

# HIDDEN SYMPTOMS DER MULTIPLER SKLEROSE – KOGNITIVE STÖRUNGEN

---

**Prof. Dr. med. Peter Flachenecker und Heike Meißner**  
Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad

**VNR: 2760909012221670015 | Gültigkeit: 03.11.2022 – 03.11.2023**

## 1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch Inflammation, Demyelinisierung und Neurodegeneration gekennzeichnet ist. Ein breites Spektrum an Symptomen ist mit der MS verbunden, doch nur einige davon sind für Außenstehende „sichtbar“, z. B. Gangstörungen, Spastik und Muskelschwäche. Symptome, die weniger von den Behandelnden und Außenstehenden wahrgenommen werden, sogenannte *Hidden Symptoms*, umfassen unter anderem Schlafstörungen, Fatigue und Depression; diese wurden in einer vorhergehenden CME-Fortbildung ausführlich beschrieben. Weitere *Hidden Symptoms* sind kognitive Störungen, Schmerzen und urogenitale Störungen.

Die vorliegende CME-Fortbildung widmet sich den kognitiven Störungen, deren Prävalenz bei Menschen

mit MS laut Übersichtsarbeiten auf bis zu 65 % geschätzt wird [Amato et al. 2006, Kalb et al. 2018]. In einer retrospektiven Querschnittsstudie, die mehr als 5.000 Betroffene in Deutschland einschloss, gaben sogar 78 % an, an kognitiven Beeinträchtigungen zu leiden [Flachenecker et al. 2017]. Trotz der hohen Prävalenz sind die Diagnose und spezifische Therapie von kognitiven Störungen bei Menschen mit MS meist unzureichend. So zeigte eine Auswertung des deutschen MS-Registers von 2014 – 2018, dass lediglich 28,3 % der Betroffenen eine symptomatische Therapie kognitiver Störungen erhielten [Flachenecker et al. 2020]. Ziel dieser Fortbildung ist es daher, kognitive Störungen als ein wichtiges *Hidden Symptom* ins Bewusstsein zu rufen, die pathophysiologischen Mechanismen zu erläutern sowie Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie vorzustellen.

## 2 DEFINITIONEN UND KLINISCHE PRÄSENTATION

Bei Menschen mit MS können verschiedene Aspekte der Kognition beeinträchtigt sein, dazu zählen insbesondere Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionen (s. Kasten) sowie

Arbeits- und Langzeitgedächtnis [DeLuca et al. 2004]. Einschränkungen der visuospatialen Fähigkeiten (s. Kasten) oder ein genereller intellektueller Abbau stehen hingegen nicht im Vordergrund [Hemmer et al. 2021].

### Exekutive Funktionen:

Kognitive Prozesse, die das Denken und Verhalten (z. B. zum Erreichen eines bestimmten Ziels) steuern sowie Emotionen regulieren.



### Visuospatiale Fähigkeiten:

Diese umfassen das räumliche Vorstellungsvermögen, die mentale Rotation und die Objekt- sowie Gesichtswahrnehmung.

Kognitive Störungen treten bei allen Verlaufsformen und in allen Krankheitsstadien auf, dennoch sind Menschen mit progredientem Verlauf der MS häufiger und schwerer betroffen als solche mit schubförmigem Verlauf. So ergaben sich in einer multizentrischen italienischen Studie die folgenden Prävalenzen für die unterschiedlichen Verlaufsformen: Klinisch isoliertes Syndrom (KIS, n = 167) 34,5 %, schubförmig remittierende MS (RRMS, n = 759) 44,5 %, sekundär progrediente MS (SPMS, n = 74) 79,4 % und primär progrediente MS (PPMS, n = 40) 91,3 % [Ruano et al. 2017]. Männer mit MS sind dabei eher vom Verlust kognitiver Fähigkeiten betroffen als Frauen, generell ist die Prävalenz der MS unter Frauen hingegen höher als unter Männern [Beatty und Aupperle 2002, Savettieri et al. 2004]. Das Auftreten kognitiver Störungen ist zudem mit einer längeren Krankheitsdauer, einem höheren Behinderungsgrad und einem fortgeschrittenen Lebensalter assoziiert [Ruano et al. 2017]. Letzteres zeigte auch eine Studie von Branco *et al.*, in der 77 % der Menschen mit MS über 55 Jahre kognitive Defizite aufwiesen, was hingegen nur auf 43 % der jüngeren Betroffenen zutrif. Die am häufigsten betroffenen kognitiven Domänen unterschieden sich in beiden Altersgruppen hingegen nicht signifikant [Branco et al. 2019].

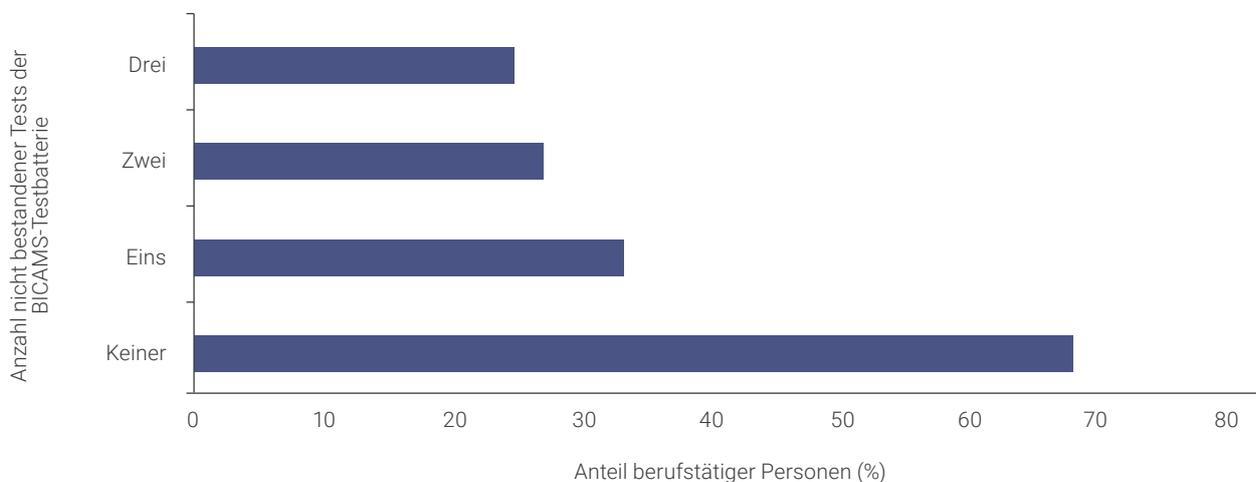
Eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit kann sowohl gemeinsam mit anderen neurologischen Defiziten auftreten als auch als isolierter, sogenannter „kognitiver“ Schub, der unabhängig von sensorischen Veränderungen und nicht mit subjektiv wahrgenommenen Defiziten assoziiert ist [Pardini et al. 2014]. In der Langzeitbeobachtung von Menschen mit MS wurde eine zunehmende Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und ein wachsender Anteil an Personen mit kognitiven Defiziten festgestellt [Amato et al. 2001].

Nicht zuletzt sind kognitive Störungen zum Diagnosezeitpunkt prädiktive Faktoren für die weitere Krankheitsprogression und eine Konversion zur SPMS [DeLoire et al. 2010, Moccia et al. 2016, Pitteri et al. 2017]. So wiesen in einer retrospektiven Longitudinalstudie Betroffene mit RRMS und kognitiven Beeinträchtigungen bei Studienbeginn nach einem Follow-up von zehn Jahren dreimal häufiger einen *Expanded-Disability-Status-Scale*-(EDSS-)Wert von 4,0 auf und zweimal häufiger eine Konversion zur SPMS als Betroffene ohne initiale kognitive Störungen [Moccia et al. 2016]. Einer retrospektiven Longitudinalstudie über acht Jahre von Pitteri *et al.* zufolge waren kognitive Defizite zum Diagnosezeitpunkt ein signifikanter Prädiktor für die Konversion von der RRMS zur SPMS, die Behinderungszunahme gemessen am EDSS-Wert und die Reduktion der Kortexdicke [Pitteri et al. 2017].

### 3 BEDEUTUNG FÜR DIE PATIENT:INNEN

Obwohl kognitive Störungen für Außenstehende oft nicht offensichtlich sind, sind sie dennoch für die Betroffenen mit belastenden Einschränkungen verbunden und damit von großer Relevanz. So zeigten die Ergebnisse einer Befragung von 424 Mitgliedern der Deutschen MS Gesellschaft (DMSG), dass kognitive Störungen neben Depression und Schmerzen mit den größten Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) verbunden waren [Sander et al. 2020]. Ebenso war in einer Studie von Campbell et al. bei Betroffenen mit kognitiven Störungen die Lebensqualität, gemessen mithilfe der MS-spezifischen Lebensqualitätsskala FAMS (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*) und der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsskala EuroQoL, signifikant stärker eingeschränkt als in der Kontrollgruppe ohne kognitive Beeinträchtigung. Dieselbe Studie zeigte

auch, dass Betroffene mit kognitiven Defiziten signifikant häufiger arbeitslos waren (Abbildung 1) [Campbell et al. 2017]. Aufgrund des typischen Manifestationsalters der MS zwischen 20 und 40 Jahren [Filippi et al. 2018] stellen Einschränkungen im Beruf einen individuell und ökonomisch besonders relevanten Aspekt dieser Erkrankung dar. Laut einer deutschen Untersuchung zählen kognitive Störungen zu den häufigsten Gründen für ein Ausscheiden aus dem Beruf und sind einer der wichtigsten Gründe für Schwierigkeiten am Arbeitsplatz [Sterz et al. 2016]. Die Auswertung der deutschen Daten einer europaweiten Querschnittsstudie ergab, dass kognitive Probleme für 38 % der berufstätigen Personen mit MS das Symptom mit der größten Belastung darstellen. Lediglich Fatigue wurde noch häufiger genannt (63 %) [Flachenecker et al. 2017].



**Abbildung 1:** Assoziation von kognitiven Störungen und Berufstätigkeit von Personen mit MS.

Höhere Arbeitslosigkeitsraten waren mit einer steigenden Anzahl nicht bestandener kognitiver Tests der BICAMS-Testbatterie verbunden; modifiziert nach [Campbell et al. 2017]. BICAMS: *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*

Neben der Berufsausübung können kognitive Störungen auch den Alltag der Betroffenen auf vielfältige Weise einschränken. Als Beispiel ist hier nur die Fahrtauglichkeit zu nennen. Kognitiv beeinträchtigte Personen mit MS, die keine bis minimale Gangstörungen (*Ambulation Index*  $\leq 3$ ) aufwiesen, hatten laut einer kleinen amerikanischen Untersuchung signifikant mehr Autounfälle als Patient:innen ohne kognitive Störungen oder gesunde Kontrollpersonen. Angaben

zum Vorhandensein von Ataxie oder anderen neuropsychologischen oder visuellen Störungen wurden jedoch nicht gemacht [Schultheis et al. 2002]. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ausweislich des *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) und visuell-räumliche Fähigkeiten ausweislich des *Spatial Recall Test* (SPART) erwiesen sich als Prädiktoren für die Fahrtauglichkeit bei Personen mit MS [Schultheis et al. 2010].

Ein weiteres Beispiel für Einschränkungen im Alltag betrifft den Bereich Finanzen. Im Vergleich zu Gesunden haben Personen mit MS mehr Probleme beim Umgang mit Geld, wie patient:innenberichtete Ergebnisse und ein funktioneller Test (Online-Einkauf) zeigten. Fehler beim Ausführen des Online-Einkaufs waren mit einer signifikant schlechteren Leistung bei fast allen kognitiven Tests assoziiert, zudem war die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ein Prädiktor für den Umgang mit Finanzen [Goverover et al. 2016]. Auch bei einem Vergleich von kognitiv beeinträchtigten und nicht beeinträchtigten Menschen mit MS schnitten erstere in fast allen Domänen des *Financial Capacity Instrument* (FCI) schlechter ab. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Fähigkeit, einfache Transaktionen durchzuführen und Post- bzw. Telefonbetrug zu bemerken [Tracy et al. 2017].

Neben finanziellen Entscheidungen müssen Menschen mit MS auch immer wieder medizinische Entscheidungen treffen, z. B. bei der Therapiewahl, die rationale Überlegungen sowie ein Verständnis von Erkrankung und Optionen sowie von Nutzen und Risiken erfordern. Wie eine kleine Studie mit 22 Patient:innen mit progressiver MS und 18 gesunden Kontrollen zeigte, ist die Fähigkeit, solch komplexe medizinische Entscheidungen zu treffen, bei vielen Menschen mit MS eingeschränkt. Bestimmte kognitive Beeinträchtigungen waren dabei mit einem schlechteren Abschneiden im Testverfahren für medizinische Entscheidungen assoziiert [Gerstenecker et al. 2017]. Nicht nur die Wahl der Therapie,

sondern insbesondere auch die Adhärenz sind für den Behandlungserfolg entscheidend. Bei einer chronischen Erkrankung wie MS, die häufig einer kontinuierlichen Therapie bedarf, stellt die Adhärenz jedoch eine ernstzunehmende Herausforderung im Alltag dar. Dies gilt besonders für Betroffene mit kognitiven Störungen, da Defizite in verschiedenen kognitiven Domänen mit einer schlechteren Adhärenz verbunden sind [Bruce et al. 2010].

Diese und andere Beispiele können Patient:innen mit kognitiven Störungen in ihrer Alltagsbewältigung einschränken und sich schließlich auf die gesellschaftliche Teilhabe insgesamt auswirken. So untersuchte eine Querschnittsstudie den Einfluss von Kognition, Gehvermögen, Gleichgewicht und Funktionalität der oberen Extremitäten auf die Teilhabe von Menschen mit MS an häuslichen, sozialen und produktiven (z. B. Beruf, Bildung, Ehrenamt) Tätigkeiten. Dabei zeigte sich, dass kognitive Defizite stärker mit Einschränkungen der Teilhabe assoziiert waren als physische Defizite [Cattaneo et al. 2017].

Zusammengefasst sind kognitive Störungen mit Einschränkungen in der Berufsausübung und des Alltags von Menschen mit MS verbunden und können sich negativ auf Teilhabe und Lebensqualität auswirken. Dies hebt die Bedeutung dieses *Hidden Symptom* für die Betroffenen hervor, dem werden Diagnosestellung und symptomatische Therapie aktuell jedoch noch nicht ausreichend gerecht.

## 4 PATHOPHYSIOLOGISCHE MECHANISMEN

Inflammation und Neurodegeneration sind die wesentlichen Kennzeichen der MS. So kommt es durch eine autoimmun vermittelte Aktivierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems zur Entzündung im ZNS, die unter Beteiligung von ZNS-residenten Zellen, wie Mikrogliä und Astrozyten, aufrechterhalten wird und in Demyelinisierung und Axonschädigungen resultiert. Während zu Beginn der Erkrankung Remyelinisierung und Gewebereparatur die kognitive und funktionelle Leistung aufrechterhalten bzw. wieder herstellen kön-

nen, kommt es im Verlauf zur Erschöpfung dieser Mechanismen und zu einer zunehmenden Neurodegeneration. Pathologisch drückt sich dies in der Entstehung von Läsionen in der weißen und grauen Substanz, diffusen Schäden der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) und einer Atrophie der grauen Substanz aus [Filippi et al. 2018]. Dabei sind RRMS und SPMS durch unterschiedliche Schwerpunkte im pathologischen Erscheinungsbild und in den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen geprägt.

Kognitive Störungen sind mit verschiedenen zerebralen Merkmalen assoziiert, darunter Läsionslast, kortikale und subkortikale Atrophie und strukturelle Konnektivität. Beispielsweise zeigten mehrere Studien eine Assoziation zwischen dem Volumen T2-hyperintenser und T1-hypointenser Läsionen der weißen Substanz und neuropsychologischen Funktionen. Dennoch scheinen diese Läsionen im Vergleich zu Schäden der NAWM oder der grauen Substanz nur eine partielle oder untergeordnete Rolle zu spielen [Rocca et al. 2015]. Dass die Anzahl und das Volumen kortikaler Läsionen stark mit dem Auftreten kognitiver Störungen korreliert, wurde ebenfalls in einer Reihe von Studien gezeigt [Calabrese et al. 2009, Nelson et al. 2011, Roosendaal et al. 2009]. Calabrese et al. fanden in ihrer Untersuchung zudem ein größeres Ausmaß an kortikaler Atrophie bei Patient:innen mit kognitiven Defiziten als bei Betroffenen ohne Einschränkungen der Kognition [Calabrese et al. 2009]. Der Zusammenhang zwischen Hirnvolumenverlust und kognitiven Störungen zeigte sich auch in anderen Studien und wurde in einem systematischen Review zusammengefasst. Demnach korrelierte die Hirnatrophie in insgesamt 24 von 27 Analysen mit einem schlechteren Abschneiden in verschiedenen Messinstrumenten der kognitiven Leistungsfähigkeit (SDMT, *Paced Auditory Serial Addition Test* [PASAT] und *MS Functional Composite* [MSFC]) [Vollmer et al. 2016].

Hirnatrophie sowie diffuse Hirnschäden wurden darüber hinaus auch als Magnetresonanztomografie-(MRT-) Prädiktoren für kognitive Störungen im Langzeitverlauf identifiziert. So waren eine progressive Atrophie über die ersten zwei Jahre nach der MS-Diagnose sowie diffuse Hirnschäden im frühen Krankheitsstadium signifikant mit einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nach sieben Jahren verbunden [DeLoire et al. 2011]. Für den Kurzzeitverlauf, d. h. das erste Jahr nach einer Diagnose von MS oder klinisch isoliertem Syndrom (KIS), konnten hingegen in einer Untersuchung der Deutschen Nationalen MS Kohorte anhand konventioneller MRT-Daten keine Risikofaktoren für eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten identifiziert werden [Johnen et al. 2019].

Wie bereits oben erwähnt, kann zumindest zu Krankheitsbeginn durch protektive zerebrale Mechanismen den funktionellen Einbußen durch Demyelinisierung, Axonschädigungen und Neurodegeneration entgegen gewirkt werden. Dazu zählt zum einen die Remyelinisierung, die in 40 – 50 % der Läsionen in der weißen Substanz und in bis zu 90 % der Läsionen in der grauen Substanz nachgewiesen werden konnte [Filippi et al. 2018]. In frühen Krankheitsstadien ist die Remyelinisierung stärker ausgeprägt als im chronischen Verlauf, zudem hängt sie von unterschiedlichen Faktoren, z. B. der Lokalisation der Läsionen, ab [Goldschmidt et al. 2009].

Neuroplastizität und Kognitionsreserve stellen weitere wichtige protektive zerebrale Mechanismen dar. Ersteres beschreibt die Fähigkeit des Gehirns, seine Struktur, Verbindungen und Funktion in Reaktion auf intrinsische oder extrinsische Stimuli, wie Läsionen, zu reorganisieren [Cramer et al. 2011]. Eine Studie von Schirmer et al. kam zu dem Ergebnis, dass Läsionen der frühen MS ein höheres neuroaxonales Regenerationspotenzial aufweisen als Läsionen, die aus traumatischen Hirnverletzungen resultieren [Schirmer et al. 2013]. Die aktuelle Studienlage wird so interpretiert, dass eine erhöhte zerebrale Aktivierung und Konnektivität zu Beginn der MS als Kompensationsmechanismen fungieren, im späteren Verlauf jedoch Fehlanpassungen darstellen, die zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung beitragen [DeLuca et al. 2020].

Das Konzept der Kognitionsreserve beruht auf der Beobachtung, dass nicht alle Menschen mit MS kognitive Defizite aufweisen, obwohl eine Pathologie der weißen und grauen Substanz feststellbar ist. Die Kognitionsreserve entsteht aus der Ansammlung von Erfahrungen und intellektueller Stimulation und bietet einen individuellen Schutz vor der klinischen Manifestation eines neurologischen Schadens. Verschiedene, vor allem prä-morbide, Variablen werden für die Bemessung der Kognitionsreserve herangezogen, darunter Bildung, verbale Intelligenz (z. B. Umfang des Vokabulars) und kognitive Beanspruchung in der Freizeit (z. B. lesen, musizieren) [Sandroff et al. 2016]. Mehrere Studien zeigten, dass eine größere Kognitionsreserve vor einer Progression kognitiver Störungen über bis zu fünf Jahre schützt bzw. den Verlust kognitiver Funktionen abschwächt [Benedict et al. 2010, Sumowski et al. 2014].

Insgesamt bieten Remyelinisierung, Neuroplastizität und Kognitionsreserve zumindest initial einen gewissen Schutz vor Neurodegeneration und kognitiven Dysfunktionen, doch mit zunehmender Krankheitsdauer

erschöpfen sich die protektiven Mechanismen, sodass anhaltende Inflammation, Demyelinisierung, Axonschädigungen und Neurodegeneration zunehmend zu kognitiven Störungen führen.

## 5 DIAGNOSTIK UND NACHWEISMETHODEN

Betroffene kennen den Zusammenhang von MS und kognitiven Defiziten nicht immer oder scheuen sich, proaktiv von kognitiven Einschränkungen zu berichten. Aus diesem Grund ist ein regelmäßiges und gezieltes Erfragen dieses *Hidden Symptom* durch das Behandlungsteam erforderlich. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt hierzu eine spezifische Anamnese, die einen Schwerpunkt auf Schwierigkeiten in Alltag und Beruf legt. Dabei muss eine Abgrenzung zu Fatigue und Depression beachtet werden. Des Weiteren sollten die kognitiven Funktionen mithilfe eines standardisierten (Screening-)Testverfahrens objektiv erfasst werden. Im Falle von pathologischen Befunden sollte sich eine ausführliche neuropsychologische Testung anschließen [Hemmer et al. 2021].

Der weit verbreitete PASAT wird heute als Einzeltest nicht mehr empfohlen, stattdessen wird der SDMT als validierter Screeningtest bevorzugt. Dieser Test misst vor allem die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die elementarer Bestandteil kognitiver Funktionen ist. Der Testperson werden dazu mehrere Reihen aus neun unterschiedlichen Symbolen sowie ein Schlüssel gezeigt, der den Zahlen 1 – 9 jeweils ein Symbol zuordnet. Nach einer Probephase wird gemessen, wie vielen Symbolen innerhalb von 90 Sekunden die richtige Zahl zugewiesen wird. Der Test kann schriftlich oder mündlich durchgeführt werden und dauert in der Regel nicht länger als fünf Minuten. Auf Basis der aktuellen Datenlage wird angenommen, dass eine Veränderung um vier Punkte oder 10 % klinisch relevant ist [Benedict et al. 2017]. Der SDMT zeichnet sich durch eine exzellente Test-Retest-Reliabilität und hohe Sensitivität aus, d. h. er unterscheidet Personen mit MS von Kontrollpersonen mit hoher Zuverlässig-

keit und oft besser als andere Testverfahren. So ist der SDMT der einzige neuropsychologische Test, der Bestandteil aller neueren Testbatterien zur Evaluierung kognitiver Funktionen bei MS ist [Benedict et al. 2017].

Eine dieser Testbatterien ist die *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS), welche von der DGN neben dem SDMT als objektives Testverfahren zur Bestimmung der kognitiven Fähigkeiten empfohlen wird [Hemmer et al. 2021]. Die BICAMS-Testbatterie setzt sich neben dem SDMT aus zwei weiteren Einzeltests zusammen (Tabelle 1) und deckt damit ein größeres Spektrum kognitiver Funktionsbereiche ab als ein SDMT-Einzeltest. So dient der *California Verbal Learning Test Second Edition* (CVLT-II) der Erfassung des verbalen Neugedächtnisses und wird im Rahmen der BICAMS-Testbatterie in einer verkürzten Version angewendet. Dabei wird von dem/der Prüfenden eine zufällig angeordnete Wortliste mit 16 Wörtern aus vier Kategorien fünfmal laut vorgelesen. Nach jedem Durchgang nennt die Testperson so viele Begriffe wie möglich in beliebiger Reihenfolge [Langdon et al. 2012]. Im deutschsprachigen Raum wird der CVLT-II überwiegend durch den verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ersetzt, bei dem die Wortliste aus 15 Wörtern besteht, die keiner bestimmten Kategorie angehören [Helmstädter und Durwen 1990]. Mithilfe einer gekürzten Version des *Brief Visuospatial Memory Test Revised* (BVMT-R) wird wiederum das visuell-räumliche Neugedächtnis geprüft. Dabei werden in drei Durchgängen der Testperson zunächst für zehn Sekunden sechs geometrische Figuren in einer 2 × 3-Anordnung präsentiert, die anschließend aus dem Gedächtnis in richtiger Form und Position aufgezeichnet werden sollen [Langdon et al. 2012].

**Tabelle 1:** Einzeltests der BICAMS-Testbatterie in der Übersicht; modifiziert nach [Langdon et al. 2012].

	<b>SDMT</b>	<b>CVLT-II/VLMT</b>	<b>BVMT-R</b>
<b>Erfasste Domäne</b>	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, visuelles Scanning	Verbales Neugedächtnis	Visuell-räumliches Neugedächtnis
<b>Aufgabe der Testperson</b>	Mithilfe eines Zuordnungsschlüssels innerhalb von 90 Sekunden möglichst vielen Symbolen die Zahlen 1 – 9 richtig zuordnen	In 5 Lerndurchgängen möglichst viele Begriffe einer vorgelesenen Wortliste wiedergeben	In 3 Lerndurchgängen möglichst viele geometrische Formen einer zuvor gezeigten Vorlage aus dem Gedächtnis korrekt aufzeichnen
<b>Zeitaufwand</b>	5 Minuten	5 – 10 Minuten	5 – 10 Minuten

BICAMS: *Brief International Cognitive Assessment for MS*; BVMT-R: *Brief Visuospatial Memory Test Revised*; CVLT-II: *California Verbal Learning Test Second Edition*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; VLMT: verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest.

Die Bestandteile der BICAMS-Testbatterie wurden von einem Expert:innenkomitee unter Berücksichtigung der Validität und Reliabilität so ausgewählt, dass die Durchführung möglichst wenig Zeitaufwand, keine Spezialausstattung und keine spezielle Expertise der Prüfenden erfordert, um die Integration in den Praxisalltag auch bei nicht spezialisierten Zentren zu erleichtern [Langdon et al. 2012]. Dennoch zeigte eine Machbarkeitsstudie an neurologischen Praxen in Deutschland, dass auch nach einer Schulung der medizinischen Fachangestellten zur Durchführung und Auswertung der BICAMS-Testbatterie die Hälfte der analysierten

Tests Durchführungs-, Auswertungs- oder Transformationsfehler aufwiesen [Penner et al. 2021]. Daher sollte größter Wert auf eine umfangreiche Schulung des Personals gelegt werden, das mit der Durchführung neurologischer Testbatterien beauftragt ist. Grundsätzlich gilt die BICAMS-Testbatterie international als Standardverfahren und wurde in zahlreichen Sprachen validiert. Auch die deutsche Validierungsstudie zeigte, dass die modifizierte Testbatterie mit dem VLMT gut geeignet ist, um Patient:innen mit kognitiven Defiziten zu identifizieren und die kognitive Leistungsfähigkeit im Krankheitsverlauf zu überwachen [Filser et al. 2018].

## 6 THERAPIEN

### 6.1 SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG

Die symptombezogene Therapie stellt eine wichtige Säule der Versorgung von Menschen mit MS dar. So soll gemäß den Empfehlungen der Leitlinie bei kognitiven Einschränkungen eine neuropsychologische Behandlung, ggf. mit einem Kompensationstraining und störungsspezifischem Computertraining, durchgeführt werden. Eine ambulante oder stationäre Rehabilitation

wird bei komplexen Fällen angeraten [Hemmer et al. 2021]. Die symptombezogene Therapie zielt darauf ab, kognitive Funktionen zu erhalten oder bestehende Defizite zu reduzieren bzw. zu kompensieren. Darüber hinaus sollen sekundäre Partizipationsstörungen vermieden, der subjektive Leidensdruck verringert und die Bewältigung von Alltag und Beruf verbessert werden [Henze et al. 2018]. Hierfür gilt es zunächst einige Basismaßnahmen umzusetzen (s. Kasten).

#### Basismaßnahmen bei kognitiven Störungen:

- Therapie von Komorbiditäten, die die Kognition beeinflussen
- Vermeidung kognitiv beeinträchtigender Medikamente
- Aufklärung der Betroffenen



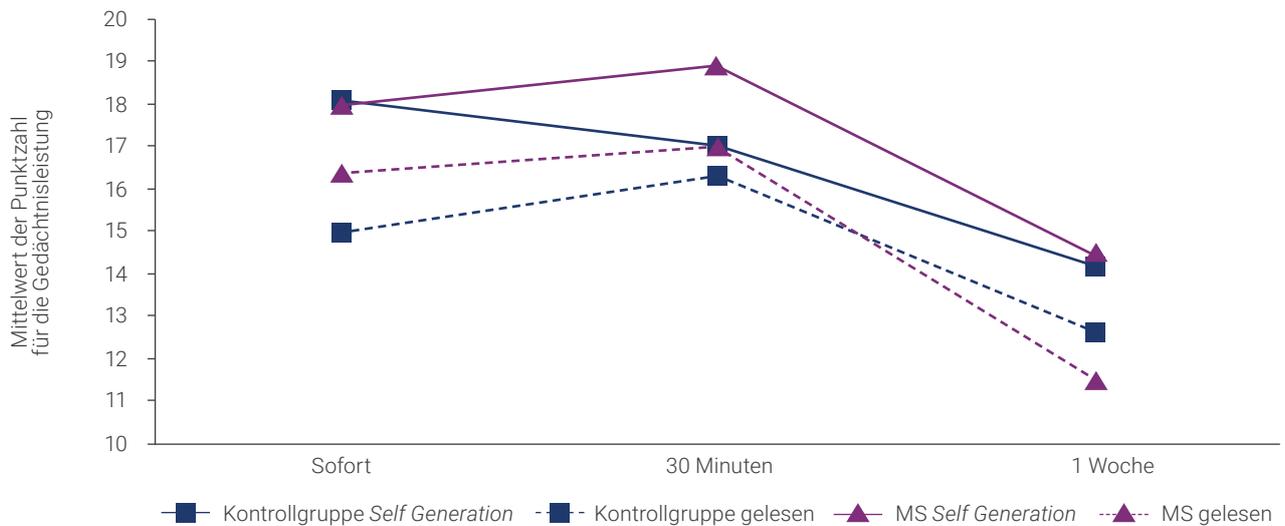
So müssen Komorbiditäten, die die Kognition beeinflussen können, darunter Depression, Schlafstörungen und Fatigue, diagnostiziert und therapiert werden. Gleichzeitig ist darauf zu achten, dass kognitiv beeinträchtigende Medikamente, wenn möglich, nicht verordnet bzw. abgesetzt werden. Nicht zuletzt ist es wichtig, die Betroffenen und ihre Angehörigen über kognitive Störungen bei MS und die Notwendigkeit der routinemäßigen Überprüfung kognitiver Funktionen aufzuklären [Hemmer et al. 2021].

Medikamentöse Therapien spielen bei der symptomatischen Behandlung kognitiver Störungen derzeit keine Rolle, da keine ausreichende Evidenz für deren Wirksamkeit vorliegt. Ein Literaturreview von Roy *et al.* ergab, dass Pharmakotherapien überwiegend in monozentrischen Studien untersucht wurden und anfänglich vielversprechende Ergebnisse zur Behandlung kognitiver Symptomatik lieferten. Nach Roy *et al.* konnten diese Resultate jedoch nicht repliziert werden [Roy et al. 2016]. Eine aktuelle Meta-Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fampridin, welches zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Personen mit MS und einem EDSS-Wert von 4 – 7 eingesetzt werden kann, zeigte positive Effekte auf die kognitive Funktion und eine etwas höhere Inzidenz von Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. So wurden drei randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Effekte auf die Kognition mithilfe des SDMT untersuchten und insgesamt 98 Personen in der Fampridin- und 67 Personen in der Placebogruppe einschlossen. Die Meta-Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied in der Veränderung des SDMT-Ergebnisses zwischen beiden Gruppen. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse aus sechs Studien betrug 67,6 % in der Fampridin- und 61,4 % in der Kontrollgruppe [Zhang et al. 2021].

Aufgrund der fehlenden medikamentösen Therapieoptionen stehen nicht pharmakologische Interventionen im Vordergrund der symptombezogenen Behandlung kognitiver Störungen. Eine wichtige Maßnahme stellt dabei das Aufmerksamkeitstraining dar, bei dem insbesondere die Aufmerksamkeitsintensität und -selektivität sowie die Resistenz gegenüber Störreizen trainiert werden [Henze et al. 2018]. Meist handelt es sich dabei um computergestützte Verfahren, z. B. das *Attention Process Training* (APT). ATP basiert auf hierarchisch organisierten Aufgaben, die ver-

schiedene Aspekte der Aufmerksamkeit adressieren. Beispielsweise müssen die Wörter eines gehörten Satzes alphabetisch sortiert werden. Dieses Training wurde insbesondere bei Personen mit erworbener Hirnschädigung untersucht. Auch eine randomisierte kontrollierte Studie, die 88 Menschen mit MS einschloss, konnte eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten, gemessen anhand des PASAT, zeigen [Amato et al. 2014]. In einer weiteren Studie führte computergestütztes ATP im Rahmen einer multimodalen Rehabilitation bei Menschen mit MS zu einer Verbesserung der Exekutivfunktion im Vergleich zu einer Rehabilitation ohne kognitives Training. Darüber hinaus wurde in der Gruppe mit ATP eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet [Grasso et al. 2017].

Eine weitere wichtige Säule der nicht pharmakologischen Therapie ist das Gedächtnistraining. Während bei leichten bis mittelschweren Gedächtnisstörungen Memotechniken eine Unterstützung bieten können, so ist bei schweren Störungen in der Regel der Gebrauch von externen Gedächtnishilfen, wie Notizzetteln oder Erinnerungen, unumgänglich [Henze et al. 2018]. Zwei anerkannte Methoden des Gedächtnistrainings sind die *Self-Generation*-Technik und *Story-Memory*-Technik. Erstere beruht auf dem Prinzip, dass sich Menschen Dinge, die sie selbst hergeleitet haben, besser merken können als solche, die sie gelesen oder gehört haben. So ließen Chiaravalloti *et al.* Menschen mit MS und gesunde Kontrollpersonen Sätze vorlesen, bei denen das letzte Wort fehlte und durch das erste Wort, das den Proband:innen einfiel, ergänzt werden musste. Außerdem sollten Sätze vorgelesen werden, die vollständig waren und ein unterstrichenes Wort enthielten. Anschließend konnten sich die Proband:innen beider Gruppen an mehr Wörter erinnern, die sie selbst eingefügt hatten [Chiaravalloti und Deluca 2002]. Die *Self-Generation*-Technik verbessert auch die Gedächtnisleistung in Bezug auf Alltagssituationen, wie die Zubereitung einer Mahlzeit nach Rezept oder Aufgaben aus dem Bereich Finanzen (Abbildung 2) [Goverover et al. 2008]. Dass Menschen mit MS die Technik im Rahmen eines Verhaltenstrainings erlernen können und von einer Verbesserung von Gedächtnis, Selbstregulation, funktionellem Status, affektiven Symptomen und Lebensqualität profitieren, zeigte eine randomisierte kontrollierte Studie derselben Arbeitsgruppe [Goverover et al. 2018].



**Abbildung 2:** Gedächtnisleistung bei Anwendung der *Self-Generation*-Technik; modifiziert nach [Goverover et al. 2008].

Menschen mit MS und gesunde Kontrollpersonen erhielten 12-schrittige Instruktionen für die Zubereitung einer Mahlzeit oder eine Aufgabe aus dem Bereich Finanzen. Diese wurden von den Proband:innen laut gelesen oder mithilfe der *Self-Generation*-Technik ergänzt. Direkt im Anschluss wurden die Wörter aus dem Gedächtnis abgefragt. Nach 30 Minuten führten die Proband:innen die Aufgabe gemäß den erinnerten Instruktionen aus. Eine Woche später wurden die Wörter nochmals aus dem Gedächtnis abgefragt. Für jeden Schritt konnten zwei Punkte (richtiges Wort und richtige Reihenfolge) erzielt werden.

Die *Story-Memory*-Technik zielt darauf ab, durch die Verwendung von Kontext und Visualisierung die Aufnahme neuer Informationen ins Langzeitgedächtnis zu verbessern. Beim Erlernen der Technik geht es beispielsweise im ersten Schritt darum, eine Geschichte zu lesen und im Geiste mit Bildern zu versehen. Im zweiten Schritt werden einzelne vorgegebene Wörter in eine eigene Geschichte eingebaut (Kontext), welche in Kombination mit Schritt 1 ebenfalls visualisiert wird. Laut einer randomisierten kontrollierten Studie, die die teilnehmenden Menschen mit MS nach ihrem Ausmaß des Lern- bzw. Gedächtnisdefizits stratifizierte, zeigte sich für Betroffene mit einer moderaten bis schweren Einschränkung ein Behandlungseffekt gegenüber der Kontrollgruppe. Während 88 % der Personen mit moderatem bis schwerem Defizit eine objektive Verbesserung der Gedächtnisleistung erreichten, war dies nur bei 17 % der Personen mit leichtem Defizit der Fall [Chiaravalloti et al. 2005]. Weitere Studien weisen darauf hin, dass die *Story-Memory*-Technik einen Langzeiteffekt über sechs Monate erzielen kann und auch bei Menschen mit progressiver MS zu einer signifikanten Verbesserung der Lernfähigkeit gegenüber einer Kontrollgruppe führt [Chiaravalloti et al. 2020, Chiaravalloti et al. 2013].

Auch für das Gedächtnistraining stehen heute computerbasierte Angebote zur Verfügung, beispielsweise ist Cognitrack eine App, die personalisierte Übungen für das Arbeitsgedächtnis bereitstellt. Die automatisierte Anpassung des Schwierigkeitsgrades an das Leistungsvermögen des:der Nutzer:in ist dabei eine wichtige Eigenschaft, die zur Wirksamkeit des Trainings beiträgt [Pedullà et al. 2016]. BrainStim ist ein weiteres computergestütztes Trainingsprogramm für das Arbeitsgedächtnis, wobei in drei Modulen visuell-räumliche, visuell-objektbasierte sowie verbal numerische Aspekte des Arbeitsgedächtnisses adressiert werden. Der Schwierigkeitsgrad wird auch bei diesem Programm individuell angepasst. Bei Menschen mit MS konnten mithilfe von BrainStim relevante Verbesserungen in neuropsychologischen Tests des Arbeitsgedächtnisses und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erzielt werden [Vogt et al. 2008].

Ein computerbasiertes Training von Gedächtnis und/oder Aufmerksamkeit ist auch mithilfe der RehaCom-Software möglich, die darüber hinaus weitere kognitive Funktionen unterschiedlicher Domänen trainieren kann. Insgesamt beinhaltet das Programm 35 Therapiemodule zu Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exe-

kutivfunktionen, Gesichtsfeld, Visuomotorik und beruflicher Rehabilitation mit unterschiedlichen Komplexitätsleveln. Besondere Eigenschaft von RehaCom ist die Ausstattung mit einer speziellen Tastatur, die Effekte durch motorische oder koordinative Defizite der Anwender:innen minimiert. Die Wirksamkeit einer Rehabilitation mit RehaCom bei Menschen mit MS wurde in verschiedenen Studien gezeigt, wobei die Effekte direkt nach dem Training und bis zu zwei Jahre später beobachtet werden konnten [Mattioli et al. 2016, Messinis et al. 2017]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Übungen eine adaptive kortikale Reorganisation induzieren, z. B. war ein kognitives Training mit RehaCom über sechs Wochen in der Interventionsgruppe mit einer erhöhten zerebralen Aktivität (posteriorer Kleinhirnlappen und superiorer Parietallappen) verbunden [Cerasa et al. 2013].

Unabhängig vom Schweregrad der Gedächtnisstörung sollten Kompensationsstrategien im Sinne von Umweltanpassung und der Einsatz assistiver Technologien, wie digitaler und traditioneller Kalender, Smartphone-Apps und -Kamera, vermittelt werden.

Zusammengefasst basiert die symptombezogene Therapie kognitiver Störungen neben den Basismaßnahmen im Wesentlichen auf nicht pharmakologischen Interventionen, wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnistrainings mit speziellen Programmen und Techniken. Eine Reihe computergestützter Anwendungen steht heute für das Training einzelner oder mehrerer kognitiver Funktionsbereiche zur Verfügung. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass individuell angepasste Maßnahmen sowie ein anhaltendes Training mit Erfolgskontrollen gefordert sind. Darüber hinaus ist ein ganzheitliches Konzept aus einer Kombination von Entspannungstechniken, psychotherapeutischer Begleitung und Kompensationsstrategien erstrebenswert. Nicht zuletzt sollten dabei auch die Aufklärung der Betroffenen zur Erkrankung im Allgemeinen und kognitiven Störungen im Besonderen sowie die Einbindung von Bezugspersonen eine Rolle spielen [Hemmer et al. 2021, Henze et al. 2018].

## 6.2 BEHANDLUNG MIT KRANKHEITSMODIFIZIERENDEN THERAPIEN (DMT)

DMT werden derzeit als Standardbehandlung zur Verhinderung bzw. Verlangsamung der Behinderungsprogression eingesetzt. Wie diese immunregulatorisch wirkenden Substanzen, die nicht speziell für die Indikation kognitiver Störungen zugelassen sind, die Kognition beeinflussen, ist jedoch unklar, da kognitive Funktionen meist keinen Endpunkt in klinischen Studien darstellen. Am besten sind diesbezüglich Interferon-(IFN-) $\beta$ , Fingolimod und Natalizumab untersucht.

So wurde die Wirkung einer zweijährigen IFN- $\beta$ -1a-Therapie auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit bei Personen mit schubförmiger MS in einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie evaluiert. Demnach führte die Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie des Lernens und Gedächtnisses. Ein positiver Trend zeigte sich auch für visuell-räumliche Fähigkeiten und Problemlösung [Fischer et al. 2000]. Im Rahmen der BENEFIT-Studie wurde der Effekt von IFN- $\beta$ -1b auf die Kognition bei Personen mit KIS untersucht. Betroffene, die nach zwei Jahren noch keine klinisch manifeste MS aufwiesen, erreichten unter IFN- $\beta$ -1b eine stärkere Verbesserung der PASAT-Werte (Mittelwert der PASAT-Veränderung: 2,3; Standardabweichung:  $\pm 6,3$ ) als unter Placebo ( $0,8 \pm 5,5$ ) [Penner et al. 2012]. Teilnehmende der Placebogruppe stiegen nach Diagnose einer klinisch manifesten MS oder zwei Jahren ebenfalls auf eine IFN- $\beta$ -1b-Behandlung um und wurden in Extensionsstudien weiter beobachtet. Auch nach elf Jahren zeigte sich, dass Betroffene, die frühzeitig behandelt worden waren, bessere PASAT-Werte erreichten als solche, die zunächst Placebo erhalten hatten [Kappos et al. 2016a].

In der offenen, multizentrischen GOLDEN-Studie wurden 157 Patient:innen mit RRMS 2:1 auf Fingolimod und IFN- $\beta$ -1b randomisiert und nach 18 Monaten hinsichtlich kognitiver, MRT- und klinischer Ergebnisse analysiert. Dabei zeigten beide Gruppen eine Verbesserung aller kognitiven Parameter gegenüber Studienbeginn, zwischen Fingolimod und IFN- $\beta$ -1b bestand jedoch kein signifikanter Unterschied [Comi et al. 2017]. Die zulassungsrelevanten FREEDOMS-I- und -II-Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit

von Fingolimod untersuchten, schlossen den *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) als sekundären Endpunkt ein, der sich aus dem PASAT sowie jeweils einem Test zur Funktionalität der unteren und oberen Extremitäten zusammensetzt. In beiden Studien blieb der MSFC-Gesamtwert nach 24 Monaten unter Fingolimod stabil oder verbesserte sich leicht, wohingegen sich der Wert unter Placebo verschlechterte [Calabresi et al. 2014, Kappos et al. 2010]. Eine *Post-hoc*-Analyse ergab, dass der PASAT bereits nach sechs Monaten einen Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem Vorteil für die Fingolimod-Behandlung aufwies [Kappos et al. 2016b].

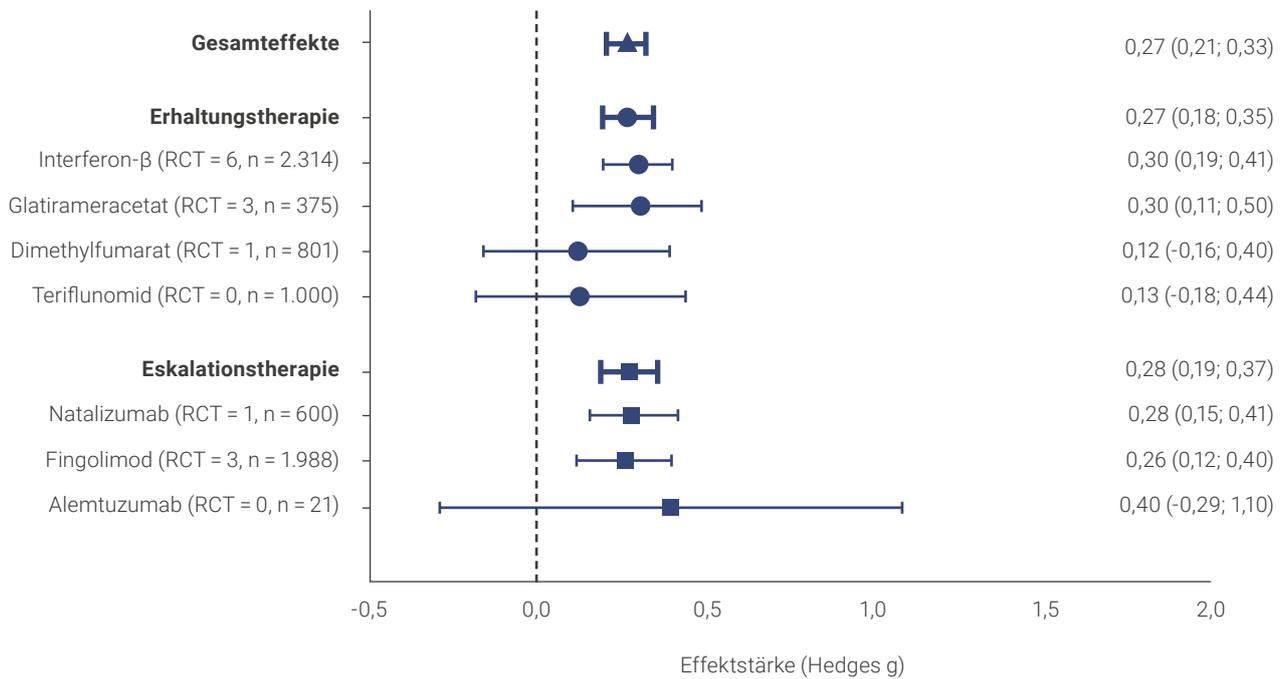
Der Effekt von Natalizumab auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Menschen mit RRMS wurde in zwei offenen Beobachtungsstudien untersucht. Iaffaldano et al. fanden, dass der Anteil an Patient:innen mit kognitiver Einschränkung von 29 % bei Studienbeginn nach einem Jahr signifikant auf 19 % sank ( $n = 100$ ). Bei Betroffenen, die über zwei Jahre behandelt wurden ( $n = 53$ ), sank der Anteil nach einem Jahr von 22,6 % auf 18,9 % und nach zwei Jahren auf 17 %, wobei diese Reduktion nicht statistisch signifikant war [Iaffaldano et al. 2012]. Laut der zweiten Beobachtungsstudie blieb die kognitive Leistungsfähigkeit (tertiärer Endpunkt) über 48 Wochen nach Initiation der Natalizumab-Therapie stabil oder verbesserte sich [Wilken et al. 2013]. In der randomisierten Placebo-kontrollierten AFFIRM-Studie senkte Natalizumab das Risiko einer bestätigten Progression kognitiver Defizite um 43 % gegenüber Placebo. Während in der Placebogruppe 12 % der Patient:innen nach zwei Jahren eine bestätigte Progression der kognitiven Einschränkungen aufwiesen, waren es in der Natalizumab-Gruppe 7 % [Weinstock-Guttman et al. 2012].

Zu Alemtuzumab gibt es Daten aus einer kleinen Studie, die 21 Personen mit RRMS einschloss. Über den Beobachtungszeitraum vom Studienbeginn bis nach der zweiten Alemtuzumab-Behandlung blieb die durchschnittliche kognitive Funktion insgesamt stabil oder verbesserte sich. Der Anteil an Betroffenen mit beeinträchtigteter Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit verringerte sich signifikant, während bei den anderen Domänen keine signifikanten Veränderungen, demnach auch keine Verschlechterungen, auftraten [Riepl et al. 2017].

Für einen der neuesten Wirkstoffe zur MS-Therapie, Ponesimod, wurden die Effekte auf kognitive Funktionen als exploratorische Endpunkte der OPTIMUM-Studie untersucht. Dabei zeigte sich in der Ponesimod-Gruppe zu einzelnen Zeitpunkten eine numerisch höhere durchschnittliche Veränderung des SDMT und PASAT gegenüber Baseline als in der Vergleichsgruppe, die mit Teriflunomid behandelt wurde [Fox et al. 2020]. Wie eine *Post-hoc*-Analyse der TEMSO-Studie zeigte, führte eine zweijährige Behandlung mit Teriflunomid wiederum zu einer signifikanten Verbesserung der PASAT-Ergebnisse gegenüber Placebo. Eine Mediationsanalyse ergab, dass 44 % der Effekte von Teriflunomid auf die Kognition durch Veränderungen des Hirnvolumenverlusts hervorgerufen wurden [Sprenger et al. 2022].

IFN- $\beta$  und Ponesimod sowie Cladribin, Ocrelizumab und Ofatumumab sind sowohl für die Therapie der RRMS als auch der SPMS mit überlagerten Schüben, also einer besonders häufig von kognitiven Störungen betroffenen Verlaufsform, zugelassen. Darüber hinaus kann der Wirkstoff Siponimod zur Therapie der SPMS mit Krankheitsaktivität, d. h. mit Schüben oder entzündlicher Aktivität im MRT, eingesetzt werden. In der Placebo-kontrollierten EXPAND-Studie, die 1.651 Personen mit SPMS 2:1 auf Siponimod und Placebo randomisierte, war die durchschnittliche Veränderung der SDMT-Werte nach 12, 18 und 24 Monaten in der Siponimod-Gruppe signifikant besser als in der Placebogruppe. Die PASAT- und BVMT-R-Ergebnisse unterschieden sich in beiden Gruppen hingegen nicht signifikant. Somit scheint Siponimod einen positiven Effekt speziell auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auszuüben [Benedict et al. 2021].

Eine Zusammenfassung der aktuellen Datenlage gibt eine Meta-Analyse, die 41 Studien und mehr als 7.000 Patient:innen einschloss und insgesamt kleine bis mittlere positive Effekte auf die kognitive Leistung aufzeigte (Abbildung 3). Nach Landmeyer et al. ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den immunmodulierenden Pharmakotherapien, sodass ein Wechsel allein mit dem Ziel, die kognitive Leistungsfähigkeit zu verbessern, derzeit nicht zu empfehlen ist [Landmeyer et al. 2020].



**Abbildung 3:** Darstellung der durchschnittlichen Effektstärke einer Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit von Studienbeginn bis Follow-up unter verschiedenen krankheitsmodifizierenden Therapien; modifiziert nach [Landmeyer et al. 2020].  
n: Anzahl Patient:innen, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

## 7 FAZIT

Kognitive Störungen bei MS können verschiedene Aspekte der Kognition betreffen, wie Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen, und treten bei allen Verlaufsformen und in allen Krankheitsstadien auf. Bei progredienter MS sind kognitive Defizite jedoch besonders häufig und stark ausgeprägt. Für die Betroffenen hat dieses *Hidden Symptom* eine große Relevanz, da es sowohl mit Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit als auch von Alltagsaktivitäten verbunden ist und sich somit negativ auf gesellschaftliche Teilhabe und Lebensqualität auswirkt. Die frühzeitige Diagnose und symptomorientierte Behandlung stellen damit einen wichtigen Aspekt der Versorgung von Menschen mit MS dar. Die empfohlene

Diagnostik beinhaltet sowohl eine regelmäßige spezifische Anamnese als auch standardisierte Testverfahren, wie den SDMT und die BICAMS-Testbatterie, bei pathologischen Befunden ergänzt durch eine umfassende neuropsychologische Testung. Die symptomatische Therapie kognitiver Störungen setzt sich aus Basismaßnahmen und nicht pharmakologischen Interventionen, insbesondere Aufmerksamkeits- und Gedächtnistrainings, zusammen, die in ein ganzheitliches Therapiekonzept eingebunden werden sollten. DMT weisen zwar kleine bis mittlere positive Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten auf, allerdings konnten bisher keine Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen nachgewiesen werden.

## 8 LITERATUR

- Amato MP**, Goretti B, Viterbo RG, et al. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. *Mult Scler* 2014;20(1):91–8
- Amato MP**, Ponziani G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58(10):1602–6
- Amato MP**, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006;245(1–2):41–6
- Beatty WW**, Aupperle RL. Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2002;16(4):472–80
- Benedict RH**, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23(5):721–33
- Benedict RH**, Morrow SA, Weinstock Guttman B, et al. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(5):829–35
- Benedict RHB**, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology* 2021;96(3):e376–e86
- Branco M**, Ruano L, Portaccio E, et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci* 2019;40(8):1651–7
- Bruce JM**, Hancock LM, Arnett P, et al. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med* 2010;33(3):219–27
- Calabrese M**, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(9):1144–50
- Calabresi PA**, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(6):545–56
- Campbell J**, Rashid W, Cercignani M, et al. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J* 2017;93(1097):143–7
- Cattaneo D**, Lamers I, Bertoni R, et al. Participation restriction in people with multiple sclerosis: prevalence and correlations with cognitive, walking, balance, and upper limb impairments. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98(7):1308–15
- Cerasa A**, Gioia MC, Valentino P, et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27(4):284–95
- Chiaravalloti ND**, DeLuca J. Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: an application of the generation effect. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(8):1070–9
- Chiaravalloti ND**, DeLuca J, Moore NB, et al. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler* 2005;11(1):58–68
- Chiaravalloti ND**, Moore NB, DeLuca J. The efficacy of the modified Story Memory Technique in progressive MS. *Mult Scler* 2020;26(3):354–62
- Chiaravalloti ND**, Moore NB, Nickelshpur OM, et al. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology* 2013;81(24):2066–72
- Comi G**, Patti F, Rocca MA, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017;264(12):2436–49
- Cramer SC**, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* 2011;134(Pt 6):1591–609
- Deloire M**, Ruet A, Hamel D, et al. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler* 2010;16(5):581–7
- Deloire MS**, Ruet A, Hamel D, et al. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(13):1161–7
- DeLuca J**, Chelune GJ, Tulskey DS, et al. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(4):550–62
- DeLuca J**, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2020;16(6):319–32
- Filippi M**, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Filser M**, Schreiber H, Pöttgen J, et al. The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *J Neurol* 2018;265(11):2587–93
- Fischer JS**, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48(6):885–92
- Flachenecker P**, Eichstädt K, Berger K, et al. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020;88(7):436–50
- Flachenecker P**, Kobelt G, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Germany. *Mult Scler* 2017;23(2\_suppl):78–90
- Fox R**, Kappos L, Burcklen M, et al. Effect on disability measures and MSfC in patients with relapsing multiple sclerosis from the phase 3 ponemod versus teriflunomide optimum study (Poster). ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (virtuell), 11.-13. September 2020
- Gerstenecker A**, Lowry K, Myers T, et al. Medical decision-making capacity and its cognitive predictors in progressive MS: preliminary evidence. *J Neurol Sci* 2017;380:38–43
- Goldschmidt T**, Antel J, König FB, et al. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology* 2009;72(22):1914–21
- Goverover Y**, Chiaravalloti N, DeLuca J. Self-generation to improve learning and memory of functional activities in persons with multiple sclerosis: meal preparation and managing finances. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(8):1514–21
- Goverover Y**, Chiaravalloti N, Genova H, et al. A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: the self-GEN trial. *Mult Scler* 2018;24(8):1096–104
- Goverover Y**, Haas S, DeLuca J. Money management activities in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(11):1901–7
- Grasso MG**, Broccoli M, Casillo P, et al. Evaluation of the impact of cognitive training on quality of life in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2017;78(1–2):111–7
- Helmstädter C**, Durwen HF. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 1990;141(1):21–30
- Hemmer B**, Bayas A, Berthele A, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. 2021. <https://dgn.org/leitlinien/ll-030-050-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen/>, abgerufen am: 21.05.2021

- Henze T**, Feneberg W, Flachenecker P, et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – kognitive Störungen und Rehabilitation. *Der Nervenarzt* 2018;89(4):453–9
- Iaffaldano P**, Viterbo RG, Paolicelli D, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One* 2012;7(4):e35843
- Johnen A**, Bürkner PC, Landmeyer NC, et al. Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS). *J Neurol* 2019;266(2):386–97
- Kalb R**, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler* 2018;24(13):1665–80
- Kappos L**, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016a;87(10):978–87
- Kappos L**, Radue EW, Chin P, et al. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2016b;263(2):354–60
- Kappos L**, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387–401
- Landmeyer NC**, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2020;94(22):e2373-e83
- Langdon DW**, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18(6):891–8
- Mattioli F**, Bellomi F, Stampatori C, et al. Two years follow up of domain specific cognitive training in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Front Behav Neurosci* 2016;10:28
- Messinis L**, Nasios G, Kosmidis MH, et al. Efficacy of a computer-assisted cognitive rehabilitation intervention in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a multicenter randomized controlled trial. *Behav Neurol* 2017;2017:5919841
- Moccia M**, Lanzillo R, Palladino R, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016;22(5):659–67
- Nelson F**, Datta S, Garcia N, et al. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17(9):1122–9
- Pardini M**, Uccelli A, Grafman J, et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(9):1035–7
- Pedullà L**, Brichetto G, Tacchino A, et al. Adaptive vs. non-adaptive cognitive training by means of a personalized app: a randomized trial in people with multiple sclerosis. *J Neuroeng Rehabil* 2016;13(1):88
- Penner I-K**, Filser M, Bätge SJ, et al. Klinische Umsetzbarkeit der kognitiven Screeningbatterie BICAMS bei Patienten mit Multipler Sklerose: Ergebnisse der Machbarkeitsstudie in Deutschland. *Der Nervenarzt* 2021;92(10):1031–41
- Penner IK**, Stemper B, Calabrese P, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(10):1466–71
- Pitteri M**, Romualdi C, Magliozzi R, et al. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: an 8-year study. *Mult Scler* 2017;23(6):848–54
- Riepl E**, Pfeuffer S, Ruck T, et al. Alemtuzumab improves cognitive processing speed in active multiple sclerosis – a longitudinal observational study. *Front Neurol* 2017;8:730
- Rocca MA**, Amato MP, De Stefano N, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14(3):302–17
- Roosendaal SD**, Moraal B, Pouwels PJ, et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 2009;15(6):708–14
- Roy S**, Benedict RH, Drake AS, et al. Impact of pharmacotherapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2016;30(3):209–25
- Ruano L**, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler* 2017;23(9):1258–67
- Sander L**, Kugler J, Elsner B. Der Einfluss von MS-spezifischen Symptomen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020;88(11):704–12
- Sandrock BM**, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263(11):2158–69
- Savettieri G**, Messina D, Andreoli V, et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251(10):1208–14
- Schirmer L**, Merkler D, König FB, et al. Neuroaxonal regeneration is more pronounced in early multiple sclerosis than in traumatic brain injury lesions. *Brain Pathol* 2013;23(1):2–12
- Schultheis MT**, Garay E, Millis SR, et al. Motor vehicle crashes and violations among drivers with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(8):1175–8
- Schultheis MT**, Weisser V, Ang J, et al. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91(3):465–73
- Sprenger T**, Kappos L, Sormani MP, et al. Effects of teriflunomide treatment on cognitive performance and brain volume in patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of the TEMSO core and extension studies. *Mult Scler* 2022;28(11):1719–28
- Sterz C**, Ellenberger D, Meißner H, et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis: results of a cross-sectional study in Germany. *Eur J Disabil Rehabil* 2016;2:24–33
- Sumowski JF**, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014;82(20):1776–83
- Tracy VL**, Basso MR, Marson DC, et al. Capacity for financial decision making in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2017;39(1):46–57
- Vogt A**, Kappos L, Stöcklin M, et al. BrainStim – Wirksamkeit eines neu entwickelten kognitiven Trainingsprogramms bei MS. *Neuro Rehabil* 2008;14(2):93–101
- Vollmer T**, Huynh L, Kelley C, et al. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci* 2016;37(2):165–79
- Weinstock-Guttman B**, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol* 2012;259(5):898–905
- Wilken J**, Kane RL, Sullivan CL, et al. Changes in fatigue and cognition in patients with relapsing forms of multiple sclerosis treated with natalizumab: the ENER-G Study. *Int J MS Care* 2013;15(3):120–8
- Zhang E**, Tian X, Li R, et al. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):87



<https://cmemedipoint.de/neurologie/kognitive-stoerungen-bei-ms/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1. Was gehört **nicht** zu den sogenannten *Hidden Symptoms* der Multiplen Sklerose (MS)?

- a. Spastik
- b. Schlafstörungen
- c. Fatigue
- d. Kognitive Störungen
- e. Schmerzen

### 2. Welche Aussage zu demografischen und klinischen Einflussfaktoren auf kognitive Störungen ist **richtig**?

- a. Menschen mit schubförmigem Verlauf der MS sind häufiger und schwerer betroffen als Menschen mit progredientem Verlauf.
- b. Frauen mit MS sind eher von kognitiven Störungen betroffen als Männer.
- c. Das Auftreten kognitiver Störungen ist mit einer kürzeren Krankheitsdauer assoziiert.
- d. Kognitive Störungen sind mit einem höheren Lebensalter assoziiert.
- e. Eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit tritt nur in Kombination mit anderen neurologischen Defiziten auf.

### 3. Welche Aussage zur Bedeutung kognitiver Störungen für die Patient:innen ist **falsch**?

- a. Neben Depression und Schmerzen sind kognitive Störungen mit den größten Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbunden.
- b. Kognitive Störungen sind nur selten Grund für ein Ausscheiden aus dem Beruf.
- c. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist ein Prädiktor für die Fahrtauglichkeit bei Personen mit MS.
- d. Defizite in verschiedenen kognitiven Domänen sind mit schlechterer Adhärenz verbunden.
- e. Kognitive Defizite sind stärker mit Einschränkungen der gesellschaftlichen Teilhabe assoziiert als physische Defizite.

### 4. Welche Aussage zu den pathophysiologischen Mechanismen kognitiver Störungen ist **richtig**?

- a. Läsionen der weißen Substanz scheinen eine wichtigere Rolle zu spielen als Schäden der normal erscheinenden weißen Substanz oder der grauen Substanz.
- b. Während die Anzahl kortikaler Läsionen stark mit dem Auftreten kognitiver Störungen korreliert, gilt dies nicht für das Läsionsvolumen.
- c. Betroffene mit kognitiven Defiziten weisen ein geringeres Ausmaß kortikaler Atrophie auf.
- d. Diffuse Hirnschäden wurden als Prädiktor für kognitive Störungen im Langzeitverlauf identifiziert.
- e. Anhand konventioneller Magnetresonanztomografie-Daten konnten verschiedene Risikofaktoren für eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten für den Kurzzeitverlauf identifiziert werden.

### 5. Welche Aussage zu protektiven zerebralen Mechanismen ist **falsch**?

- a. Remyelinisierung wurde in bis zu 80 % der Läsionen in der weißen Substanz nachgewiesen.
- b. Die Remyelinisierung ist in frühen Krankheitsstadien stärker ausgeprägt als im chronischen Verlauf.
- c. Zu Beginn der MS fungieren eine erhöhte zerebrale Aktivierung und Konnektivität als Kompensationsmechanismen.
- d. Die Kognitionsreserve entsteht aus der Ansammlung von Erfahrungen und intellektueller Stimulation.
- e. Studien zeigten, dass eine größere Kognitionsreserve vor einer Progression kognitiver Störungen über bis zu fünf Jahre schützt.

**6. Welcher Test wird als Screeningtest für kognitive Einschränkungen bevorzugt?**

- a. *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT)
- b. *MS Functional Composite* (MSFC)
- c. *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT)
- d. *Spatial Recall Test* (SPART)
- e. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (FAMS)

**7. Welche Aussage zur Brief-International-Cognitive-Assessment-for-MS-(BICAMS)-Testbatterie ist falsch?**

- a. Die Testbatterie setzt sich aus drei Einzeltests zusammen.
- b. Es wird u. a. das verbale Langzeitgedächtnis erfasst.
- c. Der Zeitaufwand beträgt insgesamt ca. 15 – 25 Minuten.
- d. Die Bestandteile der Testbatterie wurden so ausgewählt, dass keine Spezialausstattung erforderlich ist.
- e. Die deutsche Validierungsstudie zeigte, dass die Testbatterie gut geeignet ist, um Betroffene mit kognitiven Defiziten zu identifizieren.

**8. Welche Aussage zur symptomatischen Behandlung kognitiver Störungen ist falsch?**

- a. Mithilfe der symptombezogenen Therapie soll u. a. die Bewältigung von Alltag und Beruf verbessert werden.
- b. Kognitiv beeinträchtigende Medikamente sollen, wenn möglich, vermieden werden.
- c. Komorbiditäten sind bei der Behandlung kognitiver Störungen nicht von Bedeutung.
- d. Medikamentöse Therapien spielen aktuell keine Rolle bei der symptomatischen Behandlung kognitiver Störungen.
- e. Nicht pharmakologische Interventionen stehen im Vordergrund der Behandlung.

**9. Welche Aussage zum Gedächtnistraining ist richtig?**

- a. Mithilfe von Gedächtnistraining wird auch bei schweren kognitiven Störungen der Gebrauch von externen Gedächtnishilfen überflüssig.
- b. Die *Self-Generation*-Technik und die *Story-Memory*-Technik sind zwei anerkannte Methoden des Gedächtnistrainings.
- c. Cognitrack ist eine App, die Therapiemodule zu Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen bereitstellt.
- d. Zurzeit muss der Schwierigkeitsgrad bei Cognitrack und BrainStim noch manuell eingestellt werden.
- e. Die Effekte einer Rehabilitation mit der Software RehaCom halten in der Regel bis zu vier Wochen an.

**10. Welche Aussage zu krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) ist richtig?**

- a. Kognitive Störungen stellen meist einen wichtigen Endpunkt in klinischen MS-Studien zu DMT dar.
- b. Cladribin, Ocrelizumab und Ofatumumab sind hinsichtlich der Effekte auf die Kognition am besten untersucht.
- c. Für die Therapie der sekundär progredienten MS (SPMS) mit überlagerten Schüben, einer besonders häufig von kognitiven Störungen betroffenen Verlaufsform, sind derzeit keine DMT zugelassen.
- d. Eine Meta-Analyse ergab insgesamt keine positiven Effekte von DMT auf die kognitive Leistung.
- e. Ein Wechsel zwischen DMT mit dem alleinigen Ziel, einen Effekt auf die Kognition zu erreichen, wird aufgrund der aktuellen Datenlage nicht empfohlen.

## IMPRESSUM

AUTOR:INNEN

**Prof. Dr. med. Peter Flachenecker**

Neurologisches Rehabilitationszentrum

Quellenhof Bad Wildbad

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vorträge: Almirall, Bayer, BMS/Celgene, Coloplast, Janssen-Cilag, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Stadapharm, Teva

Honorare für Beratertätigkeit: Almirall, BMS/Celgene, Coloplast, Hexal, Janssen-Cilag, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme und Teva

Forschungsunterstützung der Deutschen Rentenversicherung Baden-Württemberg

Mitgliedschaften: Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN); *European Academy of Neurology* (EAN); *American Academy of Neurology* (AAN); Leitliniengruppe zur Diagnose und Therapie der MS; Vorstand des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft (DMSG); Vorstand der AMSEL, Landesverband der DMSG in Baden-Württemberg

**Heike Meißner**

Neurologisches Rehabilitationszentrum

Quellenhof Bad Wildbad

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Vorträge: Janssen-Cilag, Roche, Teva

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Janssen-Cilag GmbH mit insgesamt 22.838 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter:innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede:r Gutachter:in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.