Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose und anderen autoimmunen Erkrankungen des zentralen Nervensystems // Cognitive dysfunction in multiple sclerosis and other autoimmune disorders in central nervous system

Paul F

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2017; 18 (1), 4-10

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose und anderen autoimmunen Erkrankungen des zentralen Nervensystems

F. Paul

Kurzfassung: Kognitive Störungen sind ein sehr häufiges Symptom bei Multipler Sklerose; bis zu 70 % der Patienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung betroffen, vor allem bei progressiver MS. Die pathophysiologischen Mechanismen sind bislang unvollständig verstanden, zahlreiche Studien mit Magnetresonanztomographie legen Assoziationen mit strukturellem Schaden des ZNS (insbesondere der grauen Substanz in Kortex und Thalamus) nahe. In jüngerer Zeit wird die MS zunehmend als „Netzwerkerkrankung" angesehen, bei der u.a. Läsionen oder mikrostrukturelle Schädigungen strategisch relevanter Faserverbindungen der weißen Substanz zu gestörter anatomischer und funktioneller Konnektivität führen, die als ursächlich für die kognitive Dysfunktion angesehen werden. Wichtig ist das aktive Erfragen und die standardisierte Untersuchung kognitiver Störungen im klinischen Alltag. Dies kann z. B. mit Hilfe des BICAMS oder SDMT erfolgen, die jedoch eine ausführliche neuropsychologische Testung, etwa im Falle gutachterlicher Fragestellungen, nicht ersetzen können.

Die Pharmakotherapie kognitiver Störungen ist bislang unbefriedigend, auch der Effekt der verlaufsmodifizierenden Therapie auf die Kognition ist unzureichend untersucht. Gegenwärtige Therapieansätze zielen auf kognitive Rehabilitation und individuelle Bewältigungsstrategien, auch Internet-basierte kognitive Trainingsprogramme könnten in Zukunft vermehrt zum Einsatz kommen. Bei wichtigen Differentialdiagnosen der MS wie Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen ist die Datenlage zu kognitiven Störungen bislang dürftig.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen, Susac-Syndrom, kognitive Dysfunktion, Magnetresonanztomographie

Abstract: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis and other autoimmune disorders in central nervous system. Cognitive dysfunction is a frequent symptom in people with multiple sclerosis, affecting up to 70 % of patients, in particular with progressive disease. The pathophysiology of cognitive impairment is not fully understood, multiple magnetic resonance imaging studies suggest associations of structural brain damage (especially of the cortical and deep grey matter [thalamus]) with cognitive dysfunction. In recent years MS is increasingly viewed as network disorder where lesions in or microstructural damage to strategic white matter tracts may cause a „multiple disconnection syndrome" leading to impaired cognition. A brief assessment of cognitive function, for example by the BICAMS or SDMT, should be incorporated in patient management in daily clinical care. However, these brief test batteries cannot fully replace an extensive neuropsychological assessment that may be necessary in some circumstances, for example impending loss of employment.

Pharmacotherapeutic options of cognitive impairment in MS are scant, and the impact of immunomodulatory therapy on cognition has not been systematically investigated. Current therapeutic approaches comprise cognitive rehabilitation programs as well as individual coping strategies. Internet-based cognitive rehabilitation could be a feasible and supplementary therapeutic tool in the future. Data on cognition in important MS differential diagnoses such as neuromyelitis optica spectrum disorders are sparse.
J Neurol Neurochir Psychiatr 2017; 18 (1): 4–10.

Keywords: multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, Susac syndrome, cognitive dysfunction, magnetic resonance imaging

Einleitung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) als häufigster Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems sind kognitive Störungen schon seit vielen Jahren als typisches Problem von hoher Prävalenz bekannt, ihre Assoziation mit der durch den Autoimmunprozess verursachten entzündlich-neurodegenerativen Gewebeschädigung zumindest durch querschnittliche Untersuchungen recht gut untersucht und ihre Auswirkungen auf Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit wenigstens in Teilen verstanden. Dem steht ein nach wie vor rudimentäres Verständnis der Pathophysiologie kognitiver Dysfunktionen bei MS sowie limitierte Behandlungsoptionen, seien sie medikamentöser oder nicht-medikamentöser Art, gegenüber. Bei anderen, in der klinischen Präsentation der MS ähnlichen und daher häufig fehldiagnostizierten neuroimmunologischen Erkrankungen wie etwa Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD), MOG-Antikörper-assoziierte Enzephalomyelitis (MOG-AK-EM) oder dem Susac-Syndrom (SuS) sind die Kenntnisse über Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit deutlich limitierter bzw. werden erst seit kurzem überhaupt beforscht, was sicher der relativen Seltenheit dieser Erkrankungen zuzuschreiben ist. Dieser Übersichtsartikel fasst die wichtigsten Erkenntnisse zu Häufigkeit, Ursachen, klinischer Präsentation, Auswirkungen und Behandlungsmöglichkeiten bei MS, NMOSD, MOG-AK-EM und SuS zusammen.

Eingelangt am 02.01.2017, angenommen am 14.02.2017

Aus dem NeuroCure Clinical Research Center, AG Klinische Neuroimmunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Leiter AG Klinische Neuroimmunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, D-10117 Berlin, Charitéplatz 1, E-mail: friedemann.paul@charite.de

Multiple Sklerose

Vor allem die bildgebende Forschung zur Pathophysiologie der MS hat in den letzten Jahren gezeigt, dass es entgegen früherer Annahmen bereits sehr früh im Verlauf der Erkrankung (u.a. in Stadien des radiologisch-isolierten Syndroms [RIS] sowie des klinisch-isolierten Syndroms [KIS]) zu einem mutmaßlich inflammatorisch bedingten neuroaxonalen Schaden der kortikalen grauen Substanz (GS), der Kerngebiete des Thalamus und angrenzender GS-Strukturen sowie der Netzhaut kommt, der neben neurologischen Defiziten mit für bereits früh in der Erkrankung auftretende kognitive Probleme verantwortlich ist [1–12].

Abhängig von den angelegten Kriterien für die Definition kognitiver Störungen, den verwendeten Testverfahren sowie den Auswahlkriterien der (gesunden) Vergleichskollektive leiden zwischen 40 und 70 % der Patienten mit MS an kognitiven Beeinträchtigungen [1, 13, 14]. Obwohl die Häufigkeit kognitiver Störungen mit der Dauer der Erkrankung zuzunehmen scheint (mit dem Resultat einer höheren Prävalenz bei

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Patienten mit sekundär chronisch-progressiver MS [SPMS]), sind auch in erheblichem Maße bereits Patienten mit erst kürzlich diagnostizierter MS sowie Betroffene mit RIS oder KIS betroffen [1, 15–19]. Auch bis zu 50 % der Patienten mit sog. „benigner" MS, also mit einer neurologischen Behinderung von nicht mehr als 3 Punkten auf dem EDSS („Expanded Disability Status Scale"), nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren oder mehr zeigen kognitive Störungen [20, 21]. Zudem haben Patienten mit kognitiven Störungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko, nach 10 Jahren einen EDSS von 4 oder mehr zu erreichen und ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine Konversion zur SPMS als kognitiv unbeeinträchtigte Patienten [22]. Neben einer erheblichen negativen Beeinflussung der Lebensqualität und des Beschäftigungsstatus durch kognitive Probleme bei MS dürfen die erheblichen sozio-ökonomischen Kosten sowie die ungünstigen Auswirkungen auf den Erfolg rehabilitativer Maßnahmen nicht außer Acht gelassen werden [23–27].

Die typischerweise bei adulter MS beeinträchtigten kognitiven Domänen sind verbales und visuelles Kurzzeitgedächtnis und Lernen, kognitive Flexibilität und Aufmerksamkeit sowie Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [23, 28, 29]. Seltener sind Exekutivfunktionen betroffen, sprachliche Fähigkeiten sind ebenfalls kaum beeinträchtigt und eine klassische Demenz ist bei MS sehr ungewöhnlich [14].

Erwähnenswert ist ferner das häufig gleichzeitige Auftreten von kognitiven Störungen mit Fatigue, einem bei MS sehr häufigen Gefühl abnormer Erschöpfbarkeit (bis zu 90 % der Patienten betroffen, ca. 1/3 beklagen Fatigue als das am stärksten belastende Symptom der Erkrankung), und depressiven Symptomen (über 50 % der Patienten betroffen) [30–37]. Aufgrund der Häufigkeit all dieser Symptome ist das Auftreten im selben Patienten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erwarten, woraus nicht zwangsläufig auf wechselseitige Kausalität geschlossen werden darf. Allerdings zeigten einige Arbeiten, dass subjektiv empfundene Fatigue mit Aufmerksamkeit und Vigilanz, jedoch weniger oder gar nicht mit Gedächtnisleistungen (u.a. Arbeitsgedächtnis), selektiver Aufmerksamkeit oder sprachlichen Fähigkeiten assoziiert war [35, 37, 38]. Mehrere Veröffentlichungen haben einen Einfluss depressiver Symptome auf verschiedene neuropsychologische Tests zeigen können, die etwa das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit oder die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit prüfen [30, 39–41]. Es gilt jedoch als plausibler, dass depressive Symptome zur Exazerbation oder Verstärkung bereits vorhandener kognitiver Defizite führen, als dass eine Depression als kausal für die kognitiven Störungen anzusehen ist [30].

Wichtig ist auch der Einflussfaktor von Schlafstörungen (etwa obstruktive Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom etc.), die sowohl als Ursache oder Verstärker von Fatigue infrage kommen als auch die kognitive Leistung (u.a. visuelles und verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen) ungünstig beeinflussen können [42–48]. Daher ist die Abklärung und ggf. spezifische Behandlung von Schlafstörungen, die von Patienten oder Bettpartnern oft nicht bemerkt werden (bzw. sich als Fatigue manifestieren und dann oft vorschnell der MS zugeschrieben werden), von großer Bedeutung, da sich hierdurch möglicherweise sowohl die Fatigue reduzieren als auch kognitive Leistungen verbessern lassen [46, 49].

Eine Fülle von zumeist querschnittlichen Arbeiten hat die Assoziation von kognitiven Störungen mit bildgebenden Befunden der fokalen oder diffusen Gewebeschädigung mittels konventioneller oder nicht-konventioneller Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) (u.a. T2-Läsionen der weißen Substanz, Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen, kortikale Läsionen, Atrophie der grauen und weißen Substanz inklusive der sog. „deep gray matter nuclei" wie dem Thalamus) untersucht und – wenig überraschend – allerlei Korrelationen zwischen beiden Modalitäten gefunden (siehe Übersicht in [2]). Fokale T2- und Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen [50] können die kognitive Dysfunktion nicht hinreichend erklären, sog. „mikrostruktureller" Gewebeschaden, der nur durch nicht-konventionelle Verfahren wie etwa die Diffusions-Tensor-Bildgebung detektierbar ist, sowie Atrophie der grauen Substanz spielen eine wahrscheinlich ebenso große Rolle bei der Entstehung kognitiver Defizite. Problematisch ist die meist fehlende Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien hinsichtlich der neuropsychologischen Tests und der MRT-Untersuchungen sowie die oft kleine Fallzahl, die kaum eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Es muss zudem betont werden, dass statistische Korrelationen keinesfalls Schlüsse hinsichtlich einer möglichen Kausalität zulassen.

In jüngerer Zeit gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass die MS als „Netzwerk"-Erkrankung gesehen werden muss, bei der multiple, funktionell interkonnektierte Hirnregionen (Konnektom) affiziert sein können und hierdurch neben neurologischen Defiziten kognitive Störungen, Fatigue oder depressive Symptome verursacht werden können [51–60], so dass Bildgebungsstudien, die sich mit nur 1 oder 2 Modalitäten (z.B. T2-Läsionen oder T1-hypointense Läsionen [„black holes"]) und ihrer Assoziation mit kognitiven Störungen befassen, der Komplexität der Problematik nicht gerecht werden.

Wenige longitudinale Studien haben sich mit der Assoziation von kognitiven Leistungen und bildgebenden Befunden beschäftigt: Hohol et al. fanden eine Korrelation von neuropsychologischen Tests zu Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit der Veränderung des Gesamt-Läsionsvolumens nach einem Jahr [61]. Sperling et al. [62] zeigten in einer Studie über 4 Jahre eine Korrelation zwischen Testleistungen im Bereich Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und verbalem Gedächtnis mit frontalen und parietalen T2-Läsionsvolumina bei Studieneinschluss sowie nach 1 und 4 Jahren. Zwei andere Arbeiten berichteten über den prädiktiven Wert von T1-hypointensen Läsionen („black holes") zu Studieneinschluss für die kognitive Leistung (Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit) nach 5 bzw. 7 Jahren bei Patienten mit KIS und schubförmiger MS [63, 64]. Im Gegensatz dazu war die Veränderung des T2-Läsionsvolumens über die Zeit ein weniger wichtiger Faktor für die kognitive Verschlechterung bei Patienten mit schubförmiger MS [63, 65]. In einer Kohorte von PPMS-Patienten war jedoch die Veränderung der T2-Läsionslast der beste Prädiktor für die kognitive Beeinträchtigung nach 5 Jahren [66]. Auch die Bedeutung kortikaler Läsionen für die kognitive Leistungsfähig-

keit konnte in einer großen italienischen Studie mit über 300 MS-Patienten mit verschiedenen Verlaufsformen gezeigt werden: Das Volumen kortikaler Läsionen zu Studieneinschluss war ein signifikanter Prädiktor des kognitiven Status nach 5 Jahren und hatte eine stärkere Assoziation mit Kognition und EDSS als das Läsionsvolumen der weißen Substanz [67].

Weitere Arbeiten unterstreichen die Bedeutung der Schädigung der grauen Substanz für die kognitive Leistungsfähigkeit: Amato et al. fanden einen signifikant höheren Verlust neo-kortikalen Volumens über im Mittel 2,5 Jahre bei MS-Patienten mit kognitiver Verschlechterung im Vergleich zu kognitiv stabilen Patienten [68]. In einer anderen Studie mit 73 MS-Patienten, die über 13 Jahre nachbeobachtet wurden, war eine erniedrigte MTR (Magnetisations-Transfer-Ratio) der grauen Substanz bei Studieneinschluss der einzige Bildgebungsparameter, der mit der langfristigen kognitiven Beeinträchtigung assoziiert war [69]. Trotz der großen Heterogenität der Ergebnisse haben manche dieser Bildgebungs-Studien eindrucksvoll die Bedeutung fokaler Läsionen in sog. strategischen Faserverbindungen der weißen Substanz gezeigt, die zu einer anatomischen oder funktionellen Störung der Konnektivität mit konsekutiven kognitiven Störungen führen können [70, 71].

Trotz der hohen Prävalenz kognitiver Störungen und der Bedeutung fokaler und diffuser Schädigung der grauen und weißen Substanz bei MS für die kognitiven Funktionen ist es unbestritten, dass mindestens ein Drittel der Patienten nicht offensichtlich kognitiv beeinträchtigt ist, trotz zum Teil erheblicher struktureller Schädigung des Hirngewebes. Aktuell werden mögliche protektive Faktoren, die trotz ZNS-Schädigung vor kognitivem Abbau schützen könnten (wie etwa die sog. „cognitive reserve“ und die „brain reserve“), intensiv beforscht [72, 73].

Bezüglich weiterer pathophysiologischer Erklärungsmodelle für kognitive Störungen bei MS gibt es neue interessante Ergebnisse zur Beeinflussung kognitiver Funktionen durch das Immunsystem im allgemeinen sowie speziell auch des fehlgeleiteten Immunsystems bei MS; aus Platzgründen wird auf einen rezenten Übersichtsartikel hierzu verwiesen: [74].

Die Erhebung des kognitiven Status sollte regulärer Bestandteil der klinischen Untersuchung und Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit MS sein, parallel zu einer Befragung und ggf. Fragebogen-Erhebung zu Fatigue, Depression und Schlafstörungen. Dieser Anspruch kollidiert im Praxis- bzw. Klinikalltag meist mit den limitierten zeitlichen Ressourcen, weshalb kurze „Screeningtests“ für die kognitive Leistungsfähigkeit entwickelt wurden, die innerhalb von etwa 20 Minuten durchführbar sind, wie z. B. der BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) [75]. Dieser Test kann auch von geschultem nicht-psychologischen Personal durchgeführt werden und eignet sich für längsschnittliche Untersuchungen [23]. Der BICAMS prüft mit seinen Untertests vor allem Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbales und visuo-spatiales Kurzzeitgedächtnis und Lernen. Es muss allerdings klar gesagt werden, dass ein kurzer neuropsychologischer Test, so sinnvoll und praktikabel er im klinischen Alltag anwendbar sein mag, keinesfalls eine umfassende, u.U. mehrstündige, detaillierte, neuropsychologische Testung ersetzen kann, die immer dann erforderlich ist, wenn ein Patient (oder das persönliche und berufliche Umfeld) über kognitive Einbußen klagen und Fragen der beruflichen Leistungsfähigkeit oder möglichen Erwerbsminderung sowie Berentung zu klären sind.

Die Therapie kognitiver Störungen bei MS umfasst die folgenden Ansätze: i) verlaufsmodifizierende Therapie, ii) symptomatische Therapie mit z. B. Anti-Dementiva und Psychostimulanzien und iii) nicht-medikamentöse Therapien.

Bisher gibt es keine randomisierten und methodisch hochwertigen Studien, die die Wirkung von älteren und neueren Immuntherapeutika auf die Kognition in einem adäquaten Studiendesign untersucht hätten. Somit muss ehrlicherweise festgestellt werden, dass der Effekt der verlaufsmodifizierenden Therapie auf die kognitive Leistungsfähigkeit schlichtweg unbekannt ist [76], mit der möglichen Ausnahme von Interferon beta-1a [77]. In dieser Phase 3-Studie zu intramuskulärem Interferon beta-1a wurde eine 6-stündige neuropsychologische Testbatterie zu Studienbeginn und nach 104 Wochen angewandt. Nur etwa 60 % der Patienten komplettierten die neuropsychologischen Untersuchungen, so dass die Verallgemeinerbarkeit sicherlich limitiert ist. Allerdings zeigte sich, dass die Patienten im Verum-Arm einen signifikanten Nutzen bezüglich Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnisleistungen hatten.

Alle Folgestudien wiesen erhebliche methodische Limitationen auf [78]; postuliert wurde hiernach eine positive Wirkung einer frühen versus verzögerten Therapie mit Interferon beta-1b auf das Abschneiden im PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) [79] oder eine Verbesserung im SDMT (Symbol Digit Modalities Test, auch Teil des BICAMS, s.o., der in jüngerer Zeit als bessere Alternative zum PASAT vorgeschlagen wurde [80]) unter Behandlung mit Natalizumab [81]. Wichtig zu beachten ist, dass in diesen und weiteren Studien, in denen meist post hoc und explorativ z. B. PASAT-Daten aus dem MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) berechnet wurden, nur ein Teil der Patienten (ca. 30 bis 50 % [76]) kognitiv beeinträchtigt war, so dass sich aus diesen Ergebnissen keine belastbaren Schlüsse hinsichtlich eines Effektes der jeweiligen Immuntherapien auf die kognitiven Funktionen bei MS ziehen lassen.

Zahlreiche Antidementiva (u.a. Donepezil, Rivastigmin, Memantin) und Psychostimulanzien (Methylphenidat, L-Amphetamin, Lisdexamfetamine dimesylate [Amphetamin prodrug]) sowie weitere Substanzen (z. B. Modafinil, Gingko biloba, Cannabinoide) wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Kognition bei MS untersucht [76]. Bezüglich der meisten Präparate ergaben sich inkonsistente Ergebnisse, die mutmaßlich mit den unterschiedlichen Studien-Designs, Patientenkohorten und kognitiven Testbatterien erklärt werden können. Es muss auch unterschieden werden zwischen rasch wirksamen Psychostimulanzien wie etwa Methylphenidat einerseits, die ihre Wirkung innerhalb weniger Stunden entfalten können, und Antidementiva andererseits, die Wochen bis zum möglichen Wirkeintritt benötigen. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für keines der Präparate ein hoher Evidenzgrad

bezüglich der Wirkung auf die Kognition bei MS vorliegt und im Übrigen diese Präparate auch keine spezifische Zulassung zur Behandlung kognitiver Störungen bei MS haben.

Erwähnenswert sind die möglichen positiven Effekte von Alfacalcidol, einem synthetischen Vitamin D-Analogon, auf die Fatigue bei MS, was in einer methodisch soliden Studie untersucht wurde [82], sowie die möglicherweise negativen Effekte von Cannabis und Cannabinoiden auf kognitive Funktionen bei MS [83].

In den letzten Jahren wurden in zunehmender Zahl nichtpharmakologische, neuropsychologische bzw. kognitive Trainings- und Rehabilitationsprogramme wissenschaftlich untersucht [84]. Hier muss unterschieden werden zwischen individuellen Therapieansätzen, die nach einer gezielten Evaluation der individuellen kognitiven Probleme eines Patienten vor allem auch auf Bewältigungsstrategien im Alltag abzielen, und gezielten Interventionen (z. B. kognitives (Re-)Training von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis etc.). Ein rezenter systematischer Übersichtsartikel [85] konkludierte, dass trotz positiver Effekte kognitiver Rehabilitation in der Mehrzahl der Studien die Datenlage insgesamt noch nicht ausreichend schlüssig ist, vor allem bezüglich der Effekte unterschiedlicher Interventionsprotokolle auf andere Endpunkte neben der kognitiven Leistungsfähigkeit wie Fatigue, Stimmung, Depressivität, Lebensqualität oder Selbstwahrnehmung kognitiver Defizite. Erfreulicherweise konnten zwei neuere Studien mit beachtlicher Fallzahl positive Effekte eines kognitiven Re-Trainings (n = 86) auf Lern- und Gedächtnisleistungen [86] und einer multimodalen neuropsychologischen Rehabilitation (n = 102) auf die Eigenwahrnehmung kognitiver Defizite zeigen [87]. Trotz heterogener Datenlage und zukünftig notwendiger, vor allem methodisch besserer Studien sind kognitive und neuropsychologische Rehabilitationsprogramme völlig zu Recht in vielen spezialisierten Rehabilitatationseinrichtungen fester Bestandteil des Therapiekonzeptes. Dies wird unterstrichen durch Ergebnisse aus Studien mit funktioneller Kernspintomographie im „Ruhezustand“ des Gehirns („resting state“ fMRI), denen zufolge kognitiv-rehabilitative Interventionen die bei MS oft gestörte funktionelle zerebrale Konnektivität (s.o.) günstig beeinflussen können und so evtl. zu einer Verbesserung der „Netzwerkfunktion“ und damit auch der kognitiven Leistungsfähigkeit beitragen können [88–90].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass kognitive Störungen ein erhebliches Problem in allen Stadien der MS (besonders aber bei sekundär progredienten Verläufen) darstellen, jedoch häufig übersehen oder erst spät bemerkt werden. Daher sind gezielte kognitive Screening-Tests wie etwa der BICAMS (oder als Minimalversion der SDMT) von Beginn der Erkrankung an regelmäßig (jährlich und jederzeit bei berichteten Problemen) durchzuführen, können aber eine aufwendige und individualisierte neuropsychologische Untersuchung z. B. im Rahmen gutachterlicher Fragestellungen keinesfalls ersetzen. Bei der Anamnese und Abklärung kognitiver Probleme ist auf konkomitante Symptome wie Fatigue, Depression, Schlafstörungen etc. zu achten und diese ggf. spezifisch zu behandeln.

Kognitive Störungen schon früh im Verlauf der MS erhöhen die Dringlichkeit des Beginns einer adäquaten verlaufsmodifizierenden Therapie. Symptomatische medikamentöse Therapieversuche mit Antidementiva oder Psychostimulanzien können im Rahmen sog. individueller Heilversuche bei insgesamt dürftiger Evidenz unter Beachtung der „Off label“-Situation versucht werden. Vielversprechender erscheinen jedoch die in letzter Zeit intensiv beforschten kognitiven und neuropsychologischen Rehabilitationsprogramme, die in vielen Rehabilitationskliniken Standard sind, aber zunehmend auch von zu Hause Internet-basiert durchgeführt werden können. Begleitend zu allen voran genannten Maßnahmen sollten individuelle Bewältigungsstrategien inkl. Umstrukturierungen am Arbeitsplatz, besseres Zeit-Management etc. mit dem Patienten entwickelt und umgesetzt werden.

Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen

Seit der Entdeckung eines hochspezifischen Serum-Biomarkers, Antikörper gegen den astrozytären Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) (AQP4-AK), ist es unstrittig, dass es sich bei Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) um von der MS immunpathologisch distinkte nosologische Entitäten handelt, die zwar in der klinischen Präsentation mit der MS verwechselt werden können, jedoch eine tendenziell schlechtere Prognose haben und immuntherapeutisch in der Regel anders zu behandeln sind [91–104]. Die resultierende neurologische Behinderung scheint anders als bei der MS im wesentlichen Schub-assoziiert zu sein und auch eine progressive Atrophie des Gehirns und der Retina scheint nicht charakteristisch zu sein [105, 106].

Da NMOSD erst seit wenigen Jahren als eigenständige neuroimmunologische Erkrankungen angesehen werden, gibt es bislang nur wenig Arbeiten zu kognitiven Störungen sowie hiermit überlappenden Symptomen wie Fatigue, Depressionen, Schlafstörungen etc. Diese zeigen, dass alle diese Symptome ein mindestens ebenso häufiges Problem darstellen wie bei der MS und die Lebensqualität in erheblichem Maße beeinträchtigen [107–110]. Eine rezente Meta-Analyse zu kognitiven Störungen bei NMOSD, in die 8 Einzelarbeiten einflossen, kam zu dem Ergebnis, dass NMOSD-Patienten erheblich schlechter als gesunde Kontrollen in den Bereichen Aufmerksamkeit, sprachliche Fähigkeiten, Gedächtnisleistungen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie Exekutivfunktionen abschneiden, jedoch vergleichbar sind mit demographisch ähnlichen MS-Kohorten [111]. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Fallzahlen zum Teil sehr klein waren und die Patientenkohorten heterogen mit sowohl AQP4-AK-positiven als auch AK-negativen Patienten. Spezifische Untersuchungen zu therapeutischen Interventionen bei kognitiver Dysfunktion in NMOSD liegen nicht vor.

MOG-AK-assoziierte Enzephalomyelitis

Vor wenigen Jahren stellte sich heraus, dass eine kleine Subgruppe von Patienten mit einem NMOSD-Phänotyp (einmalige oder rekurrierende Optikusneuritiden, [langstreckige] Myelitiden oder Hirnstammenzephalitiden), die auch in sehr sensitiven Assays negativ für Serum-AK gegen AQP4 gestetet wurden, oder auch wenige MS-Patienten Serum-Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) aufweisen [112–120]. Hinweise auf einen möglicherweise

gutartigeren Verlauf im Vergleich zu Patienten mit NMOSD und AQP4-AK bedürfen der Bestätigung in größeren Kohorten. Aktuell ist es Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, ob Patienten mit Nachweis von MOG-AK und einem NMOSD-Phänotyp mit einer Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankung diagnostiziert werden sollten oder ob es sich um eine eigenständige Krankheitsentität handelt [121, 122]. Spezifische Untersuchungen zu kognitiven Störungen bei diesem Krankheitsbild liegen bislang nicht vor.

Susac-Syndrom

Das Susac-Syndrom ist eine sehr seltene, mutmaßlich immunvermittelte Erkrankung, bei der es zu Okklusionen von kleinen Arteriolen des Gehirns, Innenohrs und der Retina kommt. Die typische klinische Trias, die selten zeitgleich auftritt, sind retinale Arterienastverschlüsse, Innenohrschwerhörigkeit und Enzephalopathie [123–130]. Weltweit sind maximal 500 Fälle beschrieben, wobei die Zahl der Fehldiagnosen wegen der klinischen und paraklinischen Überlappung mit der Multiplen Sklerose erheblich sein dürfte. Eine rechtzeitige Diagnosestellung ist jedoch von enormer Bedeutung, da übliche MS-Immunmodulatoren bei diesem Krankheitsbild nicht zum Einsatz kommen sollten [131]. Beim SuS sind kognitive Störungen im Stadium der Enzephalopathie häufig (bis zu 50 % der Fälle) und manifestieren sich meist als mnestische Störungen, Konzentrationsstörungen und Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen, seltener sind auch psychiatrische Symptome wie emotionale und Verhaltensstörungen oder auch Apathie und Psychosen beschrieben [126]. Spezifische kognitive Therapieansätze gibt es nicht, entscheidend sind die rasche Diagnosestellung und Behandlung der Enzephalopathie [132].

Literatur:

1. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, et al. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e102.
2. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. Acta Neurol Scand 2016; 134 (Suppl 200): 24–33.
3. Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e279.
4. Bergman J, Dring A, Zetterberg H, Blennow K, et al. Neurofilament light in CSF and serum is a sensitive marker for axonal white matter injury in MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e271.
5. Zivadinov R, Cerza N, Hagemeier J, Carl E, et al. Humoral response to EBV is associated with cortical atrophy and lesion burden in patients with MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e190.
6. Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, Río J, et al. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon β. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e132.
7. Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Young KL, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. Brain 2011; 134(Pt 11): e193; author reply e194.
8. Mikolajczak J, Zimmermann H, Kheirkhah A, Kadas EM, et al. Patients with multiple sclerosis demonstrate reduced subbasal corneal nerve fibre density. Mult Scler 2016; pii: 1352458516677590. [Epub ahead of print].
9. Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, Zimmermann H, et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning--an ultrahigh-field MR pilot study. Eur Radiol 2015; 25: 122–31.
10. Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T, Freing A, et al. Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. Mult Scler 2014; 20: 1904–7.
11. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. Mult Scler 2013; 19: 1887–95.
12. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, Pfueller CF, et al. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 2012; 69: 739–45.
13. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, et al., MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015; 14: 302–17.
14. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7: 1139–51.
15. Hankomäki E, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. Acta Neurol Scand 2014; 129: 184–91.
16. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, et al.; Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. Neurology 2012; 78: 309–14.
17. D'Anna L, Lorenzut S, Perelli A, Zanchettin B, et al. The contribution of assessing cognitive impairment in radiologically-isolated syndrome (RIS): a single case report follow-up study. Mult Scler 2014; 20: 1912–5; discussion 1916–7.
18. Tortorella C, Romano R, Direnzo V, Taurisano P, et al. Load-dependent dysfunction of the putamen during attentional processing in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 1153–60.
19. Tortorella C, Direnzo V, Taurisano P, Romano R, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament tracks fMRI correlates of attention at the first attack of multiple sclerosis. Mult Scler 2015; 21: 396–401.
20. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. Mult Scler 2012; 18: 210–8.
21. Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, Possa F, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. Neurology 2008; 71: 1521–6.
22. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. Mult Scler 2016; 22: 659–67.
23. Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. Acta Neurol Scand 2016; 134 (Suppl 200): 19–23.
24. Fricska-Nagy Z, Füvesi J, Rózsa C, Komoly S, et al. The effects of fatigue, depression and the level of disability on the health-related quality of life of glatiramer acetate-treated relapsing-remitting patients with multiple sclerosis in Hungary. Mult Scler Relat Disord 2016; 7: 26–32.
25. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2011; 7: 332–42.
26. Strober L, Chiaravalloti N, Moore N, DeLuca J. Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS Functional Composite and cognitive testing. Mult Scler 2014; 20: 112–5.
27. Krause I, Kern S, Horntrich A, Ziemssen T. Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. Mult Scler 2013; 19: 1792–9.
28. Portaccio E, Goretti B, Lori S, Zipoli V, et al.; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. The brief neuropsychological battery for children: a screening tool for cognitive impairment in childhood and juvenile multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15: 620–6.
29. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, et al. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16: 93–9.
30. Portaccio E. Differential diagnosis, discerning depression from cognition. Acta Neurol Scand 2016; 134 (Suppl 200): 14–8.
31. Finke C, Pech LM, Sömmer C, Schlichting J, et al. Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue. J Neurol 2012; 259: 2656–63.
32. Paul F, Veauthier C. Fatigue in multiple sclerosis: a diagnostic and therapeutic challenge. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 791–3.
33. Veauthier C, Paul F. [Therapy of fatigue in multiple sclerosis : A treatment algorithm]. Nervenarzt 2016; 87: 1310–21.
34. Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. EPMA J 2016; 7: 25.
35. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? Mult Scler 2015; 21: 376–81.
36. Hasselmann H, Bellmann-Strobl J, Ricken R, Oberwahrenbrock T, et al. Characterizing the phenotype of multiple sclerosis-associated depression in comparison with idiopathic major depression. Mult Scler 2016; 22: 1476–84.
37. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16: 1134–40.
38. Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. Arch Clin Neuropsychol 2005; 20: 631–46.
39. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. Mult Scler 2011; 17: 1276–81.
40. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. J Neurol Sci 2006; 245: 63–6.
41. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, et al. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. Neuropsychology 1999; 13: 546–56.
42. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F. Poor Sleep in Multiple Sclerosis Correlates with Beck Depression Inventory Values, but Not with Polysomnographic Data. Sleep Disord 2016; 2016: 8378423.
43. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Sieb JP, Wernecke KD, Paul F. Periodic limb movements during REM sleep in multiple sclerosis: a previously undescribed entity. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 2323–9.
44. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F. Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). Int J Mol Sci 2015; 16: 16514–28.
45. Veauthier C, Paul F. Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue. Sleep Med 2014; 15: 5–14.
46. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke KD, Paul F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115: 1826–30.
47. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfueller CF, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. Mult Scler 2011; 17: 613–22.
48. Veauthier C, Paul F. Fatigue in multiple sclerosis: which patient should be referred to a sleep specialist? Mult Scler 2012; 18: 248–9.
49. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. Sleep 2016; 39: 1525–33.
50. Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Aktas O, Dörr J, et al. Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis. Neurology 2009; 73: 1624–7.
51. Filippi M, van den Heuvel MP, Fornito A, He Y, et al. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. Lancet Neurol 2013; 12: 1189–99.
52. Bonavita S, Sacco R, Esposito S, d'Ambrosio A, et al. Default mode network changes in multiple sclerosis: a link between depression and cognitive impairment? Eur J Neurol 2017; 24: 27–36.
53. Sbardella E, Upadhyay N, Tona F, Prosperini L, et al. Dentate nucleus connectivity in adult patients with multiple sclerosis: functional changes at rest and correlation with clinical features. Mult Scler 2016; pii: 1352458516657438 [Epub ahead of print].
54. Fleischer V, Gröger A, Koirala N, Droby A, et al. Increased structural white and grey

matter network connectivity compensates for functional decline in early multiple sclerosis. Mult Scler 2016; pii: 1352458516651503 [Epub ahead of print].

55. Pravatà E, Zecca C, Sestieri C, Caulo M, et al. Hyperconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex following mental effort in multiple sclerosis patients with cognitive fatigue. Mult Scler 2016; 22: 1665–75.

56. Faivre A, Robinet E, Guye M, Rousseau C, et al. Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: A longitudinal resting-state fMRI study. Mult Scler 2016; 22: 1695–708.

57. Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, Wall MB, et al. Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity, and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. Biol Psychiatry 2016; 80: 62–72.

58. Riccelli R, Passamonti L, Cerasa A, Nigro S, et al. Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2016; 22: 1094–105.

59. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. Mult Scler 2015; 21: 925–34.

60. Rocca MA, De Meo E, Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2016; 134 (Suppl 200): 39–46.

61. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. Arch Neurol 1997; 54: 1018–25.

62. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. Arch Neurol 2001; 58: 115–21.

63. Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipolotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. Mult Scler 2008; 14: 197–204.

64. Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 955–8.

65. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al.; TuSCIMS Study Group. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. Mult Scler 2010; 16: 1474–82.

66. Penny S, Khaleeli Z, Cipolotti L, Thompson A, Ron M. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. Neurology 2010; 74: 545–52.

67. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. Brain 2012; 135 (Pt 10): 2952–61.

68. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 2007; 64: 1157–61.

69. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. Neurology 2013; 81: 1759–67.

70. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology 2012; 78: 969–75.

71. Jones DT, Mateen FJ, Lucchinetti CF, Jack CR Jr, Welker KM. Default mode network disruption secondary to a lesion in the anterior thalamus. Arch Neurol 2011; 68: 242–7.

72. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 1122–7.

73. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, et al. Reading, writing, and reserve: Literacy activities are linked to hippocampal volume and memory in multiple sclerosis. Mult Scler 2016; 22: 1621–5.

74. Berger T. Immunological processes related to cognitive impairment in MS. Acta Neurol Scand 2016; 134 (Suppl 200): 34–8.

75. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Mult Scler 2012; 18: 891–8.

76. Roy S, Benedict RH, Drake AS, Weinstock-Guttman B. Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. CNS Drugs 2016; 30: 209–25.

77. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol 2000; 48: 885–92.

78. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. J Neurol 2013; 260: 1452–68.

79. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18: 1466–71.

80. Benedict RH, Walton MK. Evaluating cognitive outcome measures for MS clinical trials: what is a clinically meaningful change? Mult Scler 2012; 18: 1673–9.

81. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, 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.

82. Achiron A, Givon U, Magalashvili D, Dolev M, et al. Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. Mult Scler 2015; 21: 767–75.

83. Feinstein A, Banwell E, Pavisian B. What to make of cannabis and cognition in MS: In search of clarity amidst the haze. Mult Scler 2015; 21: 1755–60.

84. Hämäläinen P, Rosti-Otajärvi E. Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. Acta Neurol Scand 2016; 134 (Suppl 200): 8–13.

85. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. J Neurol Sci 2015; 354: 1–9.

86. Chiaravalloti ND, Moore NB, Nikelshpur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. Neurology 2013; 81: 2066–72.

87. Mäntynen A, Rosti-Otajärvi E, Koivisto K, Lilja A, et al. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. Mult Scler 2014; 20: 99–107.

88. Rocca MA, De Meo E, Filippi M. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2016; 134 (Suppl 200): 39–46.

89. Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, Copetti M, et al. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20: 686–94.

90. Cruz-Gómez ÁJ, Ventura-Campos N, Belenguer A, Ávila C, Forn C. The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. Mult Scler 2014; 20: 338–48.

91. Metz I, Beißbarth T, Ellenberger D, Pache F, et al. Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e204.

92. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. Clin Exp Immunol 2014; 176: 149–64.

93. Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e134.

94. Hertwig L, Pache F, Romero-Suarez S, Stürner KH, et al. Distinct functionality of neutrophils in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Mult Scler 2016; 22: 160–73.

95. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, et al.; GJCF-ICC&BR. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. Mult Scler 2015; 21: 678–88.

96. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, et al.; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology 2015; 84: 1165–73.

97. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, et al.; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014; 261: 1–16.

98. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e225.

99. Majed M, Fryer JP, McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e231.

100. Steinman L, Bar-Or A, Behne JM, Benitez-Ribas D, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: Part I. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e276.

101. Bar-Or A, Steinman L, Behne JM, Benitez-Ribas D, et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: Part II. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e277.

102. Daneman R. Finding NMO. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 4: e313.

103. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, Spampinato SF, et al. Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 4: e311.

104. Sinnecker T, Schumacher S, Mueller K, Pache F, et al. MRI phase changes in multiple sclerosis vs neuromyelitis optica lesions at 7T. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e259.

105. Finke C, Heine J, Pache F, Lacheta A, et al. Normal volumes and microstructural integrity of deep gray matter structures in AQP4+ NMOSD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e229.

106. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, et al. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. PLoS One 2013; 8: e66151.

107. Chavarro VS, Mealy MA, Simpson A, Lacheta A, et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e286.

108. Chanson JB, Zéphir H, Collongues N, Outteryck O, et al. Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2011; 18: 836–41.

109. Zhao S, Mutch K, Elsone L, Nurmikko T, Jacob A. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. Mult Scler 2014; 20: 1658–61.

110. Song Y, Pan L, Fu Y, Sun N, et al. Sleep abnormality in neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e94.

111. Meng H, Xu J, Pan C, Cheng J, et al. Cognitive dysfunction in adult patients with neuromyelitis optica: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 2016; [Epub ahead of print].

112. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. J Neuroinflammation 2016; 13: 279.

113. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation 2016; 13: 280.

114. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. J Neuroinflammation 2016; 13: 282.

115. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. J Neuroinflammation 2016; 13: 281.

116. Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e257.

117. Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, Kim SJ, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e163.

118. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, et al. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e131.

119. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e89.

120. Morris KA, Waters P, Woodhall MR, Kuker W, et al. A 41-year-old woman with acute weakness and encephalopathy associated with MOG antibodies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e88.

121. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e62.

122. Reindl M, Rostasy K. MOG antibody-associated diseases. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e60.

123. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. J Neuroinflammation 2014; 11: 46.

124. Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Bühn B, et al. Retinal pathology in Susac syn-

drome detected by spectral-domain optical coherence tomography. Neurology 2015; 85: 610–8.

125. Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Costello F, Fielden M, et al. Retinal Lesion Evolution in Susac Syndrome. Retina 2016; 36: 366–74.

126. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. Nat Rev Neurol 2013; 9: 307–16.

127. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, Jarius S, et al. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18: 1592–9.

128. Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, et al. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS. PLoS One 2012; 7: e38741.

129. Dörr J, Radbruch H, Bock M, Wuerfel J, et al. Encephalopathy, visual disturbance and hearing loss-recognizing the symptoms of Susac syndrome. Nat Rev Neurol 2009; 5: 683–8.

130. Dörr J, Jarius S, Wildemann B, Ringelstein EB, et al. [Susac syndrome: an interdisciplinary challenge]. Nervenarzt 2011; 82: 1250–63.

131. Zhovtis Ryerson L, Kister I, Snuderl M, Magro C, Bielekova B. Incomplete Susac syndrome exacerbated after natalizumab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e151.

132. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Gross CC, et al.; for the European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87: 1287–95..

Prof. Dr. med. Friedemann Paul

Friedemann Paul ist Professor für klinische Neuroimmunologie im Klinischen Forschungszentrum des Exzellenzclusters NeuroCure und Leiter der Hochschulambulanz für Neuroimmunologie im Experimental and Clinical Resesarch Center der Charité Universitätsmedizin Berlin und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin. Forschungsschwerpunkte sind die Differenzialdiagnose autoimmuner Erkrankungen des ZNS vor allem mittels bildgebender Verfahren, die Assoziation bildgebend nachgewiesener ZNS-Schädigung mit klinischen und kognitiven Symptomen und neuroprotektive und regenerative Therapieansätze bei Multipler Sklerose.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**