Bereiche generell beeinträchtigt sind und es somit selten zu einer global-kognitiven Nivellierung kommt. Die Tatsache, dass bestimmte kognitive Teilaspekte stär-

ker betroffen sind als andere, hat letztlich zu dem Begriff des «kognitiven Kerndefizits» geführt (5). Dieses Kerndefizit umfasst im Wesentlichen Funktionen wie kognitive Flexibilität, Aufmerksamkeit, Gedächtnis/Arbeitsge-

dächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (z.B. 6, 7, 8). Neben den Beeinträchtigungen in den Kernfunktionen können weitere Bereiche, wie beispielsweise die exekutiven Funktionen, mit betroffen sein (9), während Leistungen im Bereich der Sprache und der visuellen Wahrnehmung weniger stark und weniger häufig betroffen sind (4, 10). Die genannten Dysfunktionen in zentralen kognitiven Bereichen können die Lebensqualität der Betroffenen unabhängig von der Ausprägung der physischen Symptomatik stark negativ beeinflussen. Ver-

schiedene Studien belegen, dass kognitiv beeinträchtigte Patienten seltener berufstätig sind, mehr Unterstützung in der Alltagsbewältigung benötigen und weniger sozial eingebunden sind im Vergleich zu kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (11, 12, 13).

Neuropsychologische Diagnostik

Aufgrund der hohen Prävalenzrate kognitiver Leistungsdefizite und deren Einfluss auf die Lebensqualität sollte eine klinisch-neuropsychologische Diagnostik die neurologische Untersuchung bei MS-Patienten stets begleiten. Die neuropsychologische Diagnostik erfolgt mittels standardisierter und normierter neuropsychologischer Testverfahren, die die kognitive Leistungsfähigkeit überprüfen und quantifizieren. Eine umfangreiche neuropsychologische Untersuchung ist sehr zeitinten-

Bei MS finden sich Beeinträchtigungen in bestimmten kognitiven Kernfunktionen.

Eine global-kognitive Nivellierung ist eher selten.

siv, kostspielig und kann zuverlässig nur von ausgebildetem Fachpersonal durchgeführt werden. Da diese Voraussetzungen in der klinischen Routine oftmals nicht gegeben sind, wurden bereits in den Achtziger- und Neunzigerjahren verschiedene MS-spezifische Screeningverfahren entwickelt, die in jüngster Zeit durch einige neue Verfahren erweitert wurden. Screeningverfahren erlauben eine zuverlässige, zeit- und kosten-ökonomische Objektivierung der Patientenbeschwerden im klinischen Alltag (14). Mit ihrer Hilfe kann eine frühzeitige Vorselektion jener

Tabelle:

Übersicht der Screeningverfahren zur Erfassung kognitiver Leistungsdefizite bei MS

Screeningverfahren	Erfasste kognitive Dimensionen	Durchführungsdauer
FST	Arbeitsgedächtnis Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit Konzentration	5 min
MUSIC	Gedächtnis Aufmerksamkeit exekutive Funktionen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	10–12 min
BRB-N	verbales und räumliches Kurz- und Langzeitgedächtnis Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit Arbeitsgedächtnis semantische Wortflüssigkeit exekutive Funktionen	30–40 min

Patienten erfolgen, die einer umfassenderen neuropsychologischen Untersuchung unterzogen werden sollten (14, 15). Im Folgenden werden drei Inventare kurz vorgestellt.

FST (Faces Symbol Test): Der FST (16) ist ein neues, kurzes Screeningverfahren zur Erfassung von Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Daueraufmerksamkeit, Konzentration und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. Analog zum *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT; 17) soll die Testperson beim FST innerhalb von fünf Minuten, ausgehend von einer Vorlage, auf der 9 Gesichter jeweils zusammen mit einem Symbol dargestellt sind, einer Reihe von 67 Gesichtern die entsprechenden Symbole zuordnen und diese zügig und korrekt in vorhandene Kästchen einzeichnen. Die Vorlage bleibt dabei für den Patienten immer sichtbar. Aufgrund des einfachen Testverfahrens und seiner kurzen Durchführungsdauer ist der FST von Ärzten, klinischen Neuropsychologen und medizinischem Personal im klinischen Alltag ohne grossen Aufwand durchführbar. Zudem gilt der FST als objektives und reliables Messinstrument, mit dem sich kognitive Defizite

bereits in frühen Phasen der MS mit hoher Sensitivität erfassen lassen sollen (16). Vor der eigentlichen Testung werden zusätzlich zwei Vortests für die motorische Handfunktion und den Visus durchgeführt. Die grössten Einschränkungen des FST liegen zum einen darin, dass das Instrument aufgrund der kaukasischen Gesichter nicht im asiatischen Raum eingesetzt werden kann, zum anderen in einer starken Konfundierung mit motorischen Fähigkeiten, auch wenn im Vorfeld die Handfunktion getestet wurde.

MUSIC (Multiple Sklerose Inventarium Cognition): Beim MUSIC (18) handelt es sich um ein Screeningverfahren, dessen Durchführung etwa zehn Minuten in Anspruch nimmt. Dieses Instrument umfasst eine kurze Testbatterie und eine Fatigueskala. Bei der Testbatterie handelt es sich um fünf kognitive Subtests. Sie überprüfen die Leistungen der bei MS am häufigsten beeinträchtigten kognitiven Bereiche: Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Flexibilität, exekutive Funktionen und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Fatigueskala erfasst die physischen, sozialen und kognitiven Dimensionen der Fatigue anhand von drei Fragen.

Aufgrund der klaren Testinstruktionen kann dieses Verfahren leicht von Ärzten, klinischen Neuropsychologen oder medizinischem Personal (Studienschwestern) im klinischen Alltag durchgeführt werden. Der zusätzlich enthaltene kurze Fatiguefragebogen kann darüber hinaus Auskunft über eine möglicherweise zugrunde liegende Fatiguesymptomatik geben. Die Testwerte sind alterskorrigiert und erlauben eine vierstufige Einordnung von Normleistungen bis zu deutlichen kognitiven Einschränkungen. Abschliessend ist noch die *BRB-N* (19) zu erwähnen, ein Screeningverfahren, das v.a. in multizentrischen Studien eingesetzt wird (20). Das Verfahren besteht aus fünf Subtests, mit denen die kognitiven Kerndefizite bei MS erfasst werden können: verbales und räumliches Kurz- und Langzeitgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, semantische Wortflüssigkeit sowie exekutive Funktionen. Die Durchführung der *BRB-N* dauert zirka 30 bis 40 Minuten. Diese Testbatterie gilt als sensitives Messinstrument, um kognitive Beeinträchtigungen bei MS-Patienten zu überprüfen.

Patienten mit CIS und jene mit leichter kognitiver Beeinträchtigung sind in der Lage, alternative Netzwerke zu nutzen. Ab einem bestimmten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf ist ein Hinzuziehen alternativer Schaltkreise nicht mehr möglich. Dieses Unvermögen äussert sich auf der Verhaltensebene in schweren kognitiven Störungen.

Zu diesem Verfahren ist kritisch anzumerken, dass die Durchführung des PASAT, der Bestandteil der Testbatterie ist, von vielen Patienten als zu schwer erachtet und verweigert wird. Es stellt sich somit die Frage, ob der Einsatz eines Screeningverfahrens sinnvoll ist, bei dem einer von fünf Tests keine zuverlässigen Werte erzeugt und die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die drei hier beschriebenen Screeningverfahren eine objektive Erfassung der kognitiven Beschwerden der Patienten im Rahmen der klinischen Routine erlauben, wobei die zeitlichen Dimensionen erheblich variieren (Tabelle). Die Entscheidung, welches Verfahren man einsetzen sollte, hängt v.a. von zeitlichen und personellen Ressourcen ab. Das beste Verhältnis zwischen Zeitaufwand und detaillierter Leistungsdiagnostik bietet derzeit der MUSIC. Zukünftige Korrelationsstudien zwischen den einzelnen Verfahren werden genauere Angaben zu Spezifität und Sensitivität der einzelnen Verfahren liefern.

Wichtig ist, an dieser Stelle zu betonen, dass jede Diagnostik kognitiver Störungen auch jene Faktoren mit erfassen sollte, die einen entscheidenden Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausüben. Hierbei stellen die Fatigue und die Depression wesentliche Parameter dar, die es zu kontrollieren gilt.

Ein kognitives Screening sollte bei MS-Patienten fester Bestandteil jeder klinisch-neurologischen Untersuchung sein. Daneben sollten Fatigue und

Depression eine besondere Beachtung finden.

Kognitive Störungen und Bildgebung

Die konventionelle Magnetresonanztomografie (MRT) hat sich als zuverlässiges Tool bewährt, wenn es darum geht, Läsionen zu charakterisieren und das Fortschreiten der Erkrankung zu dokumentieren (21). Ein entscheidender Nachteil besteht jedoch darin, dass diese Methodik eine geringe pathologische Spezifität aufweist und damit als Korrelat für kognitive Dysfunktionen nur wenig geeignet ist. Andere, spezifische MRT-Parameter wie beispielsweise die Gesamthirnatrophie (22) oder Atrophie in spezifischen Hirnregionen (22), Magnetisierungstransfer (23) und die MR-Spektroskopie (24) zeigen vielversprechendere Korrelationen zu kognitiven Veränderungen. Diese Methoden verfügen über ausreichende Sensitivität, um strukturelle Veränderungen zu kognitiven Leistungsdefiziten bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung in Beziehung zu setzen. Insofern scheinen hirnpathologische Veränderungen im Sinne irreversibler Demyelinisierung und Axonverlust durchaus kausal mit kognitiven Beeinträchtigungen verbunden zu sein. Quantitative oder prädiktive Werte, die die Relation zwischen Struktur und Funktion expliziter machen könnten, stehen derzeit jedoch nicht zur Verfügung. Neben der strukturellen Bildgebung stellt die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) einen Zugang dar, mit dessen

Hilfe Veränderungen der Hirnfunktion bereits in den frühesten Stadien der Erkrankung visualisiert werden können, wenn kognitive Defizite klinisch noch nicht detektierbar sind (25). Patienten mit *clinically isolated syndrome* (CIS) zeigen hierbei bereits ein vermehrtes Rekrutieren von Hirnregionen bei der Durchführung einer kognitiven Aufgabe, das sich bei Patienten mit leichtem bis moderatem Defizit noch verstärkt. Das vermehrte Rekrutieren alternativer Pfade scheint als früh einsetzender Kompensationsmechanismus interpretiert werden zu können. Bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen scheint sich dieser Kompensationsmechanismus allerdings zu erschöpfen (26).

Behandlung

Die Frage, ob eine Therapie kognitiver Störungen sinnvoll ist oder nicht, kann nur im Einzelfall und nach eingehender neuropsychologischer Diagnostik erfolgen. Pharmakologisch stehen Substanzen zur Verfügung, die vigilanzsteigernd wirken (z.B. Amantadin, Pemolin) oder einen günstigen Einfluss auf die synaptische Transmission haben (z.B. 4-Aminopyridin). Neben der Pharmakotherapie bietet die kognitive Rehabilitation eine interessante Interventionsalternative. Das zugrunde liegende Konzept sieht vor, dass zunächst jene kognitiven Funktionen identifiziert werden, die bei einem Patienten am meisten beeinträchtigt sind. Anhand dieser Analyse wird eine spezifische Trainingsprozedur für diese Funktionen mit dem Ziel zusammengestellt, alternative Pfade anzuregen und dadurch die Leistungsfähigkeit der Patienten zu verbessern. In einer jüngst durchgeführten Studie wurden an unserem Institut MS-Patienten mit dem computerisierten Arbeitsgedächtnistraining «BrainStim» behandelt (27). Hierbei zeigte sich sowohl nach einem vierwöchigen intensiven als auch nach einem achtwöchigen verteilten Training, dass sich die Patienten signifikant in ihren Leistungen verbessern

konnten. Zudem zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Fatigue nach erfolgtem Training. Vor diesem Hintergrund kann kognitive Rehabilitation als Intervention verstanden werden, deren primäres Ziel es ist, Veränderungen sowohl in neurobehavioralen Aspekten (z.B. Motivation, Fatigue) als auch in spezifischen neuronalen Schaltkreisen hervorzu-rufen. ◆



Dr. phil. Iris-Katharina Penner
Fakultät für Psychologie
der Universität Basel
Institut für Kognitive Psychologie
und Methodologie
Missionsstrasse 60/62
4058 Basel

Interessenskonflikte: keine

Literatur:

1. Charcot J.M. Lectures on the diseases of the nervous system. London: New Sydenham Society, 1877.
2. Rao S.M. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1986; 8: 503-542.
3. Peyser J.M., Rao S.M. et al.: Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1990; 47: 94-97.
4. Rao S.M., Leo G.J. et al.: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
5. Calabrese P. & Penner I.K.: Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a «multiple disconnection syndrome?» *Journal of Neurology, Suppl 2*, 18-21.
6. Grafman J., Rao S.M. et al.: Automatic memory processes in patients with MS. *Archives of Neurology* 1991; 48: 1072-1075.
7. Kujala P., Portin R. et al.: Automatic and controlled information processing in MS. *Brain* 1994; 117: 1115-1126.
8. Armstrong C., Onishi K. et al.: Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: two subtypes of defective memory mechanisms. *Neuropsychologia* 1996; 34: 853-862.
9. Arnett P.A., Grafman J. et al.: Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology* 1997; 11: 535-544.
10. Heaton R.K., Nelson L.M. et al. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1985; 53: 103-110.
11. Amato M.P., Ponziani G. et al.: Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology* 1995; 52: 168-172.
12. Beatty W.W., Blanco C.R. et al.: Demographic, clinical, and cognitive characteristics of MS patients who continue to work. *Neurorehabilitation and neural repair* 1995; 9: 167-173.
13. Rao S.M., Leo G.J. et al.: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
14. Lensch E., Matzke M. et al.: Identification and management of cognitive disorders in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2006; 253: 29-31.
15. Calabrese P., Kalbe E. et al.: Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). *Psychoneuro* 2004; 30: 384-388.
16. Scherer P., Penner I.K. et al.: The Faces Symbol Test: a newly developed sensitive neuropsychological screening instrument for cognitive decline related to multiple sclerosis – first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Multiple Sclerosis in press*.
17. Smith A: Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services, 1973.
18. Calabrese P., Kalbe E. & Kessler J: Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). *Psychoneuro* 2004; 30(7): 384-388.
19. Rao S.M., Cognitive Function Study Group. A manual battery for the brief, repeatable battery of neuropsychological tests in MS. New York: National Multiple Sclerosis Society, 1990.
20. Achiron A., Barak Y.: Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 443-446.
21. McDonald W.I., Compston A. et al.: Recommended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 2001; 50: 121-127.
22. Benedict R.H., Carone D.A. et al.: Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2004; 14: 36S-45S.
23. Deloire M.S.A., Salort E. et al.: Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76: 519-526.
24. Gadea M., Martinez-Bisbal M.C. et al.: Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 89-98.
25. Audoin B., Au Duong M.V. et al.: Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 87-91.
26. Penner I.K., Rausch M. et al.: Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of Neurology* 2003; 250: 461-472.
27. Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M., Gschwind L., Opwis K. & Penner I.K.: Working memory training in patients with multiple sclerosis – comparison of two different training schedules. *Restorative Neurology and Neuroscience in press*.