Neurologische Gemeinschaftspraxis
Dres. Lang, Schreiber, Krauß, Kornhuber & Kriebel
Leiter: apl. Prof. Dr. med. Herbert Schreiber

Fronto-temporale Hirnleistungen und Aufmerksamkeitsfunktionen bei behandelten und unbehandelten Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) im Vergleich zu gesunden Kontrollen – eine Longitudinalstudie über zwei Jahre

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

von
Christina Kauderer
aus Mutlangen
2009

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Herbert Schreiber
2. Berichterstatter: PD Dr. Ingo Uttner

Tag der Promotion: 19.11.2010

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1
1.1 Grundlagen der Multiplen Sklerose 1
1.1.1 Epidemiologie, Klinik und Diagnostik 1
1.1.2 Ätiologie, Immunpathogenese und Neuropathologie 3
1.1.3 Therapieoptionen 5
1.2 MS und Kognition 6
1.2.1 Prävalenz kognitiver Defizite bei MS 6
1.2.2 Profil kognitiver Defizite bei MS 8
1.2.3 Einfluss von Immuntherapien auf die Kognition bei MS 9
1.2.4 Kogniton und Bildgebung bei Multipler Sklerose 10
1.3 Zielsetzung der Studie 11

2 Material und Methoden 13
2.1 Studiendesign 13
2.2 Untersuchungskollektiv 14
2.3 Untersuchungsablauf 19
2.4 Datenprofil und Assessment Parameter 20
2.4.1 Behaviorale Parameter 21
2.4.2 Exekutive Funktionen 24
2.4.3 Arbeitsgedächtnis 26
2.4.4 Lernen und Gedächtnis (verbale und visuo-spatiale Modalität) 28
2.4.5 Aufmerksamkeit 30
2.5 Klinische Untersuchungen 32
2.6 MRT-Untersuchung 33
2.7 Statistische Analyse 35

3 Ergebnisse 38
3.1 Statistischer Vergleich der MS-Patientengruppe (ACU) mit der Kontrollgruppe (K) 38
3.1.1 Behaviorale Parameter 38
3.1.2 Exekutive Funktionen 42
3.1.3 Arbeitsgedächtnis 45
3.1.4 Lernen und Gedächtnis (verbal und visuospatial) 47

3.1.5 Aufmerksamkeit 50
3.2 Statistischer Vergleich der Behandlungsgruppe (AC) mit der unbehandelten Gruppe (U) 53
3.2.1 Behaviorale Parameter 53
3.2.2 Klinische Untersuchungen 56
3.2.3 Exekutive Funktionen 58
3.2.4 Arbeitsgedächtnis 60
3.2.5 Lernen und Gedächtnis (verbal und visuospatial) 63
3.2.6 Aufmerksamkeit 65
3.3 Statistischer Vergleich der Avonex®-Gruppe (A) mit der Copaxone®-Gruppe (C) 69
3.3.1 Behaviorale Parameter 69
3.3.2 Klinische Untersuchungen 71
3.3.3 Exekutive Funktionen 74
3.3.4 Arbeitsgedächtnis 76
3.3.5 Lernen und Gedächtnis (verbal und visuospatial) 77
3.3.6 Aufmerksamkeit 79
3.4 MRT- Ergebnisse 81
3.4.1 Deskriptive Analyse der erfassten MRT-Parameter 81
3.4.2 Zusammenhänge zwischen Bildgebung und Kognition 88
3.5 Betrachtung von potentiellen Einflussvariablen auf die neuropsychologischen Parameter 90
3.6 Validierung von Lerneffekten im Verlauf 92
3.7 Faktorenanalyse 95

4 Diskussion 97

5 Zusammenfassung 108

6 Literaturverzeichnis 110

Abbildungsverzeichnis 121
Tabellenverzeichnis 123
Danksagung 125

Abkürzungsverzeichnis

A	Avonex®-Gruppe
Abb.	Abbildung
AC	Gruppe der behandelten Patienten (Avonex® und Copaxone®)
ACU	Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte)
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AI	Ambulation Index
ANOVA	Analysis of variance
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
AW	Untertest „Allgemeines Wissen“ des WIP
BDI	Beck Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BE	Untertest „Bilder ergänzen“ des WIP
C	Copaxone®
CFR	Compexe figure of Rey
CGI	Global clinical impression
Ci 0, Ci 1	Gruppe ohne (0) und Gruppe mit (1) cingulären Läsionen
CIS	Clinically isolated syndrome
D31	Differenz zwischen Untersuchung 3 und 1
DSM IV	Kriteriensymptome einer Major Depression
ED	Encephalomyelitis disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	Von der EuroQol-Gruppe entwickelter Fragebogen zur Lebensqualität
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens
FA	Faktorenanalyse
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FS	Funktioneller Status

FS p, k, h, s, b, v, rh, lh	Funktioneller Status (FS) von Pyramidenbahn (p), Koordination (k), Hirnstamm (h), Sensibilität (s), Blase/Darm (b), Visus (v), rechte Hand (rh), linke Hand (lh)
FSB	Untertest „Farbstrichebenennen“ des Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)
FSS	Fatigue Severity Scale
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
FWL	Untertest „Farbwörterlesen“ des Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)
GW	Untertest „Gemeinsamkeiten finden“ des reduzierten Wechsler-Inteligenztest (WIP)
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, revidiert
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
IgG	Immunglobulin G
INT	Untertest „Interferenzversuch“ des Farbe-Wort-Interferenztest
IFN	Interferon
IQ	Intelligenzquotient
K	Kontrollgruppe
KM	Kontrastmittel
KP	Klinische Parameter
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MS	Multiple Sklerose
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Measure of sampling adequacy
MT	Untertest „Mosaik-Test“ des reduzierten Wechsler-Intelligenztest (WIP)
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
NOM	Bereinigte Benennungsgeschwindigkeit
OG	Obergrenze
PASAT	Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose

PR	Prozentrang
RFFT	Ruff Figural Fluency Test
RFFT-tud, -er	Ruff Figural Fluency Test- total unique designs, -error ratio
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
RWT-FLW, -FLKW, -SW, -SKW	Regensburger Wortflüssigkeitstest: Untertests formallexikalische Wortflüssigkeit, formallexikalischer Kategorienwechsel, semantische Wortflüssigkeit, semantischer Kategorienwechsel
SD	Standardabweichung
SEL	Regressionsbereinigter konzentrativer Widerstand versus Interferenzneigung
SEP	Somatisch evozierte Potentiale
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TAP-AL, -AG, -GA, -RW	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP): Untertests Alertness, Arbeitsgedächtnis, geteilte Aufmerksamkeit, Reaktionswechsel
U	Gruppe der unbehandelten Patienten
U 1, 2, 3	Untersuchung 1, 2, 3
UG	Untergrenze
VEP	Visuell evozierte Potentiale
VLMT	Verbaler Lern- und Mergfähigkeitstest
v.s.	versus
WIP	Reduzierter Wechsler-Intelligenztest
WMS-R	Wechsler Memory Scale, revidierte Fassung
WMS-ZS	Wechsler Memory Scale, revidiert, Untertest Zahlenspanne
WMS-BS	Wechsler memory Scale, revidiert, Untertest Blockspanne

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Multiplen Sklerose

1.1.1 Epidemiologie, Klinik und Diagnostik

Die Multiple Sklerose, oder auch Encephalomylitis disseminata (ED) genannt, zählt zu den chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und ist mit einer jährlichen Inzidenz von 3,5-5 pro 100 000 Einwohnern (Flachenecker et al. 2005) die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. Ihre Prävalenz wird in Deutschland auf 100 000-120 000 geschätzt (Hein und Hopfenmüller 2000). Die Krankheit manifestiert sich bei 70 % der Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Confavreux et al. 1980). Da der Krankheitsausbruch zeitlich mit der Erwerbstätigkeit und der sozialen Etablierung koinzidiert und die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen teilweise erheblich beeinträchtigt wird, kommt dieser Krankheit nicht nur eine wesentliche medizinische Bedeutung, sondern auch eine psychosoziale und gesundheitspolitische Relevanz zu.

Zu den für die MS zwar nicht spezifischen, aber in ihrer Kombination oft typischen Symptomen, gehören Gang- und Extremitätenataxien, zentrale Paresen, Sensibilitätsstörungen, Visusminderungen und Doppelbilder, vegetative Störungen, verstärkte Ermüdbarkeit (Fatigue), depressive Verstimmungen und kognitive Einschränkungen. Eine Einstufung der klinischen Symptomatik zur Beurteilung des Krankheitsgrades erfolgt anhand der EDSS-Skala (Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke 1983).

Die Diagnose der schubförmigen Form der Multiplen Sklerose (RRMS), die am häufigsten vorkommt, wird anhand der international anerkannten Diagnosekriterien nach Mc Donald gestellt (McDonald et al. 2001). Das wichtigste Diagnosekriterium ist das Auftreten von klinisch genau definierten, MS-typischen Schüben. Dabei kann schon ein einziger initialer Krankheitsschub zur Diagnosestellung ausreichen, wenn kombiniert bestimmte MS-typische Liquor- und MRT-Veränderungen vorliegen. Ein Schub ist durch akute neurologische Ausfälle gekennzeichnet, die definitionsgemäß mindestens 24 Stunden anhalten und sich anschließend von selbst komplett oder inkomplett zurückbilden (McDonald et al.

2001). Davon abzugrenzen ist eine fieber- oder infektassoziierte schubähnliche Symptomatik mit neurologischen Ausfällen, die auch bei physiologischen Erhöhungen der Körpertemperatur (z.B. sportliche Aktivität) beobachtet wird (Uthoff-Phänomen). Falls nur eine erstmalige klinische Symptomatik ohne assoziierte Liquor- bzw. MRT-Veränderungen vorliegt, spricht man noch nicht von einer MS, sondern von einem „isolierten klinischen Symptom“ (CIS).

Neben der klinischen Symptomatik können folgende MS-typische Zusatzbefunde vorliegen, die jedoch nicht immer spezifisch sind.
Ein positiver Liquorbefund liegt beim Nachweis oligoklonaler Banden, einer Schrankenstörung mit erhöhtem Liquor-IgG-Index, einer autochtonen IgG-Synthese im ZNS und einer erhöhten Zellzahl (Leukozytose) vor.
Mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) können zerebrale und spinale, entzündliche bzw. postentzündliche, Läsionen in T2-Wichtung nachgewiesen werden. Weitere MS-typische MRT-Veränderungen sind T1-gewichtete Läsionen („black holes“, als Ausdruck einer Axonschädigung) und Atrophien, vor allem des Großhirns und Balkens.
Auffällige funktionelle Zusatzuntersuchungen beinhalten pathologische Befunde in den multimodal evozierten Potentialen (VEP, SEP, MEP und AEP), die demyelinisierenden und/oder axonalen Schädigungen entsprechen.

Die Multiple Sklerose ist in ihrem Verlauf sehr variabel. Allerdings zeigen ca. 80 % der Erkrankungen initial einen schubförmig-remittierenden Charakter (RRMS) und werden später häufig sekundär progredient (SPMS). Die übrigen 20% der Fälle verlaufen zum Großteil primär chronisch-progredient (PPMS) oder primär schubförmig progredient (Angstwurm 1991). Diesen variablen Ausprägungen der Multiplen Sklerose liegt auch die Heterogenität der MS-Pathologie zugrunde, bei der Entzündung, Demyelinisierung, Axondegeneration, Reparatur (Remyelinisierung) und Gliose nebeneinander vorkommen (Lucchinetti et al. 2000, Bielokova et al. 2005).

1.1.2 Ätiologie, Immunpathogenese und Neuropathologie

Die Ursache der Multiplen Sklerose scheint im Zusammenspiel von genetischen Faktoren, Immunreaktionen und spezifischen Umwelteinflüssen zu liegen (Herrera u. Ebers 2003). Die eigentliche ätiologische Primärreaktion ist jedoch nach wie vor unbekannt. Es gibt jedoch verschiedene experimentelle und theoretische Modelle, welche die Ursachen der Multiplen Sklerose zu klären versuchen. Durch epidemiologische Beobachtungen angestoßen, werden z.B. geografische und infektiöse (virale) Faktoren als kausale bzw. mitbeteiligte Umweltfaktoren vermutet. Das Vorkommen der MS ist in Zonen mit gemäßigtem Klima häufiger und es wurde auch ein Zusammenhang zwischen Schüben und viralen Infekten gefunden (Sibley et al. 1985, Buljevac et al. 2002). Ein spezifisches virales Agens konnte bisher jedoch nicht identifiziert werden.

Mit Hilfe von Zwillingsstudien konnte zudem eine genetische Disposition für die Erkrankung nachgewiesen werden, wobei auch diese immer im Zusammenhang mit auslösenden Umweltfaktoren betrachtet werden muss (Ebers et al. 1995). Von besonderer Bedeutung sind dabei die HLA-Gene. Beispielsweise gibt es eine Assoziation zwischen dem Vorkommen des HLA-DR2-Allels und dem Erkrankungsrisiko in der kaukasischen Bevölkerung (Rosati 2001). Da die Multiple Sklerose jedoch polygenetisch beeinflusst sein dürfte (The Multiple Sclerosis Genetics Group, 2002), reicht der Nachweis einer einzelnen Verknüpfung zwischen Genexpression und Erkrankungshäufigkeit nicht aus. Das genetische Bedingungsgefüge der MS ist heterogen und mögliche krankheits-modifizierende Gene müssen noch genauer betrachtet werden (vgl. Kantarci 2002).

In puncto Immunpathogenese lassen sich einige gesicherte Aussagen zum Ablauf der Autoimmunreaktionen machen. Ein die Reaktionen auslösendes sog. spezifisches Autoantigen ist jedoch nach wie vor unbekannt. Eine besondere Rolle in der veränderten Immunsituation der Multiplen Sklerose spielen autoreaktive T- und B-Lymphozyten. Die T-Zellen werden außerhalb des ZNS, vermutlich durch spezifische Umweltfaktoren, aktiviert und passieren dann eine fokal gestörte Blut-Hirn-Schranke (Hartung und Rieckmann 1997). Über komplexe T-Zell-vermittelte Immunreaktionen erfolgt dann der „Immunangriff“, die Demyelinisierung der Neurone

im ZNS. In letzter Zeit findet zunehmend Beachtung, dass die Immunkaskade auch durch eine B-Zell-vermittelte Antwort in Form einer spezifischen Antikörper-Complement-Reaktion initiiert werden kann. Nach Freisetzung von Myelinantigenen werden weitere T-und B-Zellen aktiviert und ein chronischer polyreaktiver Autoimmunprozess kommt in Gang (Lehmann et al. 1993). Im entzündlichen Milieu können B-Zellen und Plasmazellen über Jahre persistieren, vermutlich durch die Regulation über bestimmte Chemokine (Meinl et al. 2006).
Die Entzündungsreaktion hat jedoch nicht nur einen deletären (Demyelinisierung), sondern auch einen protektiv-reparativen Effekt. Von den eingewanderten T-Zellen wird z.B. der sogenannte brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ein neuroprotektives Molekül gebildet (Stadelmann et al. 2002). Somit könnten reparative Prozesse auf neuronaler Ebene durch die Entzündungsreaktion gefördert werden. Aus diesem Konzept der „neuroprotektiven Immunreaktion“ lassen sich in Zukunft möglicherweise neue Therapieoptionen ableiten (Hohlfeld et al. 2000, Kerschensteiner et al. 2003).

Neuropathologisch betrachtet handelt es sich bei der MS um eine entzündliche Entmarkungserkrankung. Es finden sich disseminierte Entmarkungsherde mit reaktiver Gliose im ZNS, im Rahmen einer periventrikulär zentrierten Entzündungsreaktion. Eine weitere wichtige morphologische Alteration ist die axonale Degeneration. Dieser neurodegenerative Mechanismus propft sich oft auf eine primär schubförmige Entzündung (Demyelinisierung) auf, scheint aber auch unabhängig von der Entzündungsreaktion abzulaufen und kann bereits in frühen Krankheitsstadien massiv ausgeprägt sein (Prineas et al. 2001, Kuhlmann et al. 2002). Als Folge dieser axonalen neuronalen Schädigung kann es zu fokalem Axonverlust („black holes“) und im weiteren Verlauf zur cerebralen bzw. spinalen Atrophie kommen, die sich inzwischen kernspintomographisch gut darstellen lassen (Trapp et al 1998, Cifelli et al 2002). Die cerebrale Atrophie ist klassischerweise mit späteren Stadien der Erkrankung assoziiert, kann aber auch schon im frühen Verlauf der Multiplen Sklerose auftreten, um im späteren Verlauf weiter fortzuschreiten (Bermal und Bakshi 2006).

Entgegen der Annahme, dass von der Pathologie der MS nur die weiße Substanz (Glia) betroffen sei, wird immer deutlicher, dass auch die graue Substanz in das

Krankheitsgeschehen involviert ist (Sanfilipo et al 2006, Pirko et al 2007). Durch neuropathologische Untersuchungen und mit Hilfe von Hochfeld-MRT konnten bei MS-Patienten signifikante Läsionen in der Hirnrinde nachgewiesen werden (Dolezal et al. 2007, Kangarlu et al. 2007).
MS-Patienten zeigen auch eine signifikante Volumenabnahme des Thalamus durch Atrophie im Vergleich zu Gesunden (Houtchens et al 2007).

1.1.3 Therapieoptionen

Da die auslösenden Faktoren der Erkrankung noch weitgehend unbekannt sind und deshalb eine Heilbehandlung der Multiplen Sklerose noch möglich ist, dienen die bisher angewandten Therapien hauptsächlich der Unterbindung einer Krankheitsprogression und der Prophylaxe vor weiteren Schüben. Ziel ist im Allgemeinen, die entzündliche Aktivität zu senken und damit auch sekundär degenerative Prozesse zu unterbinden.

Heute unterscheidet man die Akuttherapie im Schub von der verlaufsmodifizierenden immunmodulatorischen Langzeittherapie. Im Schub kommen hoch dosierte Glukokortikosteroide zum Einsatz, deren Wirkung auf entzündungshemmende, antiödematöse und immunsupressive Mechanismen beruht. Bei unzureichendem Erfolg der Glukokortikosteroidtherapie hat sich eine Plasmaaustauschtherapie als wirksam erwiesen (Weinshenker et al. 1999).
Die immunmodulatorische Langzeittherapie der MS beruht auf dem Einsatz sogenannter Basistherapeutika, deren Wirksamkeit in der Schubprophylaxe und auch in der Verzögerung der Krankheitsprogression liegt. Hier kommen sowohl Interferone (Interferon-β 1a und Interferon-β 1b) als auch das ebenfalls immunmodellierend wirkende Glatirameracetat zur Anwendung. Da bereits in frühen Stadien der Erkrankung eine massive sekundäre Degeneration der Axone stattfinden kann (Kuhlmann et al. 2002), lässt sich der Nutzen eines frühen Behandlungsbeginns mit Basistherapeutika verstehen. Dies konnte auch in großen doppelblinden Studien bestätigt werden (Comi et al. 2001, Jacobs et al. 2000). Die Latenzzeiten zwischen den Schüben und zur Krankheitsprogression zeigten dabei eine signifikante Verlängerung.

Als Alternative zu den Basistherapeutika kommt bei Therapieversagen eine Eskalationstherapie in Frage. Hier wird hauptsächlich Mitoxantron angewandt und in den letzten Jahren zunehmend auch Natalizumab, der erste monoklonale Antikörper in der MS-Therapie. Eine Therapie mit Natalizumab unterliegt wegen der noch mangelnden Langzeiterfahrungen einer strengen Indikationsstellung und wird bei Patienten mit hoher schubförmiger Krankheitsaktivität bzw. Progression unter Schüben eingesetzt (Vollmer et al. 2004).

1.2 MS und Kognition

Kognition ist ein Überbegriff für alle mentalen Prozesse, die mit dem Planen, Beurteilen und Erkennen zu tun haben. Mit „to live is to know“ beschreibt H. Maturana Kognition und meint damit im umfassenden Sinn das Denken eines jeden Individuums (Maturana 1980).
Die moderne Kognitionspsychologie unterscheidet fünf Hauptbereiche der Kognition: Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Denken, Gedächtnis und Sprache.

1.2.1 Prävalenz kognitiver Defizite bei MS

Schon 1873 wurden von Charcot bei MS-Patienten kognitive Auffälligkeiten wie Gedächtnisstörungen, verlangsamte Konzeptbildung und „abgestumpfte intellektuelle und emotionale Fähigkeiten“ beschrieben (Charcot 1873). In den folgenden Jahrzehnten ist dieser Aspekt der MS-Pathologie jedoch wieder in Vergessenheit geraten. Erst in den letzten beiden Jahrzehnten sind Kognitionsstörungen bei Multipler Sklerose wieder in den Focus wissenschaftlichen Interesses gerückt und werden immer mehr als ein den Patienten wesentlich beeinträchtigendes Defizit erkannt.
Inzwischen ist durch detaillierte neuropsychologische Untersuchungen belegt, dass die Prävalenz kognitiver Defizite bei 30 bis 70%, durchschnittlich jedoch bei 50 bis 60% liegt (Rao et al. 1991, McIntosh-Michelis et al 1991, Hamalainen und Ruutiainen 1999, Einarsson et al 2006, Amato et al 2006). Die Variabilität dieser Zahlen ist zum einen durch die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte erklärbar – kognitive Defizite sind bei fortgeschrittener Erkrankung häufiger (Amato et al

2001) - zum anderen durch die Schwierigkeit, das Profil kognitiver Defizite zu fassen, da diese heterogen und schwierig zu systematisieren sind. Des Weiteren gibt es deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen MS-Verlaufsformen. So zeigen Patienten mit primär chronisch progredienter MS (PPMS) häufiger Einschränkungen in ihrer Kognition als Patienten mit schubförmig-remittierender Verlaufsform (RRMS; De Sonneville et al. 2002).

Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen überzeugend, dass kognitive Defizite bei MS bereits in frühen Stadien der Erkrankung anzutreffen sind und sich schon manifestieren können bevor die eigentlichen physischen Defizite in ihrer Ausprägung klinisch relevant werden (Achiron und Barak 2003, Olivares et al. 2005, Jonsson et al 2006, Schulz et al 2006). In einer 3-Jahres-Follow-up-Untersuchung von Amato und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass dem frühen Auftreten von kognitiven Defiziten im Krankheitsverlauf von MS-Patienten eine hohe prognostische Wertigkeit hinsichtlich Lebensqualität, Verbleib im Berufsleben und Krankheitsprogredienz zugeschrieben werden muss. Dies legt eingehende neuropsychologische Untersuchungen zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt nahe (Amato et al. 1995).
Zudem deutet sich an, dass sich einmal aufgetretene Defizite über die Zeit verstärken können und im Gegensatz zur remittierenden Schubsymptomatik keine Erholung zeigen (Amato et al. 1995). Zudem konnte beobachtet werden, dass im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf mehr Patienten, die zu einem frühen Untersuchungszeitpunkt noch keinerlei Einschränkungen zeigten, in ihrer Kognition beeinträchtigt waren (Amato et al 2001).
Dagegen wurde kein konsistenter Zusammenhang zwischen dem Grad der Erkrankung, gemessen mit dem EDSS-Score, und dem Ausmaß von kognitiven Defiziten gefunden. Ob ein Patient kognitive Defizite aufweist ist demnach nicht von seiner physischen Symptomatik ableitbar. Auch eine sich im Verlauf der Zeit verschlechternde körperliche Konstitution des Patienten (EDSS) scheint keinen linearen Einfluss auf die Abnahme seiner kognitiven Leistungsfähigkeit zur Folge zu haben (Rao et al. 1991).

1.2.2 Profil kognitiver Defizite bei MS

Das bisher in Studien herausgearbeitete Profil kognitiver Defizite bei MS ist heterogen. Am häufigsten sind Störungen der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen genannt worden (Peyser et al. 1980, Rao et al. 1991). Dabei fällt auf, dass oftmals korrekte kognitive Operationen ausschließlich in ihrer Durchführung verlangsamt sein können (Demaree et al. 1999). Die Messung der Aufmerksamkeitsleistung gilt als sensibles Instrument um erste kognitive Defizite bei MS-Patienten zu diagnostizieren. Hier wurde der erste Marker einer beginnenden kognitiven Beeinträchtigung gefunden (Hohol et al. 1997). In Studien konnte gezeigt werden, dass besonders die komplexen Aufmerksamkeitsbereiche, wie die geteilte und die fokussierte Aufmerksamkeit, bei MS-Patienten eingeschränkt sind (Rao et al. 1991). Diese beiden Funktionen sind eng mit exekutiven Funktionen des Gehirns verknüpft und haben damit eine starke Repräsentation im Frontalhirn. Es besteht weiterhin eine enge Verknüpfung zwischen geteilten Aufmerksamkeitsleistungen und der Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Die genannten Aufmerksamkeitsdefizite wurden, je nach eingesetzten Testverfahren, bei 12-25% der MS-Patienten beobachtet (Rao et al. 1991).

Eine Störung von Gedächtnisfunktionen wurde sogar bei 40-60% der MS-Patienten beschrieben und dies oftmals schon in der frühen Phase der Erkrankung (Grafman et al. 1990, Rao et al. 1991). Prinzipiell können wohl alle wichtigen Gedächtnisleistungen betroffen sein: Kurz-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis. Schwerpunkte wurden in einem gestörten expliziten Langzeitgedächtnis (Grafmann et al. 1991, Foong et al. 1997 b) und dabei besonders in der verzögerten Wiedergabe und in einem verzögerten Wiedererkennen zuvor gespeicherter Informationen beschrieben. Das implizite Gedächtnis und das sprachliche Kurzzeitgedächtnis erwiesen sich in den meisten Fällen als intakt (Rao et al. 1991, Calabrese et al. 1993). Im Bereich des Arbeitsgedächtnisses fällt auf, dass MS-Patienten vor allem Defizite in Wortlängeneffekten zeigen, was auf eine Störung in der artikulatorischen Schleife hinweist (Rao et al. 1993).

Exekutivfunktionen sind komplexer Natur und beinhalten zentrale Aspekte der Planung und Verhaltenskontrolle. Zudem sind fließende Übergänge zu Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeitsleistung vorhanden

Bei bis zu 19% der MS-Patienten wurden Defizite in exekutiven Funktionen beschrieben (Rao et al. 1991). Darunter wurden im wesentlichen Störungen in der Inhibition, im Initiieren von Handlungen und in der Handlungskontrolle subsummiert. Bezüglich einzelner Exekutivfunktionen zeigten sich vor allem Störungen in komplexen Aufmerksamkeitsleistungen, Planung, Problemlösung und Konzeptbildung (Nocentini et al. 2001). MS-Patienten zeigten des Weiteren Einschränkungen in basalen kognitiven Leistungen, wie dem psychomotorischen Tempo (Kujala et al. 1995) und der Dauerbelastbarkeit (Brassington und Marsh 1998).

1.2.3 Einfluss von Immuntherapien auf die Kognition bei MS

Trotz der Vielzahl an Behandlungsoptionen bei Multipler Sklerose ist die Anzahl der Studien, die einen therapeutischen Einfluss auf kognitive Defizite untersuchten, bisher gering.

In Untersuchungen an Gesunden konnte schon gezeigt werden, dass die als Standardtherapie im Schub der MS zum Einsatz kommenden Glukokortikoide zu signifikanten kognitiven Leistungseinbußen führen können. Besonders betroffen ist hierbei der Bereich des deklarativen Gedächtnisses (Newcomer et al.1994, Kirschbaum et al. 1996). Uttner und Mitarbeiter konnten in einer dosiskontrollierten, doppelblinden randomisierten Studie an 30 MS-Patienten mit schubförmig verlaufender MS (RRMS) ebenfalls signifikante Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses nach Steroidgabe aufzeigen, die im weiteren Verlauf allerdings vollständig reversibel waren (Uttner et al. 2005).

Bislang wurde in nur wenigen Studien die Langzeitwirkung von Interferon-β auf kognitive Funktionen untersucht. Für Interferon-β 1b beispielsweise konnten positive Effekte auf Konzentration, komplexe Aufmerksamkeit, visuelles Lernen und dessen Wiedergabe dokumentiert werden (Barak et al. 2002). Es handelt sich hierbei jedoch um eine kleine Studie über einen kurzen Zeitraum von einem Jahr. Weit besser belegt ist die Wirksamkeit von Interferon-β 1a. In einer großen Placebo-kontrollierten Studie über zwei Jahre zeigten sich hier signifikant positive Effek-

te hinsichtlich des verbalen und visuo-spatialen Gedächtnisses sowie der Exekutivfunktionen bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS (Fischer et al. 2000). Auch bei Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS konnten in einer ebenfalls größeren Langzeituntersuchung signifikant günstige Auswirkungen von Interferon-β 1a auf kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeitskapazität, gemessen anhand des PASAT (Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test), nachgewiesen werden (Cohen et al. 2002).
Bezüglich des Effekts von Glatirameracetat auf kognitive Funktionen ist die Studienlage noch uneinheitlich. In einer großen plazebokontrollierten Studie an 248 Patienten mit schubförmiger MS wurde im Verlauf von zwei Jahren kein Unterschied zwischen behandelter und unbehandelter Patientengruppe in Bezug auf kognitive Leistungen festgestellt (Weinstein et al. 2004). Demgegenüber zeigte sich in einer nicht-randomisierten Studie über sechs Monate ein signifikant positiver Effekt auf kognitive Funktionen für Patienten unter Glatirameracetat-Therapie (Metz et al. 2004).

1.2.4 Kogniton und Bildgebung bei Multipler Sklerose

In Vergleichstudien wurde versucht zu klären, ob kognitive Beeinträchtigungen mit Auffälligkeiten in der Bildgebung in Zusammenhang gebracht werden können. Bisher wurden solche Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß kognitiver Defizite und dem Atrophiegrad des Corpus callosum (Comi et al. 1993), des Frontalhirns (Benedict et al. 2002) und des gesamten Gehirns (Amato et al. 2004) beschrieben. Weiterhin beobachtete man Korrelationen zur Ventrikelerweiterung (Comi et al. 1993) und dem spezifischen Läsionsvolumen, insbesondere dem T1-Läsionsvolumen, weniger dagegen dem T2-Läsionsvolumen (Sperling et al. 2001). Zum Zusammenhang zwischen früh auftretenden kognitiven Defiziten und MRT-Parametern wie Läsionsanzahl und -größe finden sich in der Literatur keine einheitlichen Angaben. Eine neuere Untersuchung zeigte aber, dass kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten bereits sehr früh eine kortikale Atrophie aufweisen können (Amato et al. 2004). Konventionelle MRT-Untersuchungen, die sich auf Strukturdiagnostik beschränken, können allerdings nur relativ unspezifische Aussagen zur möglichen Lokalisation und zum Ausmaß von kognitiven Beeinträchtigungen ma-

chen. Es wurde auch bezweifelt, dass herkömmliche MRT-Methoden prinzipiell ausreichen, um das Bedingungsgefüge zwischen neuropathologischen Läsionen und neuropsychologischen Konsequenzen (Defiziten) aufzudecken (Nocentini et al. 2001).

Besser eignen könnten sich Untersuchungen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanzttomographie (fMRT), die sich zunehmend im Bereich der Kognitionsforschung etabliert hat. Mit ihrer Hilfe können anhand einer Veränderung in der Blutoxygenierung solche Regionen sichtbar gemacht werden, die aktuell bei der Ausführung einer Aufgabe beteiligt sind. Bei MS-Patienten ließen sich signifikante Veränderungen in der Hirnaktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen insofern nachweisen, als zusätzliche Aktivierungen in nicht spezifisch mit einer Aufgabe befassten Regionen stattfanden, die als Effekte nach funktioneller Reorganisation interpretiert werden können (Mainero et al. 2004, Penner et al. 2003).

1.3 Zielsetzung der Studie

Es steht heute außer Zweifel, dass kognitive Funktionen früh im Verlauf der MS beeinträchtigt sein können. Nach aktueller Studienlage lässt sich jedoch ein systematisches Profil kognitiver Defizite bei Multipler Sklerose nur schwer ableiten, da das bisher bekannte Bild der Störungen sehr heterogen ist. Des Weiteren gibt es nur wenige Langzeitdaten zum Verlauf von Kognitionseinschränkungen, die im frühen Krankheitsstadium diagnostiziert wurden. Dies betrifft sowohl den Spontanverlauf kognitiver Störungen als auch deren Entwicklung unter therapeutischer Intervention.

Die vorliegende Studie setzte sich zum Ziel, ein möglichst genaues Profil kognitiver Defizite bei schubförmiger MS (RRMS) im frühen Stadium zu erfassen und dieses im Zeitverlauf über zwei Jahre an medikamentös behandelten und unbehandelten Patienten sowie Kontrollpersonen zu beobachten.

Die in der Studie eingesetzte neuropsychologische Testbatterie wurde im Hinblick auf eine möglichst hohe Sensitivität für früh auftretende und ggf. im subklinischen Bereich liegende kognitive Funktionsstörungen ausgewählt. Die Testbatterie konzentrierte sich deshalb auf die Erfassung übergeordneter fronto-temporaler Hirnfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen, die in Verdacht stehen, wegen ihrer

hohen Anforderungen an Ressourcen schon früh durch den Krankheitsprozess der MS gefährdet zu sein.

Durch die Gewinnung von MRT-Daten und deren semiquantitativer Auswertung sollten orientierende Daten für mögliche Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Defiziten und spezifischen Schädigungslokalisationen gewonnen werden.

Des Weiteren sollten im Rahmen der Studie die Einflüsse von den behavioralen Parametern, wie Depressivität und Fatigue, auf kognitive Funktionen untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die an sechs ambulanten neurologischen Zentren in Deutschland mit dem Behandlungsschwerpunkt Multiple Sklerose durchgeführt wurde. Die Koordination der Studie erfolgte in der Neurologischen Gemeinschaftspraxis Dres. Lang/Schreiber/Krauß/Kornhuber & Kriebel in Ulm. Ein wesentlicher Anteil der Studienpatienten (24%, n=26) stammte aus dem Patientenpool der Ulmer Praxis. Weiterhin wurde der Großteil der Kontrollpersonen (69%, n=20) in Ulm rekrutiert.

Die Studie wurde als kontrollierte, einfach verblindete Langzeituntersuchung konzipiert. Sie erstreckte sich über den Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2006 und beinhaltete die drei Untersuchungszeitpunkte: Studieneinschluss (U1), Zwischenuntersuchung nach 12 Monaten (U2) und Abschlussuntersuchung nach 24 Monaten (U3).

Zu Studienbeginn wurde von allen Probanden eine explorative, ausführliche Testbatterie mit insgesamt 20 Subtests und ca. 3,5 Stunden Dauer von allen Probanden durchlaufen. Die Auswertung der Ergebnisse wurde in einer Vor-Dissertation vorgenommen. Die Tests, die zwischen MS-Patienten und Gesunden differenzierten, wurden als Baseline (U1) in die Follow-up Studie aufgenommen. Die Testbatterie der vorliegenden Langzeitstudie konzentrierte sich somit auf 15 Einzeltests.

Neben der neuropsychologischen Diagnostik und der klinischen Untersuchung der Probanden zu allen drei Untersuchungszeitpunkten wurde zu Beginn (U1) und zum Studienabschluss (U2) bei allen MS-Patienten eine MRT- Untersuchung durchgeführt.

Bevor das Einverständnis der Patienten und Kontrollpersonen zur Studienteilnahme eingeholt wurde, erfolgte eine ausführliche Aufklärung über den Inhalt, das Ziel und den Ablauf der Studie. Dies beinhaltete insbesondere eine Aufklärung über Risiken bei der Durchführung der beiden Kernspinuntersuchungen mit Kontrastmittelgabe. Alle Untersuchungen und die Verarbeitung anfallender Daten erfolgte in strikter Übereinstimmung mit den gegenwärtig geltenden Datenschutzbestimmungen. Die Studie wurde vor ihrem Beginn der zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer vorgelegt und zustimmend beurteilt.

2.2 Untersuchungskollektiv

Zu Studienbeginn wurden insgesamt 137 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Davon konnten 113 Personen (82,5%) die Studie erfolgreich abschließen. Das Gesamtkollektiv untergliederte sich in zwei große Vergleichsgruppen: die Gruppe der Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS; n=108), im Alter von 20 bis 55 Jahren und die Vergleichsgruppe der gesunden Kontrollpersonen (n=29) im Alter von 21 bis 53 Jahren. Die Gesamtgruppe der Patienten untergliederte sich in Untergruppen der immunmodulierend behandelten Patienten (n=89) und die kleinere Gruppe der unbehandelten Patienten (n=19). Letztere waren aufgrund eigener Entscheidung ohne immunmodulatorische oder immunsuppressive Behandlung. Die Behandlungsgruppe untergliederte sich in Patienten, die mit Interferon-β 1a (Avonex®; RRMS-A; n=43) und Patienten mit Glatirameracetat (Copaxone®; RRMS-C; n=46) behandelt waren. Bei der Geschlechterverteilung überwog in allen Untergruppen der Anteil der Frauen, was in etwa der epidemiologischen Geschlechterverteilung bei der Multiplen Sklerose von 1:2 (männlich : weiblich) entsprach. Eine Übersicht über das Gesamtuntersuchungskollektiv der Studie gibt Abbildung 1.

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer wurde auf eine vergleichbare Verteilung der Parameter Alter und Geschlecht zwischen den einzelnen Gruppen geachtet. Das durchschnittliche Lebensalter lag somit in der Patientengruppe bei 35,6 (SD 8,6) Jahren und in der Kontrollgruppe vergleichbar bei 33,6 (SD 8,4) Jahren. Die einzelnen Untergruppen waren auch hinsichtlich des durchschnittlichen Lebensalters vergleichbar (siehe Abbildung 2).

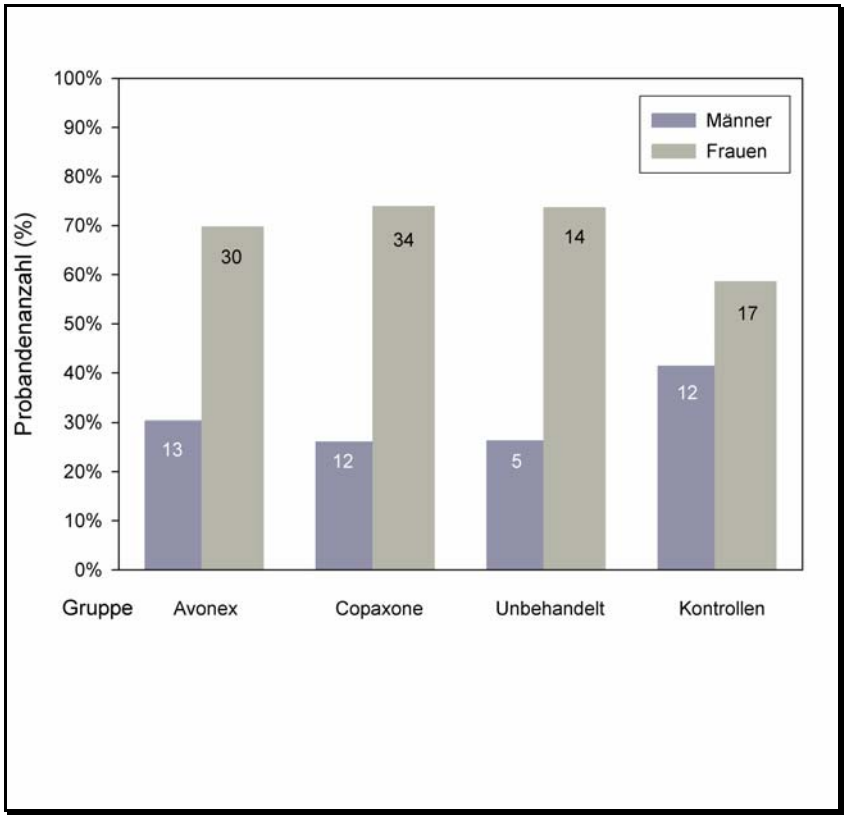


Abbildung 1: *Prozentualer Anteil und absolute Anzahl der beiden Geschlechter in den vier Subgruppen (Avonex®-Patienten, Copaxone®-Patienten, Gruppe der unbehandelten Patienten, Kontrollgruppe)*

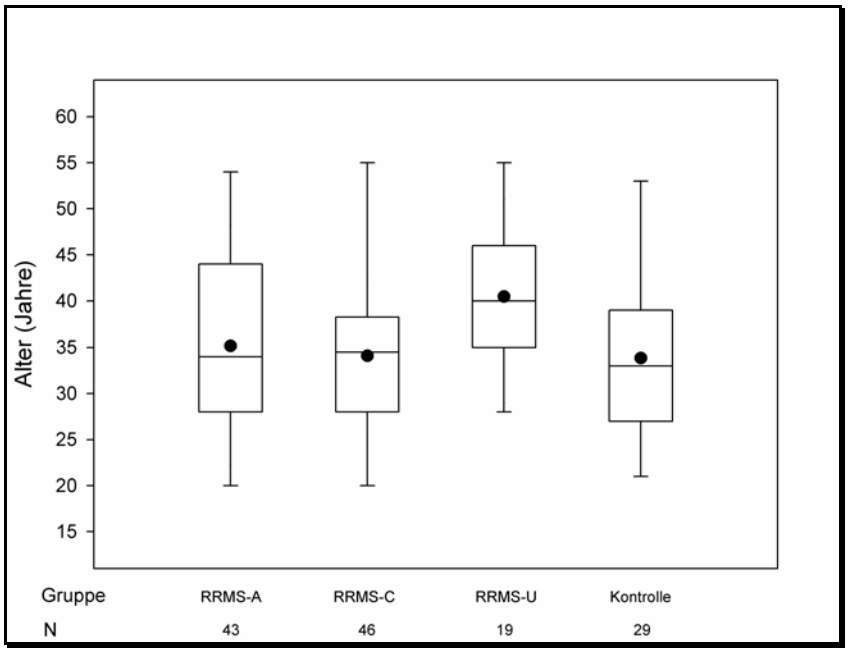


Abbildung 2: *Durchschnittsalter im Vergleich der vier Untergruppen: RRMS-A (Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS) mit Avonex® behandelt), RRMS-C (RRMS-Patienten mit Copaxone® behandelt), RRMS-U (unbehandelte RRMS-Patienten) und gesunde Kontrollen; N=Probandenanzahl*

Als Einschlusskriterium für die Studie musste bei Patienten die Diagnose der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose gemäß den Diagnosekriterien nach McDonald (Mc Donald 2001) vorliegen. Das Lebensalter musste bei allen Studienteilnehmern zwischen 18 und 55 Jahren liegen. Weiterhin sollte die Dauer des bisherigen Krankheitsverlauf bei den Patienten nicht länger als drei Jahre betragen und der klinische Schweregrad anhand der EDSS (Expanded Disability Status Scale) einen Wert von 3,0 nicht überschreiten.

Die Kontrollpersonen erfüllten die Bedingung, an keiner neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung zu leiden, die in irgendeiner Weise die Kognition beeinträchtigen konnte.

Die Studienteilnehmer wurden bezüglich ihrer Bildung in die Stufen des dreigliedrigen Schulsystems eingeordnet. Unter den Patienten gab es 20 mit Hauptschulabschluss, 45 mit dem Abschluss der Realschule und 36 mit Abitur. In der Kontrollgruppe waren 3 Personen mit Hauptschulabschluss, 15 mit Realschulabschluss und 11 mit Abitur. Bei 7 Personen fehlten Angaben bezüglich der Schulbildung. Aus Tabelle 1 ist die Verteilung der Schulbildung in den drei MS-Untergruppen und den Kontrollen ersichtlich.

Tabelle 1: *Schulbildung/Personenanzahl der vier Untergruppen*

	Hauptschul-abschluss	**Realschul-abschluss**	**Abitur**	**Fehlende Angaben**
Avonex®	10	17	15	1
Copaxone®	6	17	19	4
unbehandelt	4	11	2	2
Kontrollen	3	15	11	0

Bei den Patienten wurden des Weiteren die Anzahl der Schübe bis Studieneinschluss und die Dauer des bisherigen Krankheitsverlaufs erfasst. Die Abbildungen 3 und 4 geben einen Überblick über die Verteilung dieser Parameter in den einzelnen Gruppen.

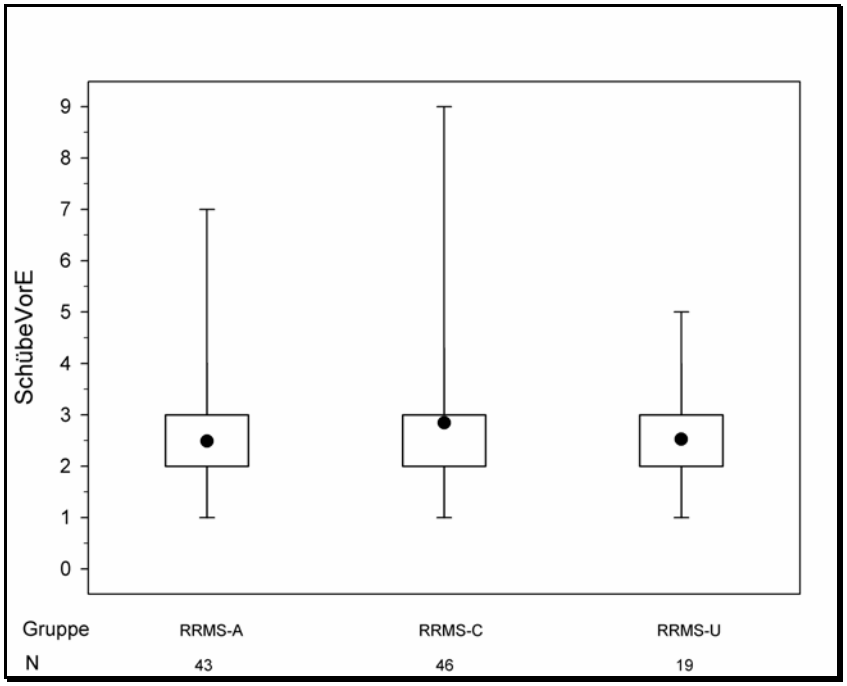


Abbildung 3: *Durchschnittliche Anzahl der Schübe vor Studieneinschluss (SchübeVorE) in den Patientensubgruppen RRMS-A (Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS) mit Avonex® behandelt), RRMS-C (RRMS-Patienten mit Copaxone® behandelt), RRMS-U (unbehandelte RRMS-Patienten). Der Median fällt in den Gruppen RRMS-A und RRMS-U mit dem 25%-Quantil und in der Gruppe RRMS-C mit dem 75%-Quantil zusammen; N=Probandenanzahl*

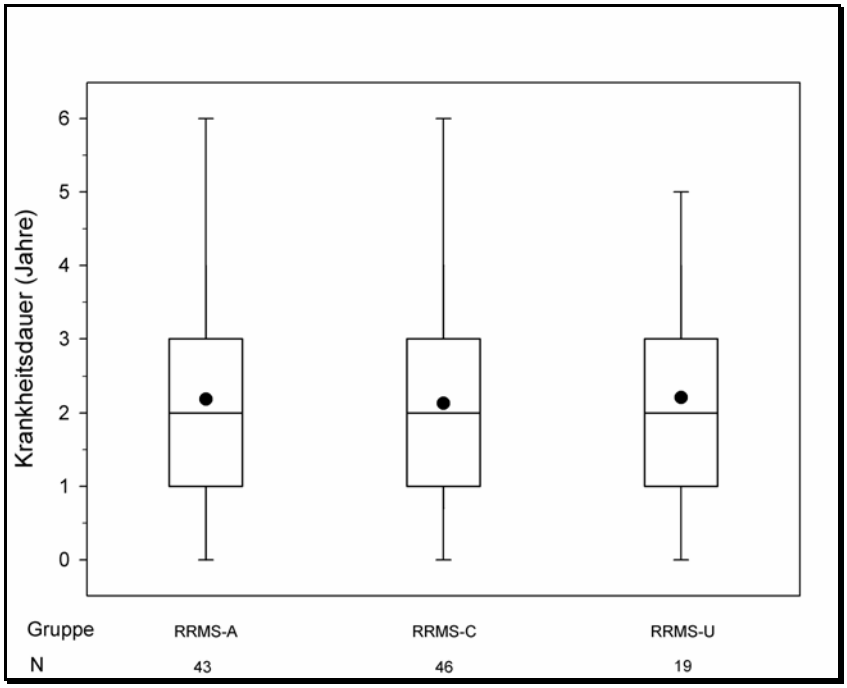


Abbildung 4: *Mittlere Krankheitsdauer von RRMS-A (Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS) mit Avonex® behandelt), RRMS-C (RRMS-Patienten mit Copaxone® behandelt), RRMS-U (unbehandelte RRMS-Patienten); N=Probandenanzahl*

Jeder Proband konnte die Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden, ohne dass ihm daraus jegliche Nachteile entstanden.

Des Weiteren wurden Kriterien festgelegt, nach denen im Einzelfall die Studienteilnahme abgebrochen werden musste:

1. Therapiewechsel bzw. Beginn einer Therapie bei unbehandelten Probanden
2. mangelnde Compliance des Probanden
3. Einhaltung des Prüfplans aus organisatorischen Gründen nicht gewährleistet
4. Kontrastmittelzwischenfall
5. klaustrophobe Reaktion im MRT
6. geistige Überforderung durch den Schwierigkeitsgrad der Tests

Die Tabellen 2 und 3 geben einen Überblick über die Studienabbrecher und deren Gründe.

Tabelle 2: *Anzahl der Studienabbrecher (gruppenbezogen) nach Erhebung der Basisdaten (nach U1) und nach der 12-Monatsuntersuchung (nach U2)*

	Studienabbruch		
Gruppe	**nach U1**	**nach U2**	**total**
Avonex®	1	9	10
Copaxone®	1	8	9
Unbehandelt	4	0	4
Kontrollen	1	0	1
Gesamt	7	17	24

Tabelle 3: *Gründe für Studienabbruch, Probandenanzahl der Untergruppen*

	Gründe für Studienabbruch			
Gruppe	**organisatorisch**	**Compliance**	**Therapieänderung**	**unbekannt**
Avonex®	0	3	5	2
Copaxone®	0	3	3	3
Unbehandelt	1	2	0	1
Kontrollen	1	0	0	0
Total	2	8	8	6

2.3 Untersuchungsablauf

Alle Patienten und Kontrollpersonen wurden an drei Untersuchungszeitpunkten mittels einer differenzierten neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Die Abfolge der einzelnen Testungen erfolgte dabei nach einem einheitlich festgelegten Schema.

Dabei wurden die verschiedenen Einzeluntersuchungen bei allen Versuchsteilnehmern in einer identischen Reihenfolge durchgeführt, um den Einfluss von Ermüdungseffekten auf die Versuchsteilnehmer konstant zu halten.

Standardisierte Testabfolge:

1. Rey-Osterrieth Complex Figure (CFR): unmittelbare Reproduktion
2. CFR: Reproduktion nach 1 min
3. Beck Depressions-Inventar (BDI)
4. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)
5. Ruff Figural Fluency Test (RFFT)
6. CFR: Reproduktion nach 30 min
7. Wechsler Memory Scale, revidiert (WMS-R): Blockspanne rückwärts
8. WMS-R: Zahlenspanne rückwärts
9. Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test (PASAT)
10. EQ-5D

(Pause)

11. Fatigue Severity Scale (FSS)
12. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT): Teil I
13. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP): Untertest „Alertness“
14. TAP: Untertest „Geteilte Aufmerksamkeit“
15. TAP: Untertest „Reaktionswechsel“
16. VLMT: Teil II (Reproduktion und Wiedererkennen nach 30 min)
17. TAP: Untertest „Arbeitsgedächtnis“
18. Farbe-Wort-Interferenz-Test nach Stroop (FWIT)

2.4 Datenprofil und Assessment Parameter

Das Datenprofil beinhaltete drei Untersuchungszeitpunkte. Zunächst erfolgte die Erhebung der Basisdaten (U1), danach die Beobachtung im Longitudinalverlauf zu den Untersuchungszeitpunkten nach 12 Monaten (U2) und nach 24 Monaten (U3). Die U2 diente als Zwischenuntersuchung, um vor der eigentlichen Verlaufsanalyse nach 24 Monaten eine Verlaufsabschätzung durchführen zu können. Im Folgenden werden die Zwischenergebnisse nur deskriptiv dargestellt. Statistische Vergleiche wurden bei der Endanalyse nach 24 Monaten angestellt.
Die Testbatterie beinhaltete die eigentliche neuropsychologische Erfassung einzelner kognitiver Funktionen. Darüber hinaus wurden spezielle Untersuchungen zu den behavioralen Parametern Intelligenz, Depressivität und Fatigue, sowie zur Klinik (EDSS) durchgeführt.

Bei Ermittlung der Basisdaten zu Studienbeginn (U1), wurde eine ausführliche Testbatterie mit insgesamt 20 Subtests und ca. 3,5 Stunden Dauer pro Proband durchlaufen. Nach Auswertung der ersten Ergebnisse wurden einzelne Tests, wie der Visual Verbal Test und der Recurring Figures Test von Kimura, aus der Langzeitbeobachtung der Studie herausgenommen, da ihre Testergebnisse nicht ausreichend zwischen MS-krank und -gesund unterschieden. Die eigentliche Testbatterie der Langzeitstudie beschränkte sich nun auf 15 Tests, die in ihren kognitiven Parametern am auffälligsten zwischen den gesunden und kranken Probanden diskriminierten.

Im Folgenden werden die neuropsychologischen Untersuchungen den kognitiven Teilgebieten zugeordnet, die sie hauptsächlich untersuchen.

2.4.1 Behaviorale Parameter

Kurzfassung des Hamburg-Wechsler Intelligenztest (WIP)

Bei jedem Studienteilnehmer wurde während der ersten Testbatterie zum Studieneinschluss der Intelligenzquotient mit Hilfe des WIP ermittelt.

Diese Kurzfassung des revidierten Hamburg-Wechsler Intelligenztest HAWIE-R (Tewes 1991) erlaubt eine zeitökonomische und dennoch verlässliche Erfassung des aktuellen intelligenten Leistungsniveaus.

Der Test besteht aus den Untertests Allgemeines Wissen (AW), Gemeinsamkeiten finden (GF), Bilder ergänzen (BE) und Mosaik-Test (MT). Er ermöglicht neben der Ermittlung von Subtestleistungen wie verbale Leistungsfunktionen und Abstraktionsvermögen (AW und GF), visuoperzeptive, visuospatiale und visuell-analytische Fähigkeiten (BE und MT) auch die Erhebung eines Gesamt-IQ mit Hilfe der T-Transformation.

Beck Depressions-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein in der psychiatrischen und psychosomatischen Diagnostik weit verbreitetes Instrument (Beck et al. 1961) zur Depressionsdiagnostik. Es handelt sich um einen Fragebogen, welcher der Selbstbeurteilung einer depressiven Symptomatik dient und mit dessen Hilfe die Schwere einer eventuell vorhandenen Depression beurteilt werden kann.

Abgefragt werden sechs der neun DSM IV-Kriteriensymptome einer Major Depression mit insgesamt 21 Aussageblöcken. Die drei Symptome Agitiertheit, Gewichtszunahme und gesteigertes Schlafbedürfnis wurden aufgrund ihrer ungenügenden Differenzierungsmöglichkeit zu gesunden Personen nicht in den Katalog mit aufgenommen.

Die 21 Items erfassen im einzelnen folgende depressive Symptome:

(A) Traurige Stimmung
(B) Pessimismus
(C) Versagen
(D) Unzufriedenheit
(E) Schuldgefühle
(F) Strafbedürfnis
(G) Selbsthass
(H) Selbstanklagen
(I) Selbstmordimpulse
(J) Weinen
(K) Reizbarkeit
(L) Sozialer Rückzug und Isolierung
(M) Entschlussunfähigkeit
(N) Negatives Körperbild
(O) Arbeitsunfähigkeit
(P) Schlafstörungen
(Q) Ermüdbarkeit
(R) Appetitverlust
(S) Gewichtsverlust
(T) Hypochondrie
(U) Libidoverlust

Jeder Block besteht aus vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten, wobei der Proband möglichst eine für ihn zutreffende Zustandsbeschreibung auswählen soll. Es können auch mehrere Aussagen eines Blockes angekreuzt werden. Dabei wird bei der Auswertung die Aussage mit dem höchsten Punktwert berücksichtigt.
Bei der Auswertung von Item S (Gewichtsverlust) ist zu beachten, dass dessen Punktwert nur dann in die Gesamtwertung aufgenommen werden darf, wenn ein Gewichtsverlust nicht absichtlich durch eine Diät herbeigeführt wurde. Dies wird durch eine Zusatzfrage bei (S) eruiert.

Die vier Aussagen sind jeweils in ihrer Gewichtung hinsichtlich Depressivität bepunktet und in aufsteigendem Schweregrad geordnet: 0=nicht vorhanden, 1=leichte Ausprägung, 2=mäßige Ausprägung und 3=starke Ausprägung.
Zur Auswertung des BDI wird der Summenwert aller 21 Aussagen ermittelt.
Ein Wert von unter 11 Punkten gilt als völlig unauffällig und Punktwerte zwischen 11 und 17 können als Hinweis auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptomatik gesehen werden.
Klinisch relevant sind Werte ab 18 Punkten. Hierbei ist von einer höhergradigen depressiven Symptomatik auszugehen.

EQ-5D

Der EQ-5D ist ein Fragebogen, der von der 1987 gegründeten EuroQol-Gruppe der Universität Rotterdam entwickelt wurde.
Er stellt ein generisches Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar und unterliegt der subjektiven Krankheitsbewertung des Patienten.
Anhand von fünf Aussageblöcken mit jeweils drei möglichen den Gesundheitszustand beschreibende Aussagen werden Einschätzungen zur eigenen Lebensqualität erhoben. Der Patient wird aufgefordert, sich für jeweils eine Aussage zu entscheiden, die seinen Zustand am besten beschreibt. Hierbei geht es um die folgenden fünf Aspekte des täglichen Lebens:

1. Beweglichkeit/Mobilität
2. Für-sich-selbst-Sorgen
3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)
4. Schmerzen/Körperliche Beschwerden
5. Angst/Niedergeschlagenheit

Neben der Einzelbewertung der fünf Items ist es auch möglich, die Unterpunkte zu einem Gesamtscore zu summieren, um damit eine aussagekräftigere Bewertung der Lebensqualität zu erhalten (Hinz et al. 2006).
Als weiterer Bestandteil des EQ-5D kommt eine visuelle Analogskala hinzu, ähnlich einem Thermometer, auf der vom Probanden ein Wert zwischen 0 („denkbar

schlechtester Gesundheitszustand“) und 100 („denkbar bester Gesundheitszustand“) für seine aktuelle Lebensqualität zugeordnet werden soll.

Fatigue Severity Scale (FSS)

Fatigue beschreibt eine vorschnelle Ermüdbarkeit oder ein über die Norm hinaus bestehendes Maß an Anstrengung für Tätigkeiten im Verhältnis zu den vorhandenen körperlichen Einschränkungen eines Menschen.

Dieses MS-typische Symptom wurde mit Hilfe der Fatigue Severity Scale erfasst (Krupp et al. 1989).

Diese Skala ist so konzipiert, dass sie mit Hilfe spezifischer Fragen Fatigue von einer depressiven Symptomatik differenzieren kann.

Sie besteht aus neun Aussagesätzen zu Erschöpfungszuständen und fordert vom Probanden eine jeweilige Einschätzung ihrer Ausprägung auf einer Skala von 1-7.

Neben dem Gesamtscore der neun Einzelbewertungen wird der Mittelwert ermittelt, der eine Beurteilung des Fatiguegrades ermöglicht.

Als cut-off-Wert für das Vorliegen von Fatigue wird ein Wert von mindestens 4 Punkten angenommen (Reske et al. 2006).

2.4.2 Exekutive Funktionen

Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Der von Aschenbrenner et al. (2000) veröffentlichte Test dient der Erfassung des divergenten Denkens mit Hilfe von Wortflüssigkeitsaufgaben.

Unterschieden werden dabei eine formallexikalische und eine kategorial-semantische Wortflüssigkeitsleistung.

Dafür werden verschiedene kognitive Basisleistungen vorausgesetzt, wie z.B. die Fähigkeit zur spontanen Produktion, eine gewisse Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie intaktes semantisches und lexikalisches Wissen.

Der RWT wurde mit vier Untertests durchgeführt.

Im ersten Test, zur Prüfung der formallexikalischen Wortflüssigkeit, sollten die Probanden innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen. Im zweiten Test, zur Prüfung der seman-

tischen Wortflüssigkeit, mussten die Worte einer bestimmten Kategorie entsprechen, z.B. „Tiere“.
Der dritte Untertest verlangte vom Probanden einen Wechsel zwischen zwei bestimmten Buchstaben (formallexikalischer Wechsel) und der vierte Test einen Wechsel zwischen zwei vorgegebenen semantischen Kategorien (semantischer Kategorienwechsel). Beide Tests mit Wechselvorgaben stellten eine zusätzliche Anforderung an die kognitive Flexibilität des Untersuchten.
Die Anzahl der korrekten und verschiedenen Wörter, jeweils aufsummiert für die erste Testminute und die Gesamttestzeit von zwei Minuten, ergab den Testwert.
Die Vorgaben der Buchstaben und der bestimmten Kategorien wurden innerhalb der Studie zu den drei Untersuchungszeitpunkten variiert, um den Bekanntheitsgrad des Tests zu reduzieren.

Ruff Figural Fluency Test (RFFT)

Dieser ursprünglich aus den USA stammende Test dient zur Erfassung der nonverbalen Flüssigkeit oder Ideenproduktion und ist im Vergleich zur Erfassung der verbalen Flüssigkeit weniger von sozialen und kulturellen Faktoren beeinflusst (Ruff et al. 1987).
Neben der Kapazität für nonverbales, fluides Denken untersucht der RFFT auch die Fähigkeit zur Divergenz und erfasst besonders sensitiv rechtsfrontale Dysfunktionen.
Die Untersuchung teilte sich in fünf Einzeltests, die jeweils mit einer Minute Bearbeitungszeit belegt sind. Innerhalb dieser Minute hatte der Proband die Aufgabe, von 35 vorgegebenen Kästchen, in denen sich jeweils fünf gleichmäßig angeordnete Punkte befinden, so viele wie möglich mit unterschiedlichen Mustern zu versehen. Dabei mussten die vorhandenen Punkte mit möglichst geraden Linien miteinander verbunden werden. Es sollten mindestens zwei Punkte verbunden werden. Bei zwei der fünf Einzeltests gab es ein Interferenzmuster zwischen den Punkten in Form von Rauten bzw. durchgezogenen Linien.
Die Gesamtzahl der produzierten Unikate sowie die Anzahl der wiederholten Muster waren Grundlage der Auswertung.

Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Der FWIT nach J.R. Stroop (Bäumler 1985) untersucht visuoperzeptive Grundfertigkeiten wie Lesegeschwindigkeit und Benennungsfähigkeit, sowie auch die Interferenzneigung.

Das Testmaterial besteht aus insgesamt neun Tafeln mit den drei verschiedenen Modalitäten Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenzversuch (INT). Für jede Tafel wurde die Zeit gemessen, die der Proband brauchte, um die darauf abgebildeten Items vorzutragen.

Während bei den ersten beiden Modalitäten ein einfaches Vorlesen von Farbwörtern, bzw. Benennen von Farbstrichen verlangt wurde, musste der Proband im Interferenzversuch Farbwörter in ihrer Schriftfarbe benennen, was wegen der dabei auftretenden Inkongruenz ein höheres Maß an Konzentration und die Fähigkeit der Selektivität erforderte.

Nachdem jede Modalität dreimal durchgeführt wurde, wird der Median der Durchführungszeiten erhoben. Erfasst wurden außerdem die Anzahl der falschen Nennungen und die Selbstkorrekturen des Probanden. Beide Werte gingen jedoch nicht in die Auswertung mit ein. In der Auswertung wurden normativ u.a. die regressionsbereinigten Leistungsfaktoren „Nomination“ (NOM; bereinigte Benennungsgeschwindigkeit) und „Selektivität“ (SEL; regressionsbereinigter konzentrativer Widerstand vs. Interferenzneigung) dargestellt.

2.4.3 Arbeitsgedächtnis

Gedächtnisspannen

Zur klinischen Untersuchung des Kurzzeitgedächtnisses dienten zwei Teile der revidierten Fassung des Wechsler-Gedächtnistests (WMS-R) (Härting et al. 2000). Mit Hilfe zweier Gedächtnisspannen, eine mit verbalem und eine mit visuellem Material, wurde die Fähigkeit des Probanden ermittelt, eine Abfolge von Informationen zu speichern und in der vorgegebenen Reihenfolge wiederzugeben.

Beim ersten Test, der „Zahlenspanne rückwärts“, wurde eine Abfolge von Zahlen im Sekundentakt vorgelesen und der Proband sollte unmittelbar danach dieselbe Abfolge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Die Anzahl der hintereinander gereihten Zahlen erhöhte sich mit jeder zweiten vorgelesenen Abfolge und konnte

bis zu 12 Zahlen betragen. Der Test musste beendet werden, wenn beide Sequenzen einer bestimmten Länge nicht richtig erinnert wurden. Der Auswertung respektive Normierung diente die Anzahl der richtig wiedergegebenen Zahlenspannen.

Zur Ermittlung der visuell-räumlichen Behaltensleistung wurde die „Blockspanne rückwärts“ verwendet. Hierbei muss der Proband vom Untersucher angetippte Blöcke, die auf einer Platte fixiert sind, gemäß der vorgegebenen Reihenfolge rückwärts nachtippen. Analog der „Zahlenspanne rückwärts“ erhöht sich auch hier die Anzahl der Blöcke mit jeder zweiten Folge, wobei eine wiederholte falsche Wiedergabe auch hier ein Abbruchkriterium darstellt.

Durch die besondere Anforderung beider Gedächtnisspannen, Items nicht nur richtig zu behalten, sondern auch verarbeitet, d.h. in rückwärtiger Reihenfolge, zu reproduzieren, wird hierbei die Fähigkeit des Probanden untersucht, Informationen gleichzeitig zu behalten und zu bearbeiten. Dies erfordert nicht nur ein gut funktionierendes Gedächtnis, sondern setzt gleichzeitig eine bestimmte Aufmerksamkeitskapazität voraus.

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung -
Subtest „Arbeitsgedächtnis“ (TAP-AG)

Die Verwendung des Arbeitsgedächtnisses erfordert als Bedingung auch einen gewissen Level an Aufmerksamkeit. Deshalb werden Tests zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses auch zur Überprüfung der Aufmerksamkeit eingesetzt.

Nach heutiger Auffassung wird die Funktion des Kurzzeitgedächtnisses nicht mehr als ein unabhängiger Prozess betrachtet. Vielmehr geht man von dem Konzept des „working memory“ (Baddeley 2000) aus, wonach das Arbeitsgedächtnis ein komplexes, flexibles System darstellt, differenzierbar in verschiedene sensorische Komponenten und einer zentralen aufmerksamkeitsgesteuerten Exekutive.

Der Subtest „Arbeitsgedächtnis“ der TAP (Zimmermann und Fimm 1992) verlangt vom Probanden eine ununterbrochene Kontrolle des Informationsflusses.

Die Aufgabe besteht darin, schnellstmöglichst mit Tastendruck zu reagieren, wenn innerhalb einer dicht aufeinanderfolgenden Reihe von Ziffern eine Kongruenz zwischen der aktuellen und der vorletzten Ziffer besteht. Gemessen werden dabei die Reaktionszeiten sowie die Anzahl der richtigen Reaktionen, der falsch positiven Reaktionen und die Anzahl der Auslasser.

2.4.4 Lernen und Gedächtnis (verbale und visuo-spatiale Modalität)

Rey-Osterrieth Complex Figure (CFR)

Die „Complex Figure“ wurde 1941 von Rey entwickelt. Wenig später normierte Osterrieth den Test und führte eine quantitative und qualitative Bewertungsmethode dazu ein (Osterrieth 1944).

Ziel des Tests ist die Prüfung der visuellen unmittelbaren und verzögerten Behaltensleistungen, und der visuomotorischen Fertigkeiten.

Der Proband bekam bei dem Test die Aufgabe, eine komplexe zweidimensionale Figur nach einer Vorlage freihändig auf ein weißes Blatt Papier zu kopieren. Dabei sollte er möglichst genau arbeiten, auf Details achten und die Proportionen der Figur wahren.

Die Zeitdauer spielte bei der Durchführung keine Rolle. Der Proband entschied selbst, wann er die Figur zufriedenstellend abgezeichnet hat. Dann erst wurden Kopie und Vorlage entzogen. Nach einer kurzen Pause von ca. einer Minute wurde der Proband gebeten, die „Rey-Osterrieth-Figure“ nochmals aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Wichtig dabei ist, dass der Proband während dem Kopieren zuvor nicht über die zweite Wiedergabe informiert wurde.

Im Rahmen unserer Testbatterie erfolgte nach 30-40 Minuten eine erneute Testung der Erinnerungsleistung mit der „Complex Figure“.

Die Auswertung erfolgte, indem 18 Einzelkomponenten der Figur hinsichtlich ihres Vorhandenseins und ihrer Richtigkeit bewertet wurden. Für jede korrekt gezeichnete Komponente, die sich zusätzlich am richtigen Platz befand, wurden zwei Punkte vergeben, so dass maximal 36 Punkte erreicht werden konnten. Bei falscher Positionierung und/oder verzerrter Darstellung der Komponenten wurden entsprechend Punkte abgezogen.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Mit dem VLMT (Helmstaedter et al. 2001) wurde eine spezifische Dimension des Gedächtnisses, das verbale deklarative episodische Gedächtnis erfasst.

Der VLMT ist eine standardisierte deutschsprachige, validierte und normierte Version des bekannten Auditory Verbal Learning Tests (AVLT) der von Rey (1941) entwickelt und später für den Gebrauch im englischen Sprachraum adaptiert wurde.

Er erfasst mehrere Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses wie die Summe der Behaltensleistung über insgesamt fünf Durchgänge, die Lernleistung des Probanden, die Abrufleistung der Items nach einer bestimmten Zeit und die Wiedererkennungsleistung.

Aufgebaut ist der VLMT aus einer Wortliste mit 15 verschiedenen, semantisch ungleichen Substantiven, die insgesamt fünfmal vorgelesen wurden. Der Proband hatte die Aufgabe, sich diese Wörter gut einzuprägen und nach jedem erneuten Vorlesen wiederzugeben. Dabei ist es in der Regel so, dass bei jeder erneuten Darbietung mehr Wörter reproduziert werden können, bis schließlich die gesamte Liste auswendig gelernt wurde. Die Reihenfolge der Wörter ist dabei nicht von Bedeutung.
Nach dem fünften Durchgang wurde nun eine weitere Liste mit 15 verschiedenen Items vorgelesen, die sogenannte Interferenzliste. Auch diese Begriffe sollten sofort im Anschluss wiedergegeben werden. Hierbei kommt es gelegentlich zu Interferenzen, d.h. es werden fälschlicherweise auch Wörter aus der ersten Liste genannt. Diese Interferenzfehler fließen in die anschließende Bewertung genauso mit ein, wie Falschnennungen von Wörtern die listenfremd sind oder Perseverationen (Mehrfachnennungen derselben Wörter eines Lerndurchgangs).
Nach dem einmaligen Lernen und Wiedergeben der Interferenzliste wurde nun die Abrufleistung bezüglich der ersten Liste getestet ohne diese erneut darzubieten.
Nach einer zeitlichen Verzögerung von ungefähr 30 Minuten, die für die Durchführung der verbal unabhängigen TAP-Testungen genutzt wurde, schloss sich ein wiederholter Abruf der ersten Lernliste an.
Im Anschluss daran bekam der Proband die Aufgabe, von 50 vorgelesenen Wörtern diejenigen zu erkennen, die Bestandteil der ersten Lernliste sind. Die Anzahl der richtig erkannten Wörter ging in die Bewertung als Wiedererkennungsleistung ein und wurde mit den falsch positiv genannten Items verrechnet.
Weitere Werte, die in die Auswertung des VLMT eingingen, waren die Gesamtlernleistung (Summe der richtig wiedergegebenen Wörter der fünf ersten Durchgänge), die erste Abrufleistung der Lernliste und der Interferenzliste, die Abrufleistung der ersten Lernliste nach Interferenz und nach zeitlicher Verzögerung und der Verlust von Items der ersten Liste nach Interferenz und nach dem Zeitintervall.

2.4.5 Aufmerksamkeit

Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test (PASAT)

Diese ursprünglich 1977 entwickelte Untersuchung dient der Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, wobei die selektive Aufmerksamkeitsleistung und das Arbeitsgedächtnis mit einfließen (Gronwall 1977).

Dabei wurden 60 randomisierte Ziffern zwischen eins und neun in kurzer Folge akustisch dargeboten. Der Proband hatte die Aufgabe, jeweils zwei hintereinander folgende Ziffern zu addieren und das Ergebnis zu nennen. Dabei durfte keine Pause entstehen. Jede Zahl musste sofort mit der darauf folgenden verrechnet werden. Beispiel dargebotener Ziffern: 2-5-4-8-3-2, Antworten: 7-9-12-11-5. Als Resultat der Durchführung wurde die Anzahl der richtigen Ergebnisse benannt.

Der PASAT verknüpft zwei mentale Operationen in einer Aufgabe. Es muss eine Zahlenreihe akustisch verfolgt und gleichzeitig eine Rechenoperation durchgeführt werden.

Die Geschwindigkeit, in der die einzelnen Zahlen genannt wurden, war gleich bleibend konstant. Ein vor dem eigentlichen Test durchgeführter Übungsdurchgang ermöglichte es dem Probanden, sich mit dem Vorgehen vertraut zu machen.

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Subtest „Alertness“ (TAP-AL)

Um die verschiedenen Aspekte der Aufmerksamkeit zu untersuchen, wurde die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung eingesetzt (Zimmermann und Fimm 1992).

In der neuropsychologischen Diagnostik hat es sich bewährt, die spezifischen Teilleistungen der Aufmerksamkeit getrennt zu untersuchen. Dabei muss beachtet werden, dass mit keinem Test ausschließlich eine bestimmte Aufmerksamkeitsfunktion erfasst werden kann und Defizite oft assoziiert auftreten.

Die Autoren der computergestützten TAP wählten Verfahren mit geringer Komplexität in Form von Reaktionsparadigmen, in denen selektiv auf einfach zu unterscheidende Reize mittels simplen Tastendrucks zu reagieren ist. Dadurch wurde eine von motorischen und sensorischen Defiziten möglichst unbeeinflusste Aufmerksamkeitsprüfung gewährleistet.

Der Untertest „Alertness“ erfasst die Reaktionszeit auf einen einzelnen visuellen Reiz und untersucht sowohl die einfache tonische Alertness als auch die mit höherem Aufmerksamkeitsniveau belegte phasische Alertness.

Zur Erfassung des allgemeinen Wachheitsgrades (tonische Alertness) wurde die einfache Reaktionszeit des Probanden auf ein plötzlich auf schwarzem Bildschirm erscheinendes Kreuz gemessen.

Ausgehend von der tonischen Alertness wurde die Fähigkeit zur Anhebung der Reaktionsbereitschaft in Erwartung eines relevanten Reizes (phasische Alertness) bestimmt. Die Aufgabe bestand hier wiederum aus der schnellen Reaktion auf ein Kreuz, nur dass dabei der Proband durch ein kurz davor erscheinendes akustisches Warnsignal vorgewarnt wurde.

Unterschiedliche Längen und zufällige Verteilungen der Intervalle zwischen Warnton und Kreuz verhinderten die Entwicklung eines Gewöhnungseffekts.

Die gesamte Untersuchung wurde nach dem ABBA-Schema durchgeführt (A = Reaktion ohne Warnton; B = Reaktion mit Warnton), wobei je Durchgang 20 Reize präsentiert wurden.

Die phasische Alertness berechnete sich aus der Differenz der mittleren Reaktionszeiten zwischen Versuchsdurchgängen mit Warnton und Versuchsdurchgängen ohne Warnton.

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung -
Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ (TAP-GA)

Eine für den Alltag bedeutsame Aufmerksamkeitsleistung ist die Fähigkeit, parallel auftretende Reize zu verarbeiten.

Der Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ der TAP untersucht diese Fähigkeit der parallelen Informationsverarbeitung mit der Darbietung zweier sensorisch voneinander unabhängigen Reize.

Der Proband bekam die Aufgabe während des Tests auf ein relevantes akustisches und optisches Signal zu achten und mit schnellem Tastendruck darauf zu reagieren. Das Auftreten zwei gleicher, aufeinander folgender, Töne aus der willkürlich wechselnden Abfolge eines hohen und eines tiefen Tones stellte den akustischen Reiz dar, wohingegen der visuelle Reiz darin bestand, dass unter regelmäßig angeordneten Punkten ab und an vier kleine Kreuze ein Quadrat bildeten.

Während die Anordnung der Punkte, bzw. Kreuze einhundert mal ihre Position änderte, wurden 200 Töne dargeboten.
Erfasst wurden die Reaktionszeiten der korrekten Reaktionen, sowie die Anzahl falsch positiver Reaktionen und der Auslasser, wobei zwischen Reaktionen auf Quadrate oder Töne differenziert werden konnte.

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung -
Subtest „Reaktionswechsel“ (TAP-RW)

Hierbei hatte der Proband die Aufgabe, mit zwei verschiedenen Tasten auf zwei sich abwechselnde Schlüsselreize zu reagieren. Dies erforderte die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit flexibel auf unterschiedliche schnell wechselnde Reize zu fokussieren.
Ein Monitorbild bestand immer aus einem beliebigen Buchstaben und einer beliebigen Ziffer, die beide nebeneinander mit gleichem Abstand zur Bildmitte angeordnet waren. Mit jedem Bildwechsel wechselte auch der Schlüsselreiz, d.h. musste der Proband beim ersten Bild auf die Stellung des Buchstabens mit Drücken der entsprechenden Taste (z.B. Buchstabe rechts –rechte Taste) reagieren, musste beim nächsten Bild die Stellung der Ziffer beachtet und mit entsprechendem Tastendruck reagiert werden (z.B. Ziffer links – linke Taste; oder Ziffer rechts – rechte Taste). Den Versuchsteilnehmern wurden insgesamt 100 Reizpaare präsentiert. Dabei konnten Buchstabe und Ziffer sowohl rechts als auch links von der Bildschirmmitte erscheinen und erforderten somit ein ständig neues Fokussieren auf den aktuellen Zielreiz. Erfasst wurden dabei die Reaktionszeiten und Fehlreaktionen.

2.5 Klinische Untersuchungen

Alle MS-Patienten wurden im Zusammenhang mit der neuropsychologischen Diagnostik zu allen drei Untersuchungszeitpunkten auch klinisch untersucht.
Dies beinhaltete neben einer eingehenden Anamnese bezüglich der aktuellen Krankheitssymptomatik und der vorausgegangenen Schubfrequenz, auch die Erhebung des klinisch-neurologischen Status.

Die klinischen Befunde wurden zusätzlich mittels eines Ambulation Indexes (Einordung der Mobilität auf einer Skala von 1 bis 10) und eines Auswertungsbogens zum Funktionellen Status (FS) numerisch erfasst und dadurch statistisch auswertbar gemacht. Der Funktionelle Status besteht aus den folgenden, einzeln in ihrer Beeinträchtigung bewerteten, Unterbereichen: Pyramidenbahn, Koordination, Hirnstamm, Sensibilität, Blase/Darm, Visus, rechte Hand, linke Hand.
Die Unterpunkte des FS wurden zu einem Gesamtscore addiert.
Schließlich wurde jeder Patient hinsichtlich seines Behinderungsgrades auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) eingeordnet (Kurtzke et al. 1983) (80).

Zur Beurteilung des medikamentösen Therapieverlaufs der einzelnen Patienten wurde die CGI-Skala (Gobal Clinical Impression) verwendet.
Sie besteht aus den drei Items: Schweregrad der Krankheit, therapeutische Wirksamkeit seit Beginn der Behandlung und Nebenwirkungsprofil.
Die drei Items wurden vom Untersucher einzeln bewertet und verhalfen zu einem klinischen Gesamteindruck einer Therapie und einer Nutzen-Risiko-Bewertung.

Als apparative Untersuchung ergänzte die Messung der visuell evozierten Potentiale (VEP) die Untersuchung des neurologischen Status.
Zur Bestätigung der Diagnose MS wurde der Liquorbefund herangezogen.

2.6 MRT-Untersuchung

Bei Studieneinschluss (MRT1) und zum Abschluss der Studie (MRT2) wurde bei jedem an MS erkrankten Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt.
Die Bildgebung erfolgte nach einheitlich vorgegebenen Richtlinien in spezialisierten radiologischen Praxen, die den jeweiligen Untersuchungszentren vor Ort zugeordnet waren.
Die MRT-Sequenzen wurden dann gesammelt und zentral in Ulm doppelblind ausgewertet.

Folgende MRT-Parameter wurden als kategoriale Werte erhoben:

1. Semiquantitative Abschätzung des T2- gewichteten Läsionsvolumens (Kategorien: 0= keine Läsion, bis 5= großflächige ausgeprägte Konfluenz)
2. Verteilungsmuster der T2-gewichteten Läsionen:
    a) supratentoriell betont (diffus oder lokal)
    b) infratentoriell betont (diffus oder lokal)
3. semiquantitative Abschätzung des relativen T1-gewichteten Läsionsvolumens, sog. „black holes“ (Kategorien: 0= keine Läsionen, bis 3= T1-Läsionen >50% der T2-Läsionen)
4. Zahl der Kontrastmittel aufnehmenden Herde (Kategorien: 0= keine, bis 3= mehr als 10 Herde)
5. Atrophieeinschätzung subjektiv (Kategorien: keine, leichte oder deutliche Atrophie)
6. Cella media- Index (Abweichungen vom Normwert 4,1 unterteilt in vier Kategorien)
7. Semiquantitative Auswertung der Balkenatrophie (Kategorien: normal, mäßiggradige oder deutliche Kaliberreduktion)

Zusätzlich wurden zum Studienabschluss Vergleichsparameter zwischen den beiden MRT-Untersuchungszeitpunkten (MRT1 : MRT2) erhoben:

8. Vergleich des T2-gewichteten Läsionsvolumens (Anzahl der neuen oder größenprogredienten Herde)
9. Vergleich des T1-gewichteten Läsionsvolumens (Anzahl der neuen oder größenprogredienten Herde)
10. Vergleich der Kontrastmittel aufnehmenden Herde (Anzahl der neuen oder größenprogredienten Herde)
11. Vergleich der Atrophie (Kategorien: unverändert, gering oder eindeutige Zunahme)

2.7 Statistische Analyse

Alle Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware SAS (Version 9,2) durchgeführt.

Bei der Analyse der Datenstruktur der Variablenliste konnten Variablen mit stetiger Ausprägung (z.B. Prozenträngе der neuropsychologischen Untersuchungen), quasi-stetiger Ausprägung (z.B. EDSS) und kategorialer Ausprägung (z.B. MRT-Parameter) identifiziert werden. Für stetige und quasi-stetige Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimale und maximale Ausprägung, sowie 25%- und 75%- Quantile bestimmt. Kategoriale Variablen mit Ordnungsstruktur (ordinal) wurden nach den prozentualen Häufigkeiten ihrer jeweiligen Ausprägung dargestellt. Sodann erfolgte eine systematische Betrachtung jedes einzelnen Parameters bezüglich der vier Vergleichsgruppen: Gesamtgruppe der Patienten (Avonex® + Copaxone® + Unbehandelt, ACU), Kontrollgruppe (K), Behandlungsgruppe (Avonex® + Copaxone®, AC) und Gruppe der unbehandelten Patienten (U). Für ausgewählte Parameter wurden graphische Darstellungen im Zeitverlauf in Form von Box- und Whiskerdiagrammen (Minimum, Quartile, Maximum, Mittelwert als Punkt) angefertigt.

In die statistische Analyse gruppenbezogener Unterschiede gingen drei Betrachtungsebenen ein: (1) Gesamtgruppe aller MS-Patienten (ACU) vs. Kontrollgruppe (K), (2) MS Behandlungsgruppe (AC) vs. Gruppe der unbehandelten Patienten (U), (3) Avonex®- vs. Copaxone®-behandelte Patienten. Die Analyse erfolgte jeweils zu den drei Datenerhebungszeitpunkten (U1, U2, U3). Zusätzlich wurde für jeden Parameter ein Verlaufsmaß (D31) in Form der Ausprägungsdifferenz U3 minus Baseline (U1) bestimmt. Eine Varianzanalyse (ANOVA) wurde durchgeführt, sofern es sich um stetige Variablen handelte. Voraussetzungen der ANOVA sind die Normalverteilung in der Grundgesamtheit und Varianzhomogenität in den untersuchten Gruppen. Die Varianzanalyse erwies sich jedoch gegen die Verletzung dieser Annahmen als hinreichend robust. Abweichungen von der Normalverteilung konnten vernachlässigt werden. Da sich bei ordinal-skalierten Daten die Darstellung des Median besser eignete als die Angabe von Mittelwerten, wurde anstelle der ANOVA der nicht-parametrische Kruskall-Wallis-Test durchgeführt.

Zur Analyse des potentiellen Einflusses behavioraler und klinischer Parameter (Depressivität, Fatigue, Intelligenz und Krankheitsgrad) auf die neuropsychologischen Variablen, wurden multiple lineare Regressionsmodelle gerechnet. Neben den potentiellen behavioralen Einflussvariablen, die als stetige Variablen in das Modell eingingen, wurde zusätzlich der Gruppenvergleich ACU vs. K in die Untersuchungen einbezogen. Alle klinischen Parameter gingen mit ihrem Baseline-Wert (U1) und der Veränderung D31 in die Modellberechnung ein. Ergänzt wurde das Modell um die Wechselwirkungen zwischen den BDI-Variablen (U1, D31) und der Gruppenvariablen, die aus inhaltlicher Sicht als relevant erachtet wurden.

Die Analyse der MRT-Parameter erfolgte einerseits durch die deskriptive Gegenüberstellung von Basisdaten (U1) und 24-Monatswerten (U3) der Vergleichsgruppen. Darüber hinaus wurde der Anteil der veränderten und unveränderten Werte mit 95%-Konfidenzintervallen und mit Hilfe von Kontingenztafeln dargestellt. Des Weiteren wurde mit Hilfe eines multiplen linearen Regressionsmodells potentielle Einflüsse von MRT-Progressionsparametern auf alle vorhandenen neuropsychologischen Testvariablen untersucht. In das Modell fanden die kategorialen Einflussvariablen MRTprogT2, MRTprogKM und MRTprogA (Progressionsparameter von T2-Läsionsvolumen, kontrastmittelanreichernde Herde und Atrophiegrad) Eingang. Abschließend erfolgte eine Subgruppenanalyse neuropsychologischer Leistungen der Gruppen Ci 0 (MS-Patienten ohne cingulär lokalisierte T2-Läsionen) und Ci 1 (MS-Patienten mit cingulär lokalisierten T2-Läsionen) durch einen ANOVA-basierten statistischen Vergleich.

Zur Quantifizierung kognitiver Leistungsveränderungen im Beobachtungszeitraum, erfolgte zum einen die graphische Aufarbeitung von Verlaufsdifferenzen (D31), zum anderen wurden statistische Gruppenvergleiche hinsichtlich neuropsychologischer Variablen mit Verbesserungen im Verlauf durchgeführt.

Um zu untersuchen, ob die Vielzahl der psychologischen Tests ohne wesentlichen Informationsverlust auf eine deutlich kleinere Testbatterie beschränkt werden kann, wurde eine explorative Faktorenanalyse (FA) durchgeführt.
Die Faktorenanalyse wurde im ersten Schritt für insgesamt 53 neuropsychologische Parameter (U3-Wert) gerechnet. Aufgrund eines Gesamt-MSA-Wertes <0,08

(MSA=measure of sampling adequacy; MSA ≥0,8 in der Literatur empfohlen) und variablenspezifischen MSA-Werten zwischen 0,30 und 0,88, wurde die Anzahl der Parameter reduziert. Variablen mit einem MSA-Wert <0,6 wurden aus der Analyse ausgeschlossen (ab 0,6 gilt ein MSA-Wert als mittelmäßig). Mit den verbliebenen 34 Variablen wurde eine weitere FA durchgeführt, die einen Gesamt-MSA-Wert von 0,805 erreichte. Die Anzahl der Faktoren wurden gemäß Kaiser-Kriterium bestimmt (Zahl der relevanten Faktoren gleich Anzahl Faktoren mit Eigenwerten >1). Als Rotationsmethode kam die Varimax-Methode zum Einsatz (zusätzlich wurde die Quartimax-Methode geprüft, die ergab jedoch keine besser interpretierbaren Ergebnisse).

Alle statistischen Tests sind hypothesengenerierender Natur und wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau (alpha=5%) gerechnet.

Die Anzahl, der in die einzelnen statistischen Analysen einfließenden Patienten und Kontrollpersonen, variierte zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten gemäß der sich durch Wegfall von Studienabbrechern (drop out) veränderten Probandenzahlen. Vergleiche Tabelle 2 und 3: Studienabbrecher.

Da sich diese Studie nicht zum Ziel gesetzt hatte, die von den Untersuchungsteilnehmern erreichten Testleistungen mit vorhandenen, testspezifischen Normdaten zu vergleichen und damit die individuellen Leistungen der Probanden zu ermitteln, wurden erreichte Prozentränge oder Punktwerte nicht qualitativ bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Statistischer Vergleich der MS-Patientengruppe (ACU) mit der Kontrollgruppe (K)

3.1.1 Behaviorale Parameter

Bei Betrachtung der globalen Intelligenz, gemessen mit Hilfe des **WIP** (Kurzform des Wechsler Intelligenztests HAWI-E), erreichte die Gesamtgruppe der Patienten (ACU) im Mittel (±SD) 110,6 ± 13,5 und die Kontrollen 113,7 ±14,4. Damit waren die MS-Patienten durchschnittlich nur um 3,1 Punkte schlechter als die gesunden Kontrollen (K), was sich nicht als statistisch relevant erwies.

Tabelle 4: *Behaviorale Parameter (Gruppenvergleich ACU vs. K)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
WIP	110,6 (13,5)	113,7 (14,4)					n.s.		
BDI	8,7 (6,5)	5,3 (6,6)	8,5 (7,7)	3,9 (5,3)	9,0 (8,3)	3,2 (4,0)	0,02	<0,001	n.s.
EQ-5D VAS	76,3 (16,7)	82,8 (17,8)	76,1 (19,1)	87,0 (11,7)	75,0 (19,0)	88,7 (11,7)	n.s.	<0,001	0,02
EQ-5D Score	6,6 (1,5)	5,8 (1,1)	6,7 (1,5)	5,7 (0,9)	6,6 (1,5)	5,6 (0,9)	0,01	0,001	n.s.
FSS	4,0 (1,7)	3,2 (1,4)	4,2 (1,7)	2,5 (1,1)	4,2 (1,9)	2,3 (1,1)	0,01	<0,001	0,002

ACU: Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte); **K**: Kontrollgruppe; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1**: Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **n.s.:** nicht signifikant; **p**: Signifikanzniveau; **WIP**: Intelligenzquotient des WIP (reduzierter Wechsler-Intelligenztest); **BDI**: Beck Depressions-Inventar; **EQ-5D VAS**: visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D (EuroQol-Fragebogen zur Lebensqualität); **EQ-5D Score**: Summenscore des EQ-5D; **FSS**: Fatigue- Severity- Scale (Punktwert)

Im Depressionsscore, gemessen anhand des **BDI** (Beck Depressions-Inventar), lag die Patientengruppe ACU zu Studienbeginn (U1) mit 8,7 Punkten (±6,5) um 3,4 Punkte über dem der Kontrollgruppe (5,3 ± 6,6), allerdings erstere immer noch deutlich unterhalb der als Grenzbereich zur manifesten Depression definierten Schwelle von 11 Punkten. Der Gruppenvergleich bei U1 zeigte, dass dieser Unterschied zwischen ACU und Kontrollen statistisch relevant war (p=0,02).

Im Gruppenvergleich nach 24 Monaten (U3) erwies sich der BDI-Score erneut in der Patientengruppe als signifikant höher als bei den Kontrollen (p<0,001).

Bei longitudinaler Betrachtung zeigte sich für die Gesamtgruppe der Patienten als auch der Kontrollen ein relativ stabiler Verlauf. Die Verlaufsstatistik (D31) bestätigte, dass sich der BDI-Score nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe entwickelte. Zur gruppenspezifischen Entwicklung des BDI-Scores (ACU vs. K) siehe auch Tabelle 4 und Abbildung 5.

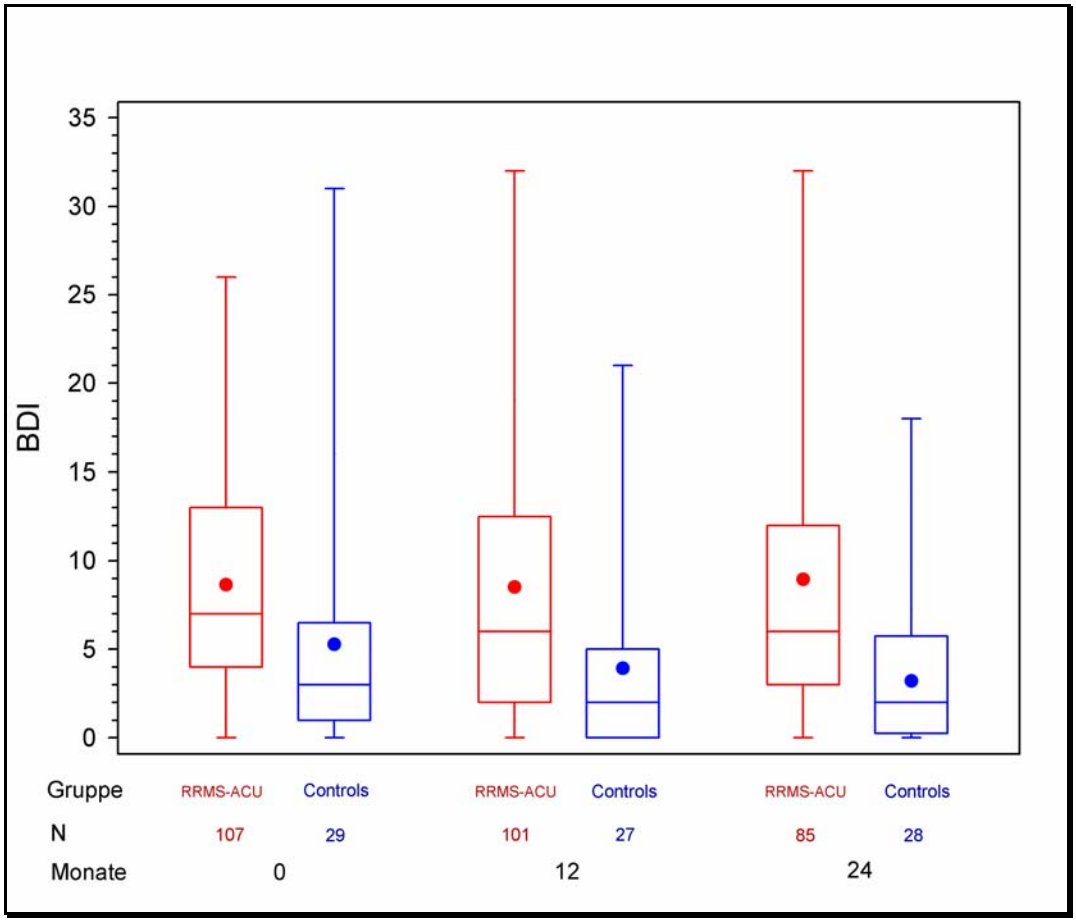


Abbildung 5: *BDI-Score (Beck-Depressions-Inventar) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, RRMS-ACU vs. Controls (Gesamtgruppe Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose vs. Kontrollen); N=Probandenzahl*

Im **EQ-5D,** der die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Basis einer visuellen Analogskala (VAS) bestimmt, zeigte sich, dass die MS-Patienten ihre Lebensqualität zu allen Untersuchungszeitpunkten naturgemäß geringer einschätzten als die Kontrollen (siehe Abbildung 6). Zu Studienbeginn (U1) war der Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant. Nach 24 Monaten (U3) zeigte sich der Unterschied deutlich ausgeprägter und war statistisch hochsignifikant (p<0,001).
Bei longitudinaler Betrachtung des EQ-5D (VAS) zeigte sich eine leichte Verschlechterung bei den Patienten und eine Verbesserung bei den Kontrollen.
Die Verlaufsstatistik (D31) enthüllte, dass dieser Gruppenunterschied in der Entwicklung des EQ-5D für den Zeitraum U1 bis U3 zuungunsten der Patienten statistisch relevant war (p=0,02). Siehe auch Tabelle 4 und Abbildung 6.

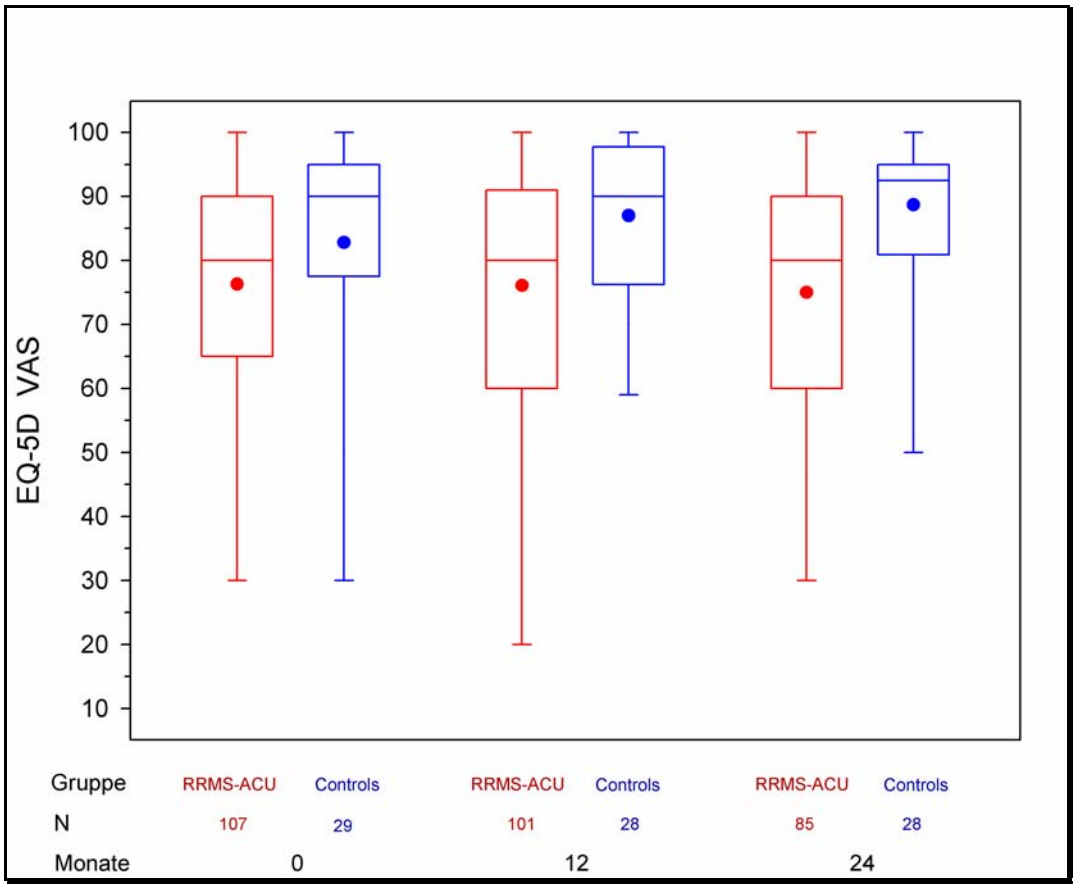


Abbildung 6: *EQ-5D VAS (EuroQol-Fragebogen zur Lebensqualität: visuelle Analogskala) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, RRMS-ACU vs. Controls (Gesamtgruppe Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose vs. Kontrollen); N=Probandenzahl*

Im Summenscore des EQ-5D-Fragebogens (**EQ-5D Score**) hatte die Gruppe der MS-Patienten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten einen höheren Wert. Das heißt ihr wurde eine geringere Lebensqualität zugemessen, als die Kontrollgruppe. Diese Gruppenunterschiede zeigten sich statistisch signifikant (U1: p=0,01; U3: p=0,001).
Im Longitudinalverlauf blieb der Score in beiden Vergleichsgruppen weitgehend stabil. Die Verlaufsstatistik (D31) erbrachte keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Siehe auch Tabelle 4.

Im Bereich der Fatigue, die anhand der **FSS** (Fatigue- Severity- Scale) bestimmt wurde, zeigten sich sowohl zu Studienbeginn (U1; p=0,01) als auch zu Studienabschluss (U3; p<0,001) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Siehe Abbildung 7.

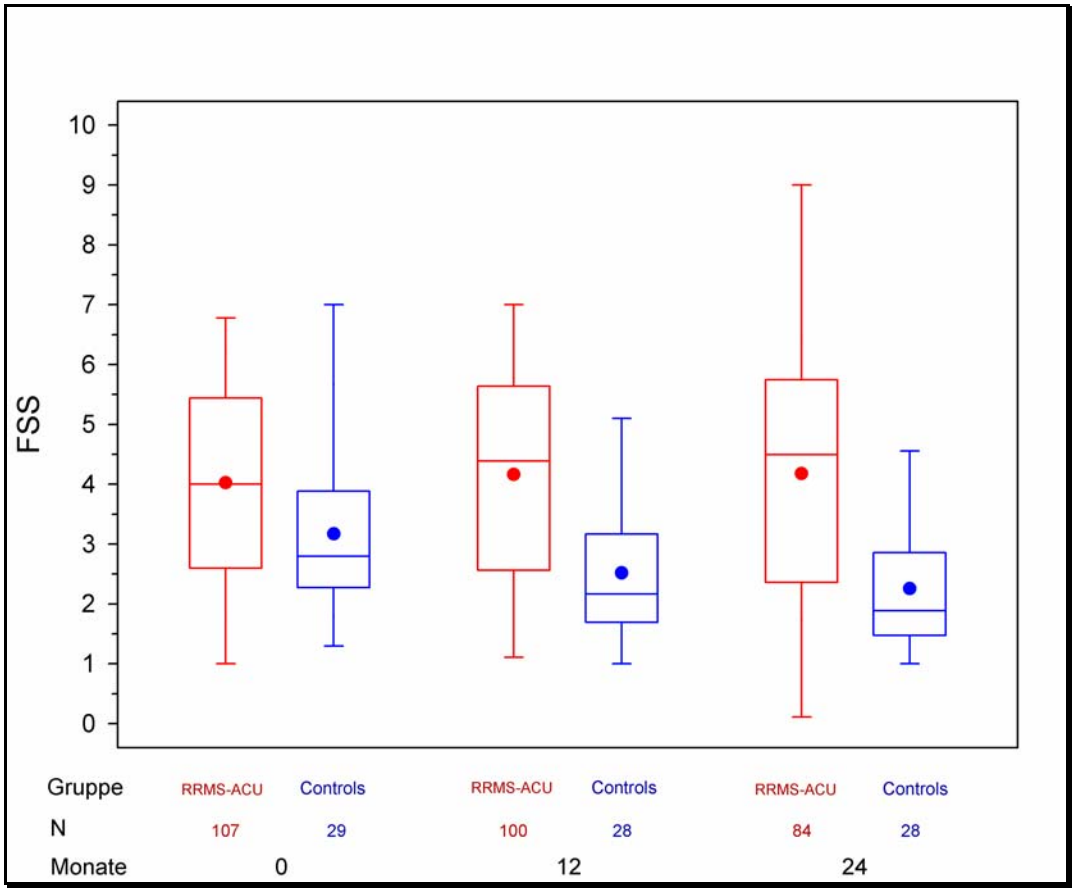


***Abbildung 7**: FSS (Fatigue-Severity-Scale: Summenscore) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten; RRMS-ACU vs. Controls (Gesamtgruppe Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose vs. Kontrollen); N=Probandenzahl*

Der FSS-Summenscore lag bei den Patienten (ACU) zu allen Untersuchungszeitpunkten oberhalb des Schwellenwertes für Fatigue (≥ 4), während er bei der Kontrollgruppe jeweils unterhalb der Schwelle zu einer manifesten Fatigue lag.
Bei longitudinaler Betrachtung der FSS blieben die Werte der Patientengruppe im niedrigpathologischen Bereich zu allen drei Untersuchungszeitpunkten relativ konstant, wohingegen die Werte der Kontrollgruppe kontinuierlich abnahmen.
Die statistische Verlaufsanalyse (D31) ergab einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zuungunsten der MS-Patienten (p=0,002). Siehe auch Tabelle 4 und Abbildung 7

3.1.2 Exekutive Funktionen

Im Bereich der verbalen Fluency, die mit Hilfe des **RWT** (Regensburger Wortflüssigkeitstest) untersucht wurde, schnitt die Patientengruppe fast durchgehend schlechter ab als die Kontrollgruppe. In den Parametern „formal-lexikalische Wortflüssigkeit“, „semantische Wortflüssigkeit“ und „formal-lexikalischer Kategorienwechsel“ zeigten sich jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede zwischen ACU und Kontrollen. Signifikante Unterschiede zwischen ACU und Kontrollen traten jedoch bei der Aufgabe des semantischen Kategorienwechsels (RWT-SKW) zum Studienbeginn (U1) auf, wobei die MS-Patienten (ACU) deutlich schlechtere Ergebnisse aufwiesen (p=0,01). Dieser Unterschied fand sich jedoch zu den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3 nicht mehr.
Über die Zeit betrachtet, zeigten sowohl die Patienten als auch die Kontrollen im wesentlichen eine Verbesserung in allen vier Aufgabenbereichen. Dabei lag die Gruppe der Patienten mit ihren Ergebnissen im Mittel unter der Kontrollgruppe. In Tabelle 5 sind die detaillierten Ergebnisse aufgeführt. Die statistische Verlaufsanalyse ergab zwischen den beiden Vergleichsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: *Exekutive Funktionen (Gruppenvergleich ACU vs. K)*

Test	U1		U2		U3		p		
	ACU MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
RWT-FLW	31,1 (25,0)	36,4 (26,8)	34,1 (28,0)	42,5 (29,3)	41,5 (29,0)	45,7 (27,3)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-FLKW	28,0 (25,1)	32,9 (26,8)	30,8 (25,9)	35,9 (23,5)	37,6 (29,89	44,4 (25,8)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-SW	28,3 (24,7)	35,1 (26,5)	36,4 (26,9)	51,7 (31,9)	39,5 (29,4)	37,8 (32,8)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-SKW	41,1 (28,4)	55,8 (26,5)	39,3 (27,6)	44,8 (22,8)	46,8 (28,5)	56,5 (26,4)	0,01	n.s.	n.s.
RFFT-tud	52,9 (22,3)	44,6 (22,5)	53,2 (26,6)	64,0 (23,4)	62,4 (26,5)	69,5 (20,8)	n.s.	n.s.	n.s.
RFFT-er	38,7 (27,3)	41,7 (31,6)	33,5 (25,1)	35,3 (24,9)	33,3 (23,8)	32,6 (25,0)	n.s.	n.s.	n.s.
FWIT-FWL	55,5 (8,2)	58,8 (8,6)	55,5 (8,1)	60,5 (13,1)	56,2 (8,3)	63,3 (8,3)	n.s.	<0,001	0,002
FWIT-FSB	56,8 (9,1)	57,3 (10,1)	57,7 (9,2)	62,5 (10,0)	58,4 (9,8)	62,4 (10,2)	n.s.	n.s.	0,002
FWIT-INT	56,3 (7,3)	58,5 (9,6)	58,0 (7,8)	61,9 (9,1)	58,8 (8,3)	62,3 (8,6)	n.s.	n.s.	n.s.

ACU: Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte); **K**: Kontrollgruppe; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **RWT-FLW**: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) Formallexikalische Wortflüssigkeit (Prozentrang); **RWT-FLKW**: RWT Formallexikalischer Kategorienwechsel (Prozentrang); **RWT-SW**: RWT Semantische Wortflüssigkeit (Prozentrang); **RWT-SKW**: RWT Semantischer Kategorienwechsel (Prozentrang); **RFFT-tud**: Ruff Figural Fluency Test (RFFT) total unique designs (normalized percentiles); **RFFT-er**: RFFT error ratio (normalized percentiles); **FWIT-FWL**: Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) Farbwörterlesen (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm); **FWIT-FSB**: FWIT Farbstrichebenennen (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm); **FWIT-INT**: FWIT Interferenzversuch (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm)

Im Bereich der non-verbalen Fluency, die mittels des **RFFT** (Ruff Figural Fluency Test) erfasst wurde, hatte die Gruppe der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt U1 zunächst mehr „total unique designs“ (RFFT-tud) als die Kontrollen. Zu den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3 zeigte jedoch die Gruppe der Kontrollen bessere Ergebnisse. Betrachtet man den Parameter „error ratio“ (RFFT-er) schnitt die Kontrollgruppe zu U1 und U2 besser ab. Die MS-Patienten hatten zu U3 einen

etwas besseren Wert. Alle Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Im Longitudinalverlauf verbesserten sich die Kontrollen mit der Anzahl der „total unique designs“ gravierend. Die Patienten verbesserten sich in geringerem Ausmaß. Dagegen zeigte die „error ratio“ im Verlauf in beiden Gruppen eine Verschlechterung. Die statistische Verlaufsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Im Bereich der Interferenzverarbeitung, die mit Hilfe des **FWIT** (Farbe-Wort Interferenztest) erfasst wurde, lagen die Werte der Patienten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten bei den drei Aufgaben des Tests „Farbstrichebenennen“, „Farbwörterlesen“ und „Interferenztest“ unter denen der Kontrollen. Dabei zeigte sich zu U3 beim „Farbwörterlesen“, als ein Maß für die psychomotorische Grundgeschwindigkeit, ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,001$).

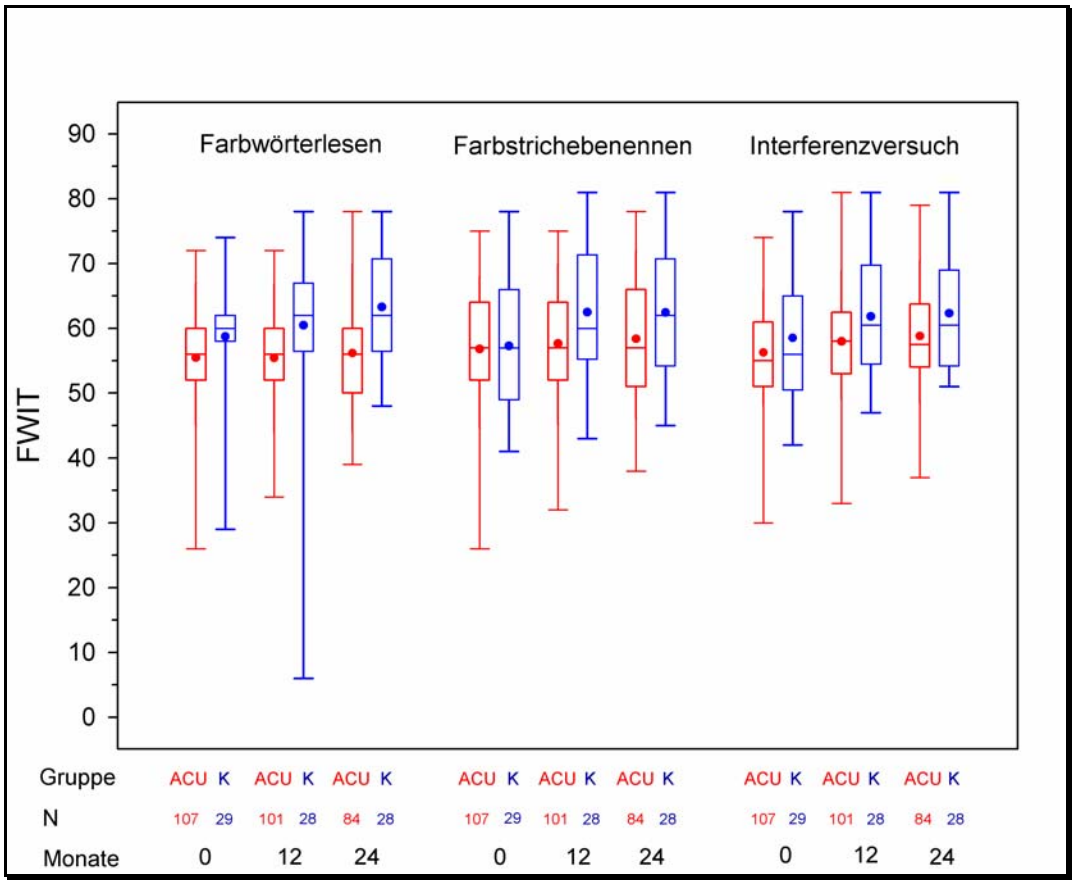


***Abbildung 8**: Parameter des FWIT (Farbe-Wort Interferenztest) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, ACU vs. K (Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) vs. Kontrollen); N=Probandenzahl*

Im Longitudinalverlauf des FWIT verbesserten sich wiederum beide Vergleichsgruppen. Bei den Kontrollen waren die Fortschritte jedoch erneut größer als bei den Patienten. Dies zeigte sich durch den als statistisch signifikant erfassten Verlaufsunterschied in den Parametern „Farbwörter lesen“ (p=0,002) und „Farbstriche benennen“ (p=0,002). Ausführliche Ergebnisdarstellung in Tabelle 5 und Abbildung 8.

3.1.3 Arbeitsgedächtnis

Tabelle 6: *Arbeitsgedächtnis (Gruppenvergleich ACU vs. K)*

	U1		U1		U3		p		
Test	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
WMS-R-ZS	55,7 (27,0)	64,9 (27,2)	61,8 (26,2)	60,2 (33,9)	61,3 (28,4)	64,3 (29,4)	n.s.	n.s.	n.s.
WMS-R-BS	51,2 (32,1)	45,3 (27,1)	55,4 (31,4)	53,3 (30,9)	56,4 (28,4)	61,6 (31,9)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AG 1	46,5 (27,8)	51,3 (26,7)	48,3 (27,8)	55,0 (28,8)	46,5 (25,4)	61,3 (24,7)	n.s.	0,01	n.s.
TAP-AG 2	46,8 (29,2)	40,2 (29,1)	50,9 (31,2)	48,3 (29,7)	52,6 (29,2)	43,2 (27,8)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AG 3	45,1 (30,5)	47,4 (28,6)	51,5 (29,4)	46,9 (25,7)	52,9 (29,1)	41,7 (26,6)	n.s.	n.s.	n.s.

ACU: Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte); **K**: Kontrollgruppe; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung);
U1 :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **n.s.:** nicht signifikant; **p**: Signifikanzniveau; **WMS-R-ZS**: Wechsler-Gedächtnistest revised (WMS-R) Zahlenspanne rückwärts (Prozentrang); **WMS-R-BS**: WMS-R Blockspanne rückwärts (Prozentrang); **TAP-AG1**: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Subtest Arbeitsgedächtnis (TAP-AG) Reaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-AG 2**: Anzahl der Auslasser (Prozentrang); **TAP-AG 3**: Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

Im Bereich des Ultrakurzzeitgedächtnisses, das durch die unmittelbaren Gedächtnisspannen im **WMS-R** (Wechsler-Gedächtnistest, revised) erfasst wurde, ergaben sich zu Studienbeginn (U1) für den Parameter „Zahlenspanne rückwärts“ bessere Werte für die Kontrollen als für die MS-Patienten, wohingegen im Parameter „Blockspanne rückwärts“ die Patientengruppe besser abschnitt. Diese Unterschiede waren nicht von statistischer Relevanz.

Im Longitudinalverlauf zeigte die Patientengruppe in beiden Gedächtnisspannen eine leichte Verbesserung im Longitudinalverlauf, während die Kontrollgruppe in der Zahlenspanne sogar etwas schlechter wurde, dabei jedoch im wesentlichen bessere Ergebnisse erzielte als die Patienten. In der Blockspanne hatte die Kontrollgruppe initial ein schlechteres Ergebnis, zeigte dann im Verlauf eine gravierende Verbesserung und nahm zu Studienende einen besseren Prozentrang ein als die Gruppe der Patienten. Alle Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen waren statistisch nicht relevant. Siehe auch Tabelle 6.

Im Bereich Arbeitsgedächtnis, das durch den Subtest „Arbeitsgedächtnis“ der Testbatterie (**TAP-AG**) erfasst wurde, erwiesen sich die Kontrollen in der „Reaktionszeit“ (TAP-AG1) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten besser als die Patienten. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Untersuchung U3 (p=0,01). Demgegenüber war jedoch die „Anzahl der Auslasser“ (TAP-AG2) in der Kontrollgruppe konstant größer, d.h. die Kontrollen erreichten hier schlechtere Prozenträngе. Ebenso zeigten die Kontrollen zu U2 und U3 eine größere „Anzahl der Fehlreaktionen“ (TAP-AG3) als die Patienten.
Im Longitudinalverlauf zeigte die Patientengruppe eine konstante Reaktionszeit, während die Kontrollgruppe sich verbesserte. Die Anzahl der Auslasser, die bei den Patienten zu allen Zeitpunkten geringer war, verbesserte sich weiter im Verlauf, während die Gruppe der Kontrollen nur diskret besser wurde.
In der statistischen Verlaufsanalyse ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede. Detaillierte Ergebnisse in Tabelle 6 und Abbildung 9.

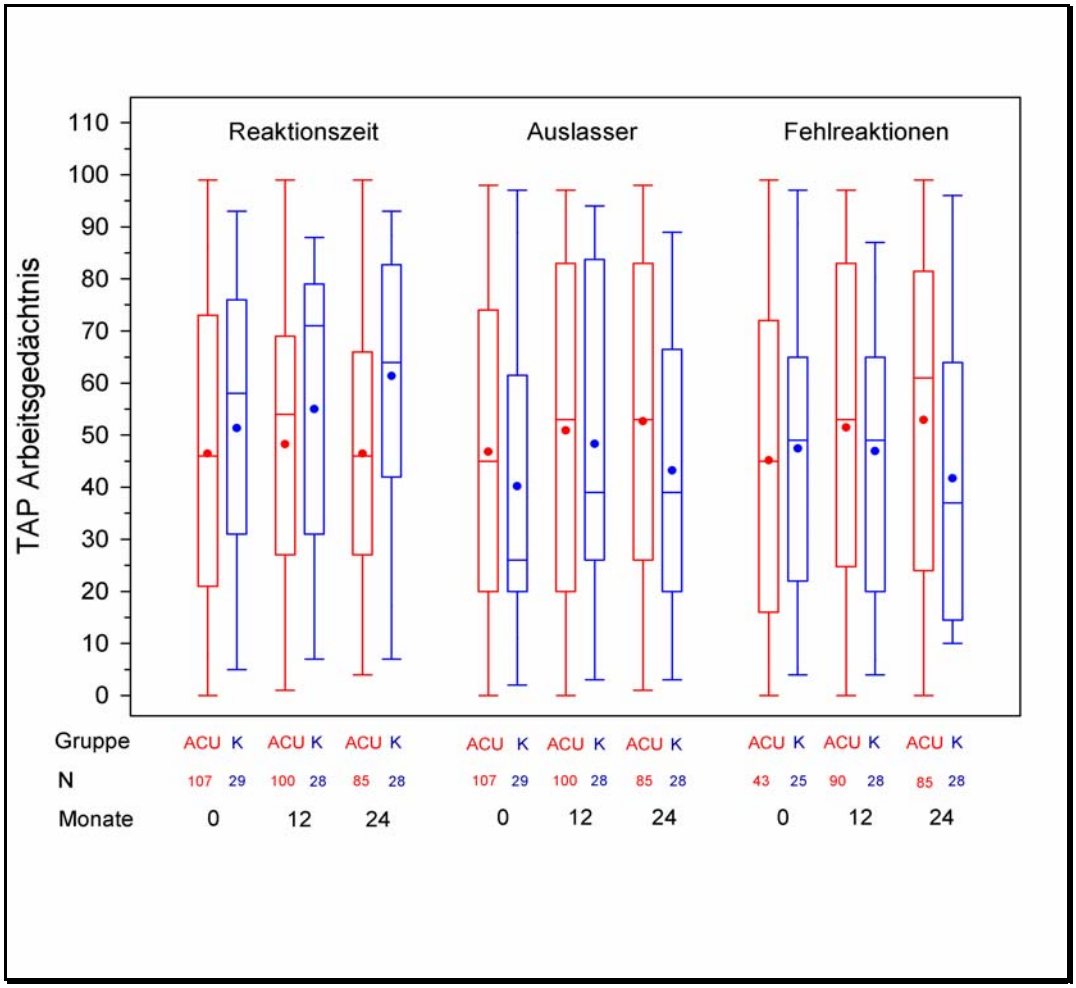


***Abbildung 9**: Parameter des Subtests Arbeitsgedächtnis der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, ACU vs. K (Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) vs. Kontrollen); N=Probandenzahl*

3.1.4 Lernen und Gedächtnis (verbal und visuospatial)

Im Bereich der visuellen Perzeption, untersucht mit Hilfe der **CFR** (Complex Figure Rey), zeigte die Patientengruppe im Parameter „Kopierleistung“ (CFR-copy) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eine schlechtere Leistung als die Gruppe der Kontrollen. Dabei ergab sich in der 12-Monatsuntersuchung (U2) ein Unterschied mit statistischer Signifikanz (p=0,02). Im Parameter „Wiedergabe nach 1 Minute“ (CFR-1’d) schnitt die Patientengruppe wiederum durchgehend schlechter ab als die Kontrollgruppe, mit einem statistisch signifikanten Unterschied (p=0,04) zu Studienbeginn (U1). Im Parameter „Wiedergabe nach 30 Minuten“ (CFR-30’d) verhielt es sich gleich. Dabei war die Patientengruppe zu U1 (p=0,049) und zu U3 (p=0,04) statistisch signifikant schlechter.

Tabelle 7: *Lernen und Gedächtnis (Gruppenvergleich ACU vs. K)*

	U1		U2		U3		P		
Test	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
CFR-copy	25,8 (3,6)	27,1 (3,0)	30,1 (4,5)	31,1 (2,8)	26,5 (5,8)	29,2 (3,5)	n.s.	0,02	n.s.
CFR-1'd	34,4 (11,2)	39,3 (11,6)	24,7 (6,0)	26,4 (3,9)	21,0 (6,2)	23,5 (5,7)	0,04	n.s.	n.s.
CFR-30'd	34,5 (11,4)	39,2 (11,5)	23,7 (6,0)	24,6 (4,6)	20,3 (6,2)	23,1 (6,1)	0,04	0,04	n.s.
VLMT 1	63,6 (26,2)	59,4 (27,6)	72,7 (27,1)	79,6 (22,3)	71,7 (23,5)	78,2 (20,5)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 2	64,9 (25,4)	62,4 (30,4)	66,4 (19,3)	69,3 (16,4)	63,9 (21,9)	69,5 (16,1)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 3	69,1 (26,7)	64,2 (30,1)	79,1 (23,2)	82,5 (23,0)	76,1 (23,7)	83,4 (20,2)	n.s.	n.s	0,01
VLMT 4	51,2 (25,8)	54,5 (28,3)	56,6 (25,1)	57,5 (25,7)	51,1 (26,3)	52,3 (29,2)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 5	60,2 (31,3)	82,6 (99,5)	70,6 (26,7)	72,0 (24,5)	61,8 (29,1)	69,0 (28,3)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 6	48,8 (27,3)	53,8 (28,7)	58,3 (26,3)	56,7 (24,3)	51,4 (26,3)	55,9 (27,7)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 7	62,4 (22,1)	61,5 (24,2)	56,4 (16,8)	55,8 (17,4)	57,0 (15,8)	55,4 (15,8)	n.s.	n.s.	n.s.

ACU: Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte); **K**: Kontrollgruppe; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1**: Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **CFR-copy**: Complex Figure Rey (CFR)- Kopie (Punkte); **CFR-1'd** : 1 min delay (Punkte) ; **CFR-30'd** : 30 min delay (Punkte); **VLMT 1**: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) 1. Durchgang (Prozentrang); **VLMT 2**: 5. Durchgang (Prozentrang); **VLMT 3**: Summe der Durchgänge 1 bis 5 (Prozentrang); **VLMT 4**: Verlust nach Interferenz (Prozentrang); **VLMT 5**: Abrufleistung nach 30 min (Prozentrang); **VLMT 6**: Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Prozentrang); **VLMT 7**: Wiedererkennungsleistung (Prozentrang)

Im longitudinalen Verlauf des CFR blieben beide Gruppen in ihrer Kopierleistung weitgehend unverändert. In der Wiedergabeleistung (nach 1 und 30 min) kam es sowohl bei den MS-Patienten, als auch bei den Kontrollen zu einer Verschlechterung. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Siehe auch Tabelle 7 und Abbildung 10.

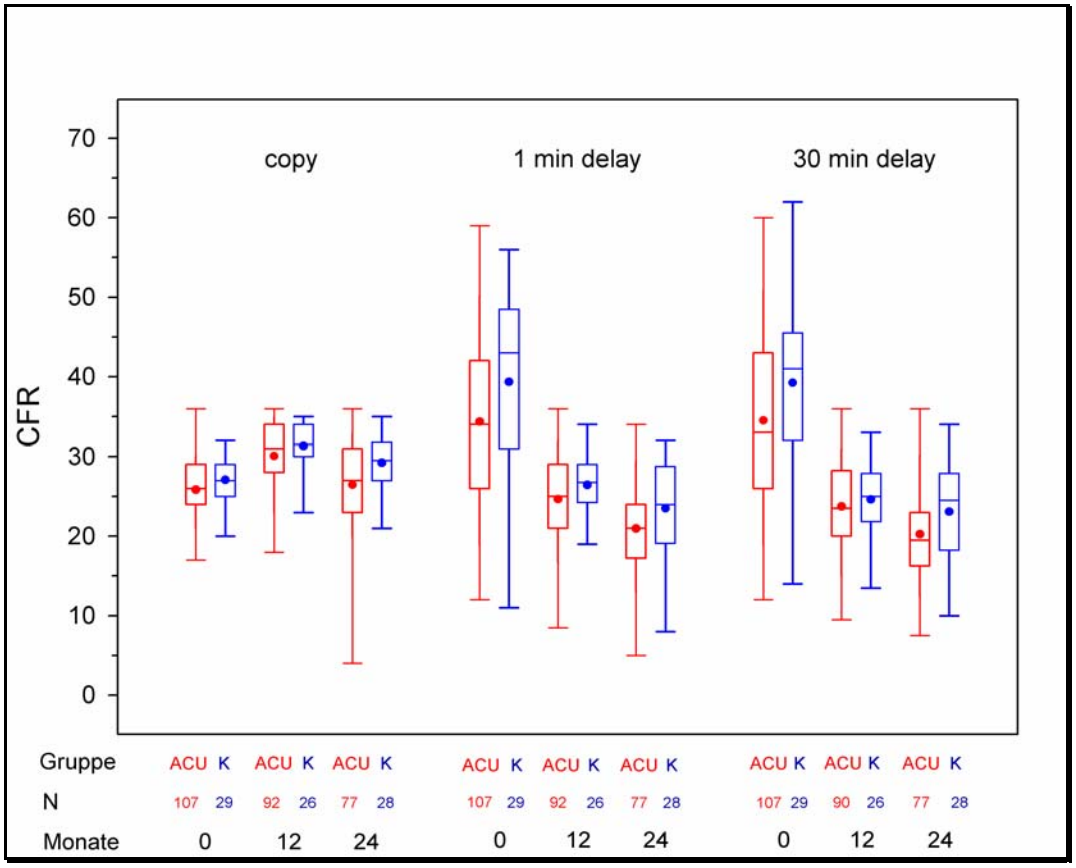


***Abbildung 10**: Parameter der Complex Figure Rey (CFR) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, ACU vs. K (Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) vs. Kontrollen); N=Probandenzahl*

Im Bereich der Gedächtnisleistung, die mit Hilfe des **VLMT** (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) untersucht wurde, zeigten sich die MS-Patienten in den Parametern des einfachen Itemerwerbs „1. Lerndurchgang“, „5. Lerndurchgang“ und „Summe der Durchgänge 1 bis 5“ (VLMT1, VLMT2, VLMT3) zu Studienbeginn (U1) besser als die Kontrollen. In den Folgeuntersuchungen (U2, U3) wiesen die Kontrollen in diesen Parametern jedoch bessere Ergebnisse auf. Die Gruppenunterschiede waren dabei ohne statistische Signifikanz.

Im Longitudinalverlauf zeigten die Kontrollen eine deutlichere Verbesserung bezüglich dieser Parameter im Vergleich zu den MS-Patienten, bei denen die Fortschritte diskreter ausfielen. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) ergab diesbezüglich für die „Summe der Durchgänge 1 bis 5“ (VLMT3) einen statistisch signifikanten Unterschied im Verlauf (p=0,01).

In den Parametern „Verlust nach Interferenz“ (VLMT4), „Abrufleistung nach 30 Minuten“ (VLMT5) und „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ (VLMT6) zeigte sich

die Kontrollgruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten fast durchgehend besser als die Gruppe der MS-Patienten. Dabei ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.
Bei longitudinaler Betrachtung dieser Parameter zeigten beide Gruppen eine Verbesserung zur 12-Monatsuntersuchung (U2), die jedoch bei der 24 Monatsuntersuchung (U3) nicht mehr eindeutig nachweisbar war. Die Verlaufsanalyse (D31) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede.
Im Parameter „Wiedererkennungsleistung“ (VLMT7) schnitt die Patientengruppe zu allen drei Untersuchungszeitpunkten besser ab als die Kontrollgruppe, ohne statistische Relevanz. Über die Zeit betrachtet zeigten beide Gruppen eine diskrete Verschlechterung in diesem Parameter ohne sich im Verlauf statistisch auffällig voneinander zu unterscheiden. Siehe Ergebnisdarstellung in Tabelle 7.

3.1.5 Aufmerksamkeit

Im Bereich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, untersucht mit Hilfe des **PASAT** (Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test), zeigten die MS-Patienten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten etwas schlechtere Leistungen als die Kontrollen. Diese Gruppenunterschiede blieben jedoch statistisch unauffällig.
Im Longitudinalverlauf wurden beide Untersuchungsgruppen besser. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) zeigte dabei keine statistisch signifikant unterschiedlichen Gruppenverläufe.

Im Bereich der tonischen und phasischen Aufmerksamkeit, gemessen mittels des Subtests „Aufmerksamkeit“ der Testbatterie (**TAP-AL**), erwiesen sich die Kontrollen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten in den Parametern „Reaktionszeit ohne Warnton“ (TAP-AL1) und „Reaktionszeit mit Warnton“ (TAP-AL2) besser als die Patienten. Dabei ergaben sich für alle Gruppenvergleiche statistisch signifikante Unterschiede (ohne Warnton: U1, $p=0,02$; U2, $p<0,001$; mit Warnton: U1, $p=0,04$; U2, $p<0,001$). In dem Parameter „Kennwert der phasischen Alertness“ zeigte die Patientengruppe zu U1 und U2 bessere Werte als die Kontrollen, allerdings ohne statistische Relevanz.

Tabelle 8: *Aufmerksamkeitsparameter (Gruppenvergleich ACU vs. K)*

	U1		U2		U3		P		
Test	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**ACU** MW (SD)	**K** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
PASAT	46,2 (10,5)	46,8 (12,7)	49,3 (8,8)	50,8 (8,2)	50,7 (9,0)	52,0 (7,4)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AL 1	37,6 (26,2)	50,6 (24,3)	39,4 (25,5)	60,5 (22,9)	37,9 (27,3)	59,1 (27,7)	0,02	<0,001	n.s.
TAP-AL 2	33,0 (24,5)	43,3 (21,9)	32,8 (22,7)	49,1 (23,5)	36,5 (25,1)	56,1 (25,1)	0,04	<0,001	n.s.
TAP-AL 3	38,3 (24,6)	37,9 (26,0)	39,2 (25,8)	30,9 (22,8)	43,2 (26,8)	44,0 (21,4)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 1	31,5 (32,7)	31,7 (23,1)	30,6 (25,4)	38,4 (22,1)	36,2 (23,6)	40,4 (22,6)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 2	39,7 (27,7)	33,5 (22,9)	43,8 (26,8)	45,0 (26,3)	44,8 (24,5)	39,5 (25,1)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 3	38,3 (28,1)	39,5 (29,5)	45,7 (27,8)	43,7 (30,9)	49,1 (25,5)	45,3 (25,5)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 4	33,0 (21,0)	46,3 (18,1)	36,4 (24,7)	52,0 (21,4)	41,2 (24,4)	50,1 (20,8)	0,01	n.s.	n.s.
TAP-GA 5	29,8 (21,5)	38,3 (22,9)	37,9 (27,6)	35,6 (25,7)	43,0 (25,3)	36,6 (24,1)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-RW 1	37,0 (28,4)	37,4 (27,7)	46,1 (27,8)	53,9 (28,0)	57,3 (26,5)	59,0 (29,7)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-RW 2	55,8 (26,2)	63,8 (23,0)	64,1 (20,9)	59,0 (25,2)	64,2 (21,2)	61,4 (21,2)	n.s.	n.s.	n.s.

ACU: Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte); **K**: Kontrollgruppe; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); U1: Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **PASAT**: Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test (Anzahl der Richtigen); **TAP-AL 1**: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Alertness (AL) ohne Warnton (Prozentrang des Rohwerts); **TAP-AL 2**: TAP-AL mit Warnton (Prozentrang des Rohwerts); **TAP-AL 3**: TAP-AL Kennwert der phasischen Alertness (Prozentrang); **TAP-GA 1**: TAP Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (GA) Gesamtreaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-GA 2**: TAP-GA Gesamtanzahl der Auslasser (Prozentrang); **TAP-GA 3**: TAP-GA Gesamtanzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang); **TAP-GA 4**: TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Median); **TAP-GA 5**: TAP-GA Reaktionszeit Töne (Prozentrang des Median); **TAP-RW 1**: TAP Subtest Reaktionswechsel (RW) Reaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-RW 2**: TAP-RW Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

Im Longitudinalverlauf ergaben sich bei den Patienten nur diskrete Verbesserungen. Diese fielen bei den Kontrollen etwas deutlicher aus. Die Verlaufsanalyse (D31) erbrachte jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für diesen Verlaufsaspekt. Siehe auch Tabelle 8 und Abbildung 11.

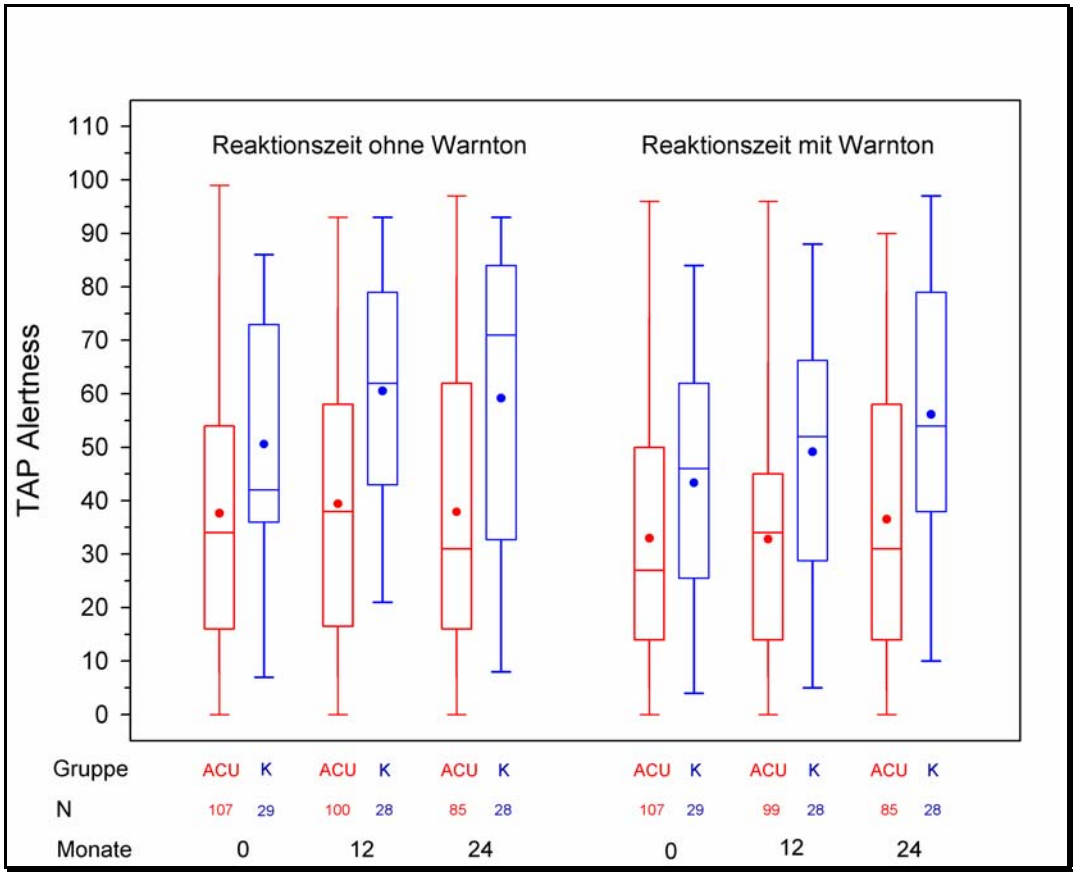


Abbildung 11: *Parameter des Subtests Alertness der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, ACU vs. K (Gesamtgruppe der Patienten (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) vs. Kontrollen); N=Probandenzahl*

Im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit, die durch den Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ der Testbatterie (**TAP-GA**) erfasst wurde, zeigten die Kontrollen im Parameter „Gesamtreaktionszeit“ (TAP-GA1) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten bessere Ergebnisse als die MS-Patienten. In der „Gesamtanzahl der Auslasser „ (TAP-AL2) und der „Gesamtanzahl der Fehlreaktionen“ (TAP-AL3) erwies sich jedoch die Patientengruppe tendenziell besser. Bei diesen Parametern ließen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen.

In den Parametern „Reaktionszeit auf Quadrate“ (TAP-GA4) und „Reaktionszeit auf Töne“ (TAP-GA5) zeigten die Kontrollen fast durchgehend zu allen drei Unter-

suchungszeitpunkten bessere Ergebnisse als die Patienten. Dabei ergab sich in der „Reaktionszeit auf Quadrate“ zu U1 ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,01).
Im Verlauf konnten in beiden Vergleichsgruppen Verbesserungen in allen Parametern der geteilten Aufmerksamkeit beobachtet werden. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) ergab hierzu keine statistisch signifikanten Unterschiede.
Siehe auch Tabelle 8.

Im Bereich der wechselnden Aufmerksamkeit, untersucht mit Hilfe des Subtests „Reaktionswechsel“ der Testbatterie (**TAP-RW**), konnte die Kontrollgruppe im Parameter „Reaktionszeit“ (TAP-RW1) zu allen Untersuchungszeitpunkten bessere Leistungen vorweisen als die Gruppe der MS-Patienten. Demgegenüber war die Patientengruppe in der „Anzahl der Fehlreaktionen“ (TAP-RW2) zu U2 und U3 besser. Die beobachteten Gruppenunterschiede waren ohne statistische Relevanz.
Bei longitudinaler Betrachtung zeigten beide Gruppen eine Verbesserung ihrer Reaktionszeit. Die „Anzahl der Fehlreaktionen“ verringerte sich in der Patientengruppe, während sie in der Kontrollgruppe geringfügig zunahm. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb unauffällig. Ausführliche Ergebnisse siehe Tabelle 8.

3.2 Statistischer Vergleich der Behandlungsgruppe (AC) mit der unbehandelten Gruppe (U)

3.2.1 Behaviorale Parameter

Bei Betrachtung der globalen Intelligenz, gemessen mit Hilfe des **WIP** (Kurzform des Wechsler Intelligenztests HAWI-E) erreichte die Gruppe der behandelten Patienten (AC) im Mittel (± SD) 111,1 ± 13,6 und die Gruppe der unbehandelten Patienten (U) 107,9 ± 12,6. Damit waren die unbehandelten Patienten durchschnittlich nur um 3,2 Punkte schlechter als die Behandlungsgruppe, was sich als statistisch nicht signifikant erwies.

Tabelle 9: *Behaviorale Parameter (Gruppenvergleich AC vs. U)*

Test	U1		U2		U3		p		
	AC MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
WIP	111,1 (13,6)	107,9 (12,6)					n.s		
BDI	8,7 (6,5)	8,2 (7,0)	8,4 (7,6)	9,1 (8,5)	9,3 (8,6)	7,5 (7,1)	n.s.	n.s.	n.s.
EQ-5D VAS	76,5 (16,7)	75,3 (16,7)	76,3 (18,8)	74,7 (21,0)	74,7 (19,0)	76,7 (19,5)	n.s.	n.s.	n.s.
EQ-5D Score	6,5 (1,4)	7,1 (1,8)	6,7 (1,5)	6,5 (1,3)	6,7 (1,5)	6,3 (1,4)	n.s.	n.s.	0,01
FSS	4,1 (1,7)	3,8 (1,8)	4,1 (1,7)	4,3 (1,6)	4,2 (1,9)	3,9 (1,6)	n.s.	n.s.	n.s.

AC: Gruppe der behandelten Patienten (Avonex® und Copaxone®); **U**: Gruppe der unbehandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1**: Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; ; **WIP**: Intelligenzquotient des WIP (reduzierter Wechsler-Intelligenztest); **BDI**: Beck Depressions-Inventar; **EQ-5D VAS**: visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D (EuroQol-Fragebogen zur Lebensqualität); **EQ-5D Score**: Summenscore EQ-5D; **FSS**: Fatigue- Severity- Scale (Punktwert)

Im Depressionsscore, gemessen anhand des **BDI** (Beck-Depressions-Inventar) lag die Gruppe der behandelten Patienten (AC) zu Studienbeginn (U1) mit 8,7 Punkten (± 6,5) geringfügig über den Unbehandelten (U) mit 8,2 Punkten (± 7,2). Zum Untersuchungszeitpunkt nach 12 Monaten (U2) wies jedoch die unbehandelte Gruppe mit 9,1 (± 8,5) Punkten einen etwas höheren BDI-Score auf als die Behandlungsgruppe (8,4 ± 7,6). Bei Betrachtung der 24-Monatsuntersuchung (U3) lag die Behandlungsgruppe mit ihrem Score (9,3 ± 8,6) wieder über dem der unbehandelten Gruppe (7,5 ± 7,1), diesmal etwas deutlicher, um 1,8 Punkte. Beide Gruppen lagen im Mittel zu allen Untersuchungszeitpunkten unterhalb der als Grenzbereich manifesten Depression definierten Schwelle von 11 Punkten. Die Gruppenunterschiede waren ohne statistische Relevanz.

Bei longitudinaler Betrachtung des BDI zeigte sich eine leichte kontinuierliche Verschlechterung in der Behandlungsgruppe und eine leichte Verbesserung in der Gruppe der unbehandelten Patienten. Die Verlaufsstatistik (D31) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Siehe auch Tabelle 9.

Im **EQ-5D**, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Basis einer visuellen Analogskala (**VAS**) bestimmt, lagen beide Vergleichsgruppen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten durchschnittlich im selben Bereich und es ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.
Im Longitudinalverlauf blieb sowohl die Behandlungsgruppe als auch die unbehandelte Gruppe mit ihren Werten relativ konstant. Die Verlaufsstatistik (D31) bestätigte, dass sich die Werte nicht signifikant zwischen den Vergleichsgruppen entwickelten.
Im Summenscore des EQ-5D-Fragebogens (**EQ-5D Score**) hatte die Gruppe der Unbehandelten zu Studienbeginn (U1) einen höheren Wert, d.h. ihr wurde eine geringere Lebensqualität zugemessen, als die Behandlungsgruppe. In den folgenden Untersuchungen (U2, U3) war der Summenscore jedoch in der Behandlungsgruppe größer. Die Gruppenunterschiede zeigten sich statistisch nicht signifikant.
Im Longitudinalverlauf kam es zu einer Verbesserung des Scores in der unbehandelten Gruppe, während sich der Score der Behandlungsgruppe weitgehend stabil erwies. Die Verlaufsstatistik (D31) enthüllte, dass dieser Gruppenunterschied in der Entwicklung statistisch relevant war ($p=0,01$). Siehe auch Tabelle 9.

Im Bereich der Fatigue, die anhand der **FSS** (Fatigue Severity Scale) bestimmt wurde, bewegten sich beide Vergleichsgruppen zu den drei Untersuchungszeitpunkten um den Schwellenwert zur Abgrenzung einer Fatigue (≥ 4), wobei die Gruppe der unbehandelten Patienten zu U1 und zu U3 minimal unterhalb der Schwelle lag. Die Gruppe der behandelten Patienten lag mit ihren Werten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten im untersten Definitionsbereich einer Fatigue. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.
Bei longitudinaler Betrachtung der FSS blieben die Werte der Behandlungsgruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten im niedrigpathologischen Bereich, während die Gruppe der Unbehandelten in geringem Ausmaß um den Schwellenwert schwankte. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb unauffällig. Siehe auch Tabelle 9.

3.2.2 Klinische Untersuchungen

Im Folgenden wird der Gruppenvergleich (AC vs. U) für die erhobenen klinischen Parameter dargestellt. Da es sich bei allen Variablen um kategoriale Variablen mit Ordnungsstruktur handelt, wird zusätzlich zum Mittelwert mit Standardabweichung der Median angegeben. Die zugehörigen p-Werte wurden bei diesen Variablen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ermittelt.

Die Untersuchung des klinischen Status mit Hilfe der Expanded Disability Status Scale (**EDSS**) brachte zu den drei Untersuchungszeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten. Der EDSS lag bei der Behandlungsgruppe zu Studienbeginn (U1) mit (MW $\pm$ SD) 1,8 $\pm$ 1,2 nur geringfügig höher als bei der Gruppe der Unbehandelten mit 1,7 $\pm$ 0,9.
Beide Vergleichsgruppen zeigten im Verlauf eine Verschlechterung ihres EDSS, wobei die Behandlungsgruppe nur eine minimale Veränderung von 0,2 Punkten zeigte, während die Gruppe der unbehandelten Patienten sich um 0,7 Punkte verschlechterte. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) zeigte hier einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,02) zuungunsten der unbehandelten Gruppe. Siehe detaillierte Ergebnisse in Tabelle 10.

Im Ambulation-Index (**AI**) ergab sich für die Gruppe der unbehandelten Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten ein etwas besserer Mittelwert als für die Behandlungsgruppe. Bei Betrachtung des Median zeigten sich jedoch keine Unterschiede. Es konnten keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. Im Verlauf zeigten beide Gruppen im Mittel eine minimale Verschlechterung des Index. Die Verlaufsstatistik (D31) blieb unauffällig

Tabelle 10: *Klinische Parameter (Gruppenvergleich AC vs. U)*

	U1		U2		U3		p		
KP	**AC**	**U**	**AC**	**U**	**AC**	**U**	**U1**	**U3**	**D31**
EDSS Median MW (SD)	2,0 1,8 (1,2)	2,0 1,7 (0,9)	1,5 1,7 (1,4)	2,0 2,0 (0,9)	1,8 2,0 (1,5)	2,5 2,5 (1,0)	n.s.	n.s.	0,004
AI Median MW (SD)	0,0 0,7 (1,1)	0,0 0,4 (0,8)	0,0 0,8 (1,3)	0,0 0,7 (1,0)	0,0 1,0 (1,5)	0,0 0,7 (1,0)	n.s.	n.s.	n.s.
FS p Median MW (SD)	0,0 0,7 (1,1)	0,0 0,7 (0,9)	0,0 0,6 (1,1)	0,0 0,7 (1,0)	0,0 0,7 (1,2)	0,0 0,7 (1,0)	n.s.	n.s.	n.s.
FS k Median MW (SD)	0,0 0,8 (1,0)	0,0 0,9 (1,0)	0,0 0,8 (1,0)	0,0 0,8 (0,9)	0,0 0,8 (1,0)	0,0 0,8 (0,9)	n.s.	n.s.	n.s.
FS h Median MW (SD)	0,0 0,4 (0,7)	0,0 0,3 (0,7)	0,0 0,3 (0,7)	0,0 0,3 (0,7)	0,0 0,4 (0,7)	0,0 0,3 (0,7)	n.s.	n.s.	n.s.
FS s Median MW (SD)	0,0 0,7 (0,9)	0,0 0,2 (0,4)	1,0 0,8 (0,9)	0,0 0,5 (0,6)	0,0 0,7 (0,9)	0,0 0,6 (0,7)	0,01	n.s.	0,04
FS b Median MW (SD)	0,0 0,3 (0,6)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,4 (0,7)	0,0 0,3 (0,6)	0,0 0,5 (0,7)	0,0 0,1 (0,4)	n.s.	n.s.	n.s.
FS v Median MW (SD)	0,0 0,5 (1,1)	0,0 0,4 (0,8)	0,0 0,6 (1,1)	0,0 0,3 (0,7)	0,0 0,6 (1,1)	0,0 0,3 (0,7)	n.s.	n.s.	n.s.
FS rh Median MW (SD)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,1 (0,3)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,0 (0,0)	0,0 0,3 (0,5)	0,0 0,1 (0,3)	n.s.	n.s.	n.s.
FS lh Median MW (SD)	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,1 (0,2)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,1 (0,4)	n.s.	n.s.	n.s.

KP: Klinische Parameter; **AC**: Behandlungsgruppe (Avonex® und Copaxone®); **U**: Gruppe der unbehandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **EDSS**: Expanded Disability Status Scale; **AI**: Ambulation Index; **FS p**: Funktioneller Status (FS) Pyramidenbahn; **Fs k**: FS Koordination; **Fs h**: FS Hirnstamm; **Fs s**: FS Sensibilität; **Fs b**: FS Blase/Darm; **Fs v**: FS Visus (korrigiert); **Fs rh**: FS rechte Hand; **Fs lh**: FS linke Hand

.

In der Untersuchung des funktionellen Status (**FS**) fanden sich nur in einzelnen Bereichen Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten. In den Parametern „Pyramidenbahn“, „Koordination“ und „Hirnstamm“ (FSp, FSk, FSh) waren die Ergebnisse in den beiden Gruppen fast ohne Unterschied. Im Parameter „Sensibilität“ (FSs) ergab sich zu Studienbeginn (U1) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlungsgruppe. Die Parameter „Blase/Darm“, „Visus“, „rechte Hand“ und „linke Hand“ (FSb, FSv, FSrh, FSlh) ergaben für die behandelten Patienten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten etwas schlechtere Werte als für die unbehandelten Patienten, ohne statistische Relevanz.
Bei longitudinaler Betrachtung zeigten sich wenige Veränderungen in den einzelnen Parametern. Lediglich im Bereich „Sensibilität“ (FSs) ergab die Verlaufsstatistik (D31) einen signifikanten Unterschied zuungunsten der unbehandelten Patienten. Ausführliche Ergebnisdarstellung siehe Tabelle 10.

3.2.3 Exekutive Funktionen

Im Bereich der verbalen Fluency, die mit Hilfe des **RWT** (Regensburger Wortflüssigkeitstest) untersucht wurde, zeigte sich anhand des Parameters „total unique designs“ (RFFT-tud) zunächst bei U1 die Gruppe der unbehandelten Patienten besser als die Behandlungsgruppe. Demgegenüber erzielte die Behandlungsgruppe in den Folgeuntersuchungen (U2, U3) eine höhere Anzahl „total unique desgns“. Im Parameter „error ratio“ (RFFT-er) schnitt die Gruppe der Unbehandelten zu allen Untersuchungszeitpunkten besser ab als die Behandelten. Beide Parameter zeigten sich im Gruppenvergleich allerdings statistisch nicht signifikant.
Bei longitudinaler Betrachtung konnte in beiden Vergleichsgruppen eine Verbesserung im Parameter RFFT-tud beobachtete werden. Diese fiel in der Behandlungsgruppe deutlicher aus. Im Parameter RFFT-er verschlechterte sich die Behandlungsgruppe im Verlauf, während sich die Gruppe der Unbehandelten stabil zeigte. Die Ergebnisse der statistischen Verlaufsanalyse (D31) waren unauffällig. Siehe auch Tabelle 11.

Tabelle 11: *Exekutive Funktionen (Gruppenvergleich AC vs. U)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
RWT-FLW	32,5 (25,8)	25,4 (19,8)	35,8 (29,2)	23,9 (16,7)	42,7 (29,6)	35,7 (26,2)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-FLKW	30,1 (26,5)	17,7 (12,6)	32,4 (27,0)	21,7 (15,8)	39,6 (30,4)	27,2 (25,2)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-SW	28,9 (25,3)	25,0 (21,5)	35,6 (27,6)	40,5 (23,2)	39,6 (29,6)	38,9 (29,7)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-SKW	40,7 (28,7)	43,1 (27,1)	42,0 (28,3)	24,1 (17,9)	46,3 (28,9)	49,0 (27,1)	n.s.	n.s.	n.s.
RFFT-tud	43,9 (23,3)	48,0 (18,6)	54,0 (26,7)	48,5 (26,3)	64,2 (26,3)	53,4 (26,3)	n.s.	n.s.	n.s.
RFFT-er	38,2 (27,8)	40,7 (27,3)	32,4 (24,8)	39,8 (26,4)	31,8 (23,1)	40,7 (26,6)	n.s.	n.s.	n.s.
FWIT-FWL	55,5 (8,6)	55,1 (6,0)	55,3 (8,4)	56,1 (6,4)	56,8 (8,5)	53,1 (7,0)	n.s.	n.s.	n.s.
FWIT-FSB	56,9 (9,4)	56,4 (7,0)	57,7 (9,3)	57,6 (8,5)	58,6 (10,0)	57,3 (8,9)	n.s.	n.s.	n.s.
FWIT-INT	56,7 (7,6)	54,4 (5,8)	58,0 (8,0)	57,7 (6,8)	58,9 (8,2)	58,2 (8,9)	n.s.	n.s.	n.s.

AC: Gruppe der behandelten Patienten (Avonex® und Copaxone®); **U**: Gruppe der unbehandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **RWT-FLW**: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) Formallexikalische Wortflüssigkeit (Prozentrang); **RWT-FLKW**: RWT Formallexikalischer Kategorienwechsel (Prozentrang); **RWT-SW**: RWT Semantische Wortflüssigkeit (Prozentrang); **RWT-SKW**: RWT Semantischer Kategorienwechsel (Prozentrang); **RFFT-tud**: Ruff Figural Fluency Test (RFFT) total unique designs (normalized percentiles); **RFFT-er**: RFFT error ratio (normalized percentiles); **FWIT-FWL**: Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) Farbwörterlesen (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm); **FWIT-FSB**: FWIT Farbstrichebenennen (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm); **FWIT-INT**: FWIT Interferenzversuch (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm)

Im Bereich der Interferenzverarbeitung, die mit Hilfe des **FWIT** (Farbe-Wort-Interferenztest) erfasst wurde, waren die Ergebnisse im Gruppenvergleich zu allen drei Untersuchungszeitpunkten relativ ausgewogen. Es kam zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden zwischen behandelten und unbehandelten Patienten in allen drei betrachteten Parametern („Farbwörterlesen“, „Farbstrichebenennen“, „Interferenzversuch“).

Über die Zeit betrachtet blieben die Ergebnisse in beiden Gruppen stabil. Die Verlaufsanalyse (D31) zeigte keine statistisch relevanten Unterschiede. Ausführliche Ergebnisdarstellung siehe Tabelle 11.

3.2.4 Arbeitsgedächtnis

Tabelle 12: *Arbeitsgedächtnis (Gruppenvergleich AC vs. U)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
WMS-R-ZS	55,4 (26,3)	57,4 (30,8)	63,8 (24,5)	50,3 (33,3)	64,3 (27,7)	46,7 (28,3)	n.s.	0,03	n.s.
WMS-R-BS	53,1 (31,8)	42,2 (32,5)	56,8 (31,0)	47,3 (33,6)	57,6 (28,9)	50,9 (26,0)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AG 1	47,2 (28,0)	42,7 (27,4)	47,9 (28,0)	50,3 (27,6)	44,6 (25,6)	55,3 (22,9)	n.s.	n.s.	0,01
TAP-AG 2	50,1 (28,0)	30,5 (30,2)	51,9 (31,7)	45,1 (28,5)	52,5 (29,8)	53,3 (27,3)	0,01	n.s.	0,04
TAP-AG 3	45,6 (30,4)	42,7 (33,5)	53,1 (29,4)	40,8 (28,4)	54,9 (28,9)	43,6 (28,7)	n.s.	n.s.	n.s.

AC: Gruppe der behandelten Patienten (Avonex® und Copaxone®); **U**: Gruppe der unbehandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **WMS-R-ZS**: Wechsler-Gedächtnistest revised (WMS-R) Zahlenspanne rückwärts (Prozentrang); **WMS-R-BS**: WMS-R Blockspanne rückwärts (Prozentrang); **TAP-AG1**: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Subtest Arbeitsgedächtnis (TAP-AG) Reaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-AG 2**: Anzahl der Auslasser (Prozentrang); **TAP-AG 3**: Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

Im Bereich des Ultrakurzzeitgedächtnisses, das durch die unmittelbaren Gedächtnisspannen im **WMS-R** (Wechsler- Gedächtnistest, revised) erfasst wurde, ergaben sich zu Studienbeginn (U1) für den Parameter „Zahlenspanne rückwärts“ bessere Werte für die unbehandelten Patienten als für die behandelten Patienten. Im Longitudinalverlauf zeigte die Behandlungsgruppe eine Verbesserung. Zu U3 ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,03) zuungunsten der Unbehandelten. Im Parameter „Blockspanne rückwärts“ zeigte die Behandlungs-

gruppe zu allen drei Untersuchungszeitpunkten bessere Ergebnisse, ohne statistische Relevanz. Im Verlauf konnten sich beide Vergleichsgruppen gleichläufig verbessern. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb unauffällig. Siehe auch Tabelle 12 und Abbildung 12.

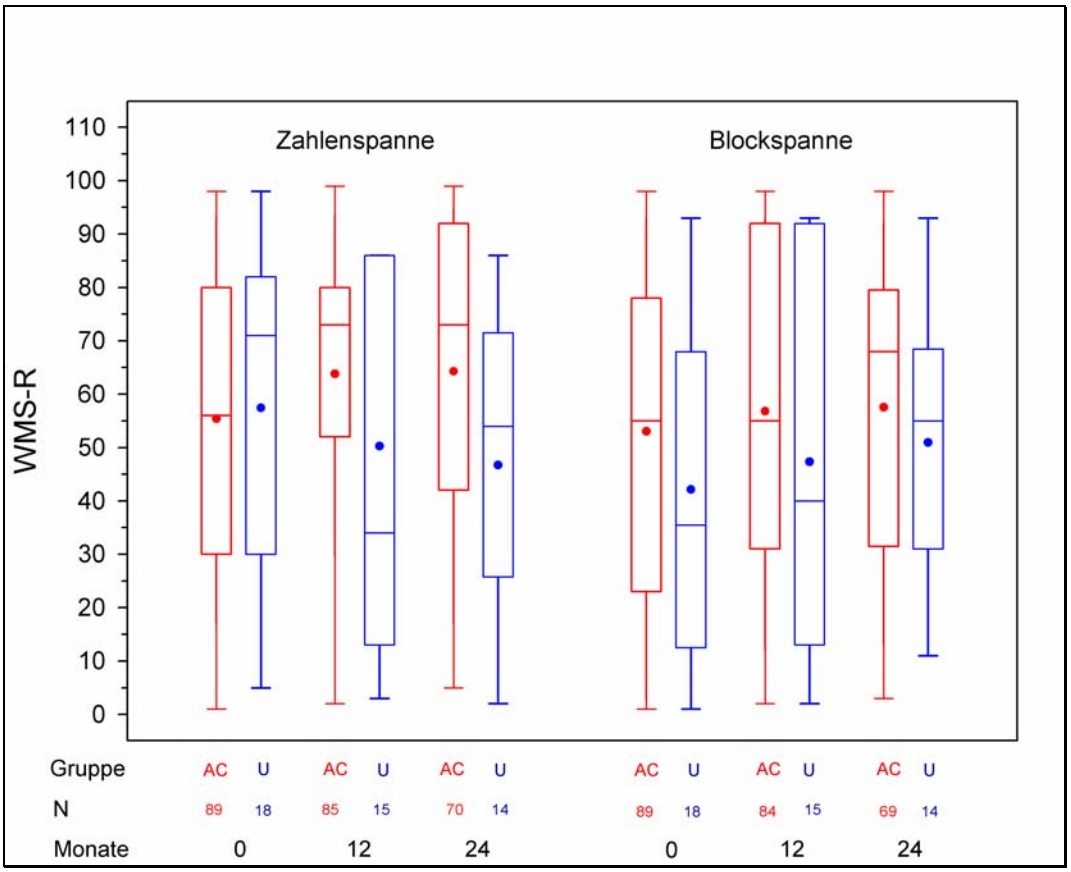


Abbildung 12: *Zahlenspanne (rückwärts) und Blockspanne (rückwärts) des WMS-R (Wechsler-Gedächtnistest revised) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, AC vs. U (mit Avonex® und Copaxone® behandelte vs. unbehandelte Patienten); N=Probandenzahl*

Im Bereich Arbeitsgedächtnis, das durch den Subtest „Arbeitsgedächtnis“ der Testbatterie (**TAP-AG**) erfasst wurde, erwiesen sich die behandelten Patienten zu Studienbeginn (U1) im Parameter „Reaktionszeit“ (TAP-AG1) besser als die unbehandelten Patienten. Demgegenüber zeigten die Unbehandelten in den Folgeuntersuchungen (U2,U3) bessere Reaktionszeiten als die Behandelten. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant. Im Longitudinalverlauf konnte sich die Gruppe der Unbehandelten deutlich verbessern, während die Behandlungsgruppe etwas schlechter wurde. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) ergab dabei einen statistisch signifikanten Verlaufsunterschied (p=0,01).

In der „Anzahl der Auslasser“ (TAP-AG2) zeigte sich zu U1 ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,01) zuungunsten der unbehandelten Patienten. Über die Zeit betrachtet konnten sich die unbehandelten Patienten in diesem Parameter entscheidend verbessern und wiesen zu U3 eine etwas geringere Anzahl Auslasser auf als die Behandlungsgruppe. Die statistische Verlaufsanalyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,04).

In der „Anzahl der Fehlreaktionen“ (TAP-AG3) lag die Behandlungsgruppe zu allen drei Untersuchungszeitpunkten auf einem besseren Prozentrang als die Gruppe der unbehandelten Patienten. Gruppenunterschiede waren statistisch nicht signifikant. Im Longitudinalverlauf zeigten die behandelten Patienten in diesem Parameter eine Verbesserung, während die Werte der unbehandelten relativ stabil blieben. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Siehe auch Tabelle 12 und Abbildung 13.

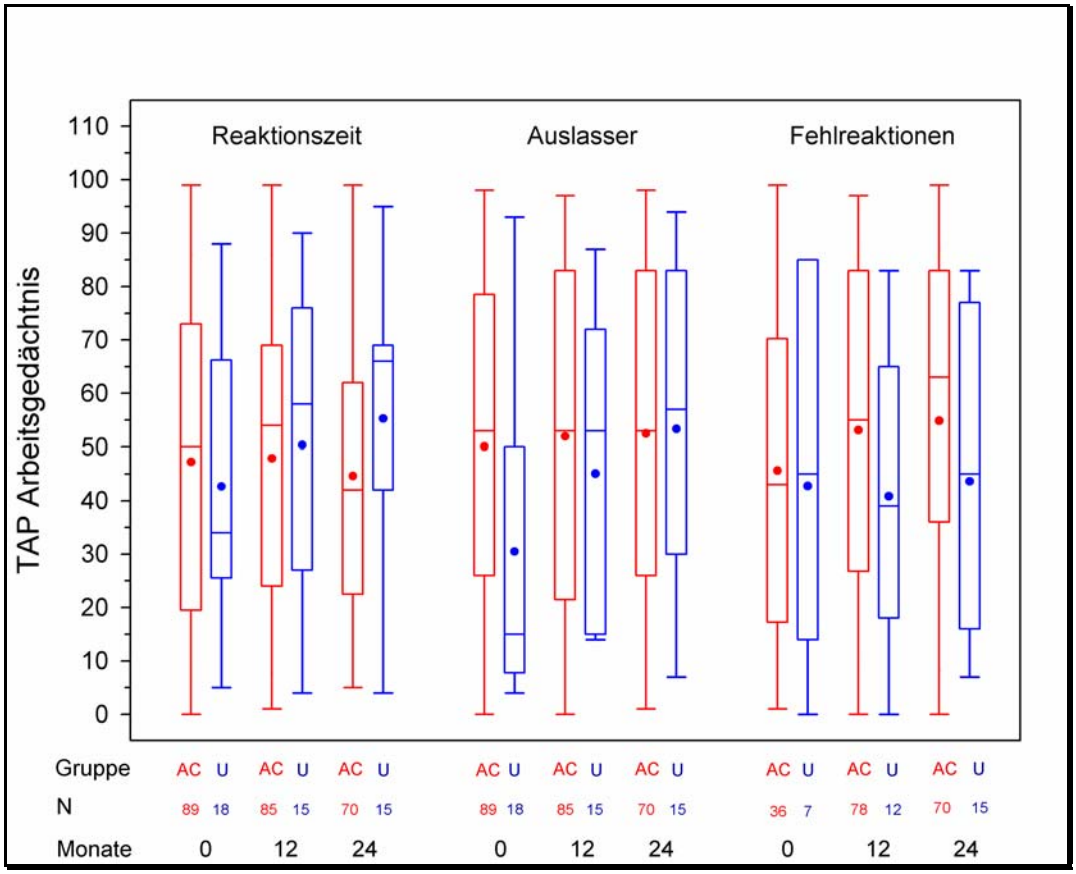


***Abbildung 13**: Parameter des Subtests Arbeitsgedächtnis der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, AC vs. U (mit Avonex® und Copaxone® behandelte vs. unbehandelte Patienten); N=Probandenzahl*

3.2.5 Lernen und Gedächtnis (verbal und visuospatial)

Tabelle 13: *Lernen und Gedächtnis (Gruppenvergleich AC vs. U)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
CFR-copy	26,0 (3,6)	25,2 (3,4)	30,3 (4,3)	28,5 (5,2)	26,4 (6,1)	27,0 (4,4)	n.s	n.s.	n.s.
CFR-1'd	35,5 (11,3)	28,9 (8,8)	25,0 (5,9)	22,8 (6,3)	21,3 (5,9)	19,4 (7,4)	0,02	n.s.	n.s.
CFR-30'd	35,7 (11,5)	28,8 (8,7)	24,2 (6,0)	20,9 (5,3)	20,6 (18,5)	18,5 (7,0)	0,01	n.s.	0,04
VLMT 1	62,6 (26,4)	66,8 (25,2)	72,0 (27,8)	76,1 (23,7)	72,2 (22,2)	69,6 (29,8)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 2	65,0 (25,6)	64,2 (24,8)	66,8 (19,2)	64,4 (20,6)	64,1 (22,3)	62,7 (20,9)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 3	68,1 (26,6)	73,9 (27,0)	78,7 (23,6)	81,2 (21,8)	77,3 (22,6)	70,5 (28,3)	n.s.	n.s.	0,02
VLMT 4	50,7 (25,0)	53,6 (30,0)	57,5 (24,0)	51,7 (31,1)	52,3 (26,6)	45,6 (25,0)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 5	61,1 (30,7)	55,8 (35,1)	71,1 (25,7)	67,3 (32,5)	62,1 (28,6)	60,5 (32,1)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 6	48,6 (26,1)	49,9 (33,4)	58,4 (25,7)	57,7 (30,0)	51,8 (26,2)	49,6 (27,7)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 7	62,9 (21,3)	60,0 (26,1)	56,3 (17,0)	56,6 (16,2)	58,3 (13,8)	50,8 (22,6)	n.s	n.s.	n.s.

AC: Gruppe der behandelten Patienten (Avonex® und Copaxone®); **U**: Gruppe der unbehandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1**: Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **CFR-copy**: Complex Figure Rey (CFR)- Kopie (Punkte); **CFR-1'd** : 1 min delay (Punkte) ; **CFR-30'd** : 30 min delay (Punkte); **VLMT 1**: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) 1. Durchgang (Prozentrang);; **VLMT 2**: 5. Durchgang (Prozentrang); **VLMT 3**: Summe der Durchgänge 1 bis 5 (Prozentrang); **VLMT 4**: Verlust nach Interferenz (Prozentrang); **VLMT 5**: Abrufleistung nach 30 min (Prozentrang); **VLMT 6**: Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Prozentrang); **VLMT 7**: Wiedererkennungsleistung (Prozentrang)

Im Bereich der visuellen Perzeption, untersucht mit Hilfe der **CFR** (Complex Figure Rey), zeigte sich die Gruppe der unbehandelten Patienten in den drei Parametern „Kopierleistung" (CFR-copy), „Wiedergabe nach 1 Minute" (CFR-1'd) und „Wieder-

gabe nach 30 Minuten“ (CFR-30’d) fast durchgehend und zu allen drei Untersuchungszeitpunkten schlechter als die Gruppe der behandelten Patienten. Dabei ergaben sich in CFR-1’d (p=0,02) und in CFR-30’d (p=0,01) zu Studienbeginn (U1) statistisch signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Im Longitudinalverlauf blieb die „Kopierleistung“ in beiden Gruppen relativ stabil. In der Wiedergabeleistung (nach 1 und 30 min) kam es sowohl bei den MS-Patienten, als auch bei den Kontrollen zu einer Verschlechterung. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) zeigte für die „Wiedergabe nach 30 Minuten“ einen signifikanten Unterschied (p=0,04).

Siehe auch Tabelle 13 und Abbildung 14.

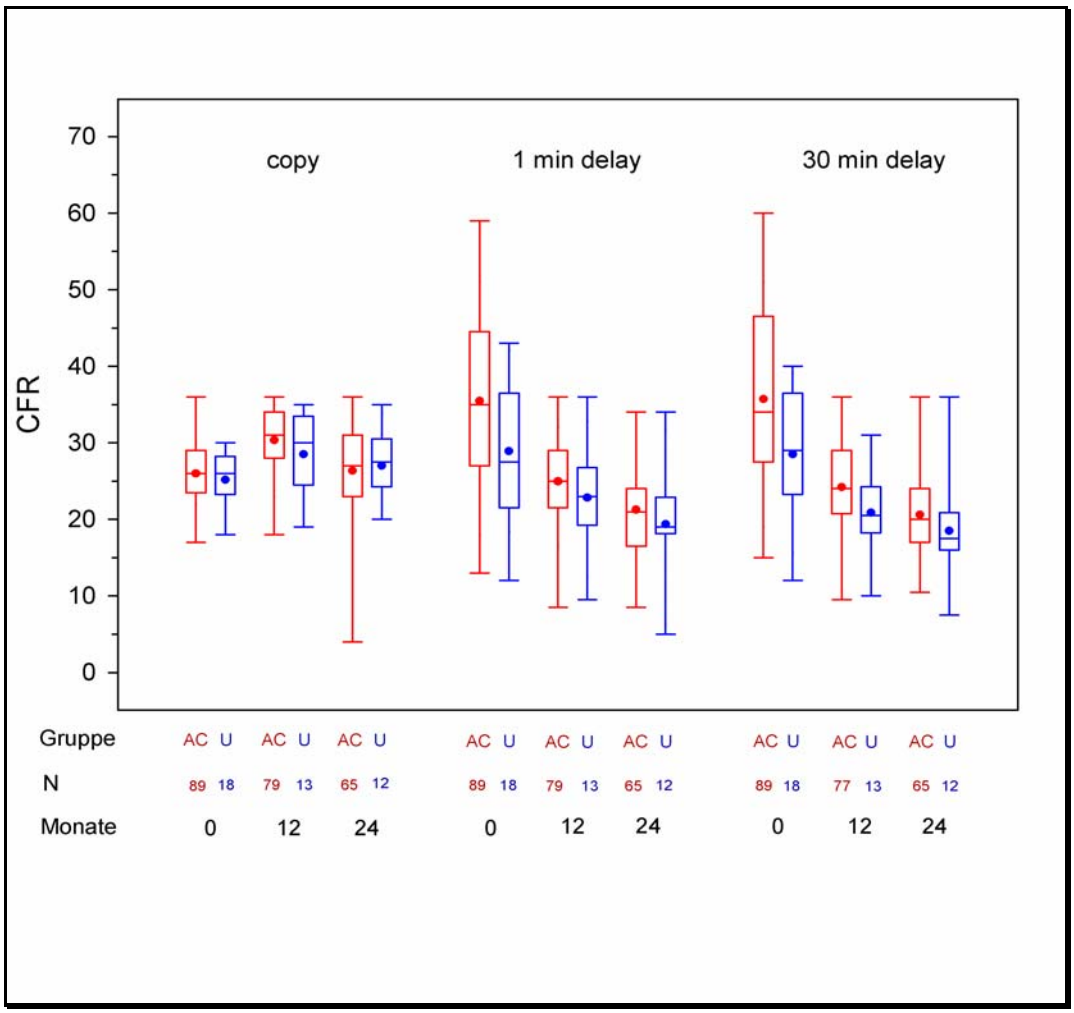


***Abbildung 14**: Parameter der Complex Figure Rey (CFR) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, AC vs. U (mit Avonex® und Copaxone® behandelte vs. unbehandelte Patienten); N=Probandenzahl*

Im Bereich der Gedächtnisleistung, die mit Hilfe des **VLMT** (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) untersucht wurde, zeigten sich zu Studienbeginn (U1) und in der 12-Monatsuntersuchung (U2) keine konsistent besseren Leistungen in einer der beiden Gruppen. Die Ergebnisse waren in allen Parametern des Tests uneinheitlich. In der 24-Monatsuntersuchung zeigte jedoch die Behandlungsgruppe in allen Parametern etwas bessere Leistungen als die Gruppe der unbehandelten Patienten. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.
Bei longitudinaler Betrachtung konnte in der Behandlungsgruppe in einzelnen Parametern eine Verbesserung beobachtet werden (VLMT1, VLMT3, VLMT4, VLMT5, VLMT6). Die Gruppe der unbehandelten Patienten zeigte nur in den Parametern VLMT1 und VLMT5 eine Verbesserung. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) ergab für VLMT3 (Summe der Durchgänge 1 bis 5) einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,02) zuungunsten der unbehandelten Patienten.
Ausführliche Ergebnisdarstellung siehe Tabelle 13.

3.2.6 Aufmerksamkeit

Im Bereich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, untersucht mit Hilfe des **PASAT** (Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test), zeigte sich die Behandlungsgruppe zu allen drei Untersuchungszeitpunkten besser als die Gruppe der unbehandelten Patienten. Dieser Gruppenunterschied erwies sich bei U3 statistisch als signifikant (p=0,02).
Im Verlauf verbesserten sich beide Gruppen mit ihren Werten. Die Verlaufsstatistik (D31) zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied. Siehe Tabelle 14 und Abbildung 15.

Tabelle 14: *Aufmerksamkeitsparameter (Gruppenvergleich AC vs. U)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**AC** MW (SD)	**U** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
PASAT	47,1 (10,5)	41,9 (9,5)	50,3 (7,9)	43,8 (11,3)	51,8 (7,8)	45,7 (12,5)	n.s.	0,02	n.s.
TAP-AL 1	38,7 (27,2)	32,7 (19,9)	39,2 (25,8)	40,7 (24,1)	38,9 (27,4)	33,3 (27,2)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AL 2	34,3 (25,7)	26,4 (16,4)	31,6 (21,9)	39,6 (26,5)	37,7 (25,5)	31,1 (23,2)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AL 3	38,1 (24,8)	39,2 (23,8)	37,4 (25,2)	49,3 (27,8)	44,1 (26,3)	38,7 (29,6)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 1	31,8 (34,3)	30,2 (23,6)	29,5 (25,2)	36,8 (26,3)	34,9 (23,2)	42,0 (25,4)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 2	40,0 (27,8)	38,1 (27,8)	43,1 (26,3)	47,7 (29,8)	47,3 (24,4)	33,1 (21,9)	n.s.	0,04	n.s.
TAP-GA 3	39,1 (28,3)	34,1 (28,6)	45,5 (28,2)	47,2 (26,6)	50,3 (23,5)	43,6 (25,4)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 4	33,0 (21,2)	33,1 (21,5)	35,4 (24,3)	42,8 (27,4)	41,4 (23,4)	40,0 (29,5)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 5	30,9 (21,0)	24,7 (25,0)	38,0 (28,5)	37,2 (21,5)	40,7 (25,4)	53,5 (22,7)	n.s.	n.s.	0,01
TAP-RW 1	37,7 (29,7)	33,2 (21,4)	47,0 (27,7)	41,1 (29,2)	57,9 (26,4)	54,4 (26,4)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-RW 2	55,0 (26,2)	59,8 (26,7)	63,1 (21,4)	69,6 (17,6)	64,7 (19,9)	61,9 (27,1)	n.s.	n.s.	n.s.

AC: Gruppe der behandelten Patienten (Avonex® und Copaxone®); **U**: Gruppe der unbehandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **PASAT**: Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test (Anzahl der Richtigen); **TAP-AL 1**: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Alertness (AL) ohne Warnton (Prozentrang des Rohwerts); **TAP-AL 2**: TAP-AL mit Warnton (Prozentrang des Rohwerts); **TAP-AL 3**: TAP-AL Kennwert der phasischen Alertness (Prozentrang); **TAP-GA 1**: TAP Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (GA) Gesamtreaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-GA 2**: TAP-GA Gesamtanzahl der Auslasser (Prozentrang); **TAP-GA 3**: TAP-GA Gesamtanzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang); **TAP-GA 4**: TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Median); **TAP-GA 5**: TAP-GA Reaktionszeit Töne (Prozentrang des Median); **TAP-RW 1**: TAP Subtest Reaktionswechsel (RW) Reaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-RW 2**: TAP-RW Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

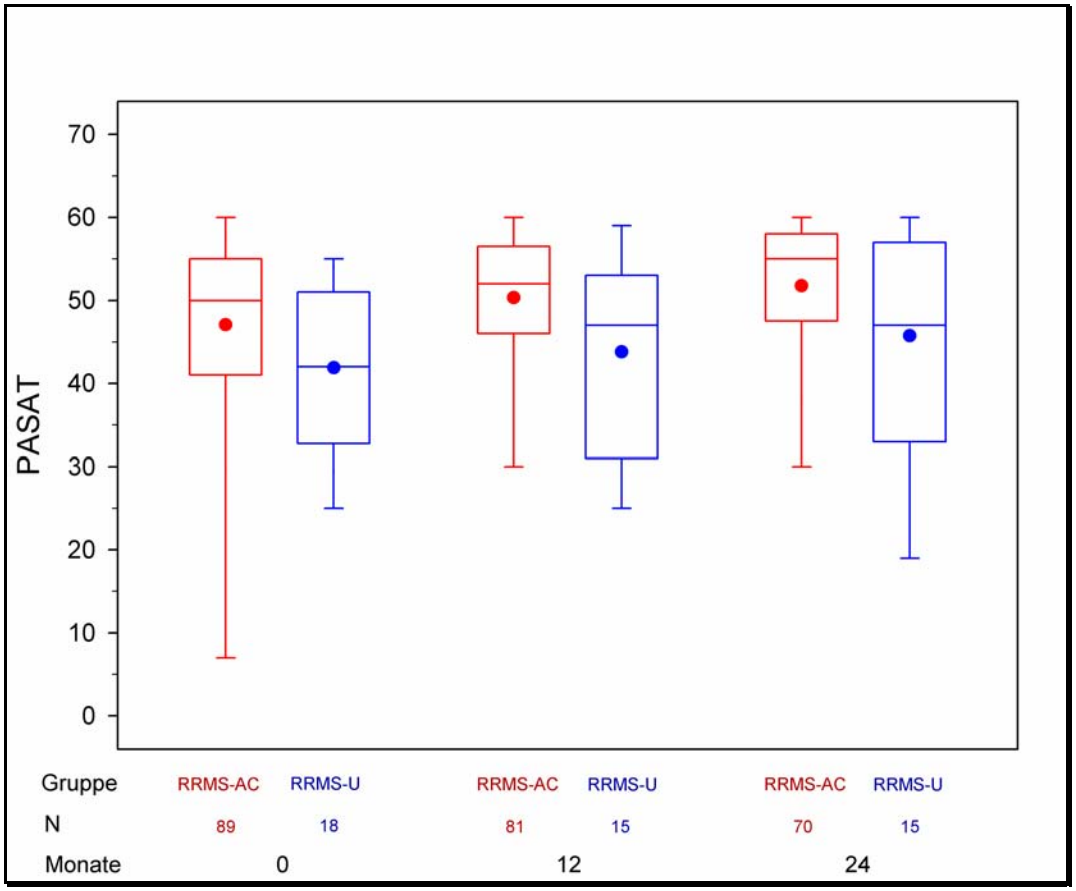


***Abbildung 15**: PASAT (Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, RRMS-AC vs. RRMS-U (mit Avonex® und Copaxone® behandelte Patienten vs. unbehandelte Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose); N=Probandenzahl*

Im Bereich der phasischen und tonischen Aufmerksamkeit, die mit Hilfe des Subtests „Alertness“ der Testbatterie (**TAP-AL**) gemessen wurde, zeigte die Behandlungsgruppe zu Studienbeginn (U1) und Studienende (U3) sowohl im Parameter „Reaktionszeit ohne Warnton“ (TAP-AL1) als auch in „Reaktionszeit mit Warnton“ (TAP-AL2) bessere Ergebnisse als die Gruppe der Unbehandelten. Die Zwischenuntersuchung nach 12 Monaten (U2) erbrachte jedoch bessere Ergebnisse für die unbehandelte Gruppe. Alle Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Der „Kennwert der phasischen Alertness“ (TAP-AL3) verhielt sich weitgehend wie die Reaktionszeiten, ohne statistische Relevanz.

Im Longitudinalverlauf zeigten sich keine konstanten Veränderungen. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb unauffällig. Ausführliche Ergebnisdarstellung siehe Tabelle 14.

Im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit, die durch den Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ der Testbatterie (**TAP-GA**) erfasst wurde, lagen die Ergebnisse der Behandlungsgruppe zu Studienbeginn (U1) in fast allen Parametern oberhalb denen der Gruppe der Unbehandelten, jedoch ohne statistische Relevanz. Die Zwischenuntersuchung (U2) ergab demgegenüber fast durchgehend bessere Ergebnisse für die unbehandelten Patienten. Dabei zeigte sich im Parameter „Gesamtanzahl der Auslasser“ (TAP-GA2) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlungsgruppe (p=0,04). Zu Studienende (U3) waren die Ergebnisse uneinheitlich und ohne statistische Relevanz.
Im Longitudinalverlauf kam es in der Behandlungsgruppen in allen Parametern zu Verbesserungen. Die Gruppe der unbehandelten Patienten konnte sich ebenfalls, bis auf die „Gesamtanzahl der Auslasser“ (TAP-GA2), in allen Parametern verbessern. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) ergab für den Parameter „Reaktionszeit auf Töne“ (TAP-GA5) einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,01). Hier zeigte die Gruppe der unbehandelten Patienten eine weitaus deutlichere Verbesserung als die Gruppe der behandelten Patienten. Siehe auch Tabelle 14.

Im Bereich der wechselnden Aufmerksamkeit, untersucht mit Hilfe des Subtests „Reaktionswechsel“ der Testbatterie (**TAP-RW**), konnte die Behandlungsgruppe im Parameter „Reaktionszeit“ (TAP-RW1) zu allen Untersuchungszeitpunkten bessere Leistungen vorweisen als die Gruppe der unbehandelten Patienten. Demgegenüber war die Gruppe der Unbehandelten in der „Anzahl der Fehlreaktionen“ (TAP-RW2) bei U1 und U2 besser. Die beobachteten Gruppenunterschiede waren ohne statistische Relevanz.
Bei longitudinaler Betrachtung zeigten beide Gruppen eine Verbesserung ihrer Reaktionszeit. Die „Anzahl der Fehlreaktionen“ verringerte sich in der Behandlungsgruppe, während sie in der Gruppe der Unbehandelten geringfügig zunahm. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb unauffällig.

3.3 Statistischer Vergleich der Avonex®-Gruppe (A) mit der Copaxone®-Gruppe (C)

3.3.1 Behaviorale Parameter

Tabelle 15: *Behaviorale Parameter (Gruppenvergleich A vs. C)*

	U 1		U 2		U 3		p		
Test	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
WIP	109,6 (13,5)	112,6 (13,8)					n.s.		
BDI	9,0 (7,0)	8,5 (6,0)	9,8 (7,9)	7,1 (7,2)	11,4 (9,5)	7,5 (7,4)	n.s.	n.s.	<0,001
EQ-5D VAS	73,0 (17,3)	79,8 (15,7)	72,7 (20,6)	79,8 (16,4)	71,6 (20,1)	77,4 (17,7)	n.s.	n.s.	n.s.
EQ-5D Score	6,5 (1,5)	6,5 (1,3)	6,8 (1,7)	6,5 (1,4)	6,6 (1,5)	6,7 (1,6)	n.s.	n.s.	n.s.
FSS	4,2 (1,7)	4,0 (1,6)	4,4 (1,8)	3,9 (1,6)	4,5 (1,7)	4,0 (2,1)	n.s.	n.s.	n.s.

A: Gruppe der mit Avonex® behandelten Patienten; **C**: Gruppe der mit Copaxone® behandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1**: Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **WIP**: Intelligenzquotient des WIP (reduzierter Wechsler-Intelligenztest); **BDI**: Beck Depressions-Inventar; **EQ-5D VAS**: visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D (EuroQol-Fragebogen zur Lebensqualität); **EQ-5D Score**: Summenscore EQ-5D; **FSS**: Fatigue- Severity- Scale (Punktewert)

Bei Betrachtung der globalen Intelligenz, gemessen mit Hilfe des **WIP** (Kurzform des Wechsler-Intelligenztests HAWI-E), erreichte die Avonex®-Gruppe (A) im Mittel (± SD) 109,6 ± 13,5 und die Copaxone®- Gruppe (C) 112,6 ± 13,8. Damit lagen die Copaxone®-Patienten durchschnittlich nur um 3,0 Punkte höher als die Avonex®-Patienten, was sich als nicht statistisch signifikant erwies.

Im Depressionsscore, gemessen anhand des **BDI** (Beck Depressions-Inventar), lag die Avonex®-Gruppe zu allen drei Untersuchungszeitpunkten etwas höher als die Copaxone®-Gruppe. In der 24-Monatsuntersuchung (U3) reichte der BDI-Score der Avonex®-Gruppe mit 11,4 ± 9,5 an die Schwelle einer milden Depres-

sion (11 Punkte) heran. Der BDI-Score der Copaxone®-Gruppe blieb während der Untersuchungsdauer der Studie in etwa stabil und unterhalb der Schwelle einer Depression. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zu den Untersuchungszeitpunkten U1 und U3.

Bei longitudinaler Betrachtung des BDI zeigte sich eine leichte Verbesserung des Scores in der Copaxone®-Gruppe, bei gleichzeitiger Verschlechterung in der Avonex®-Gruppe. In der statistischen Verlaufsanalyse (D31) erwies sich dieser Unterschied als statistisch signifikant ($p<0{,}001$). Siehe Tabelle 15 und Abbildung 16.

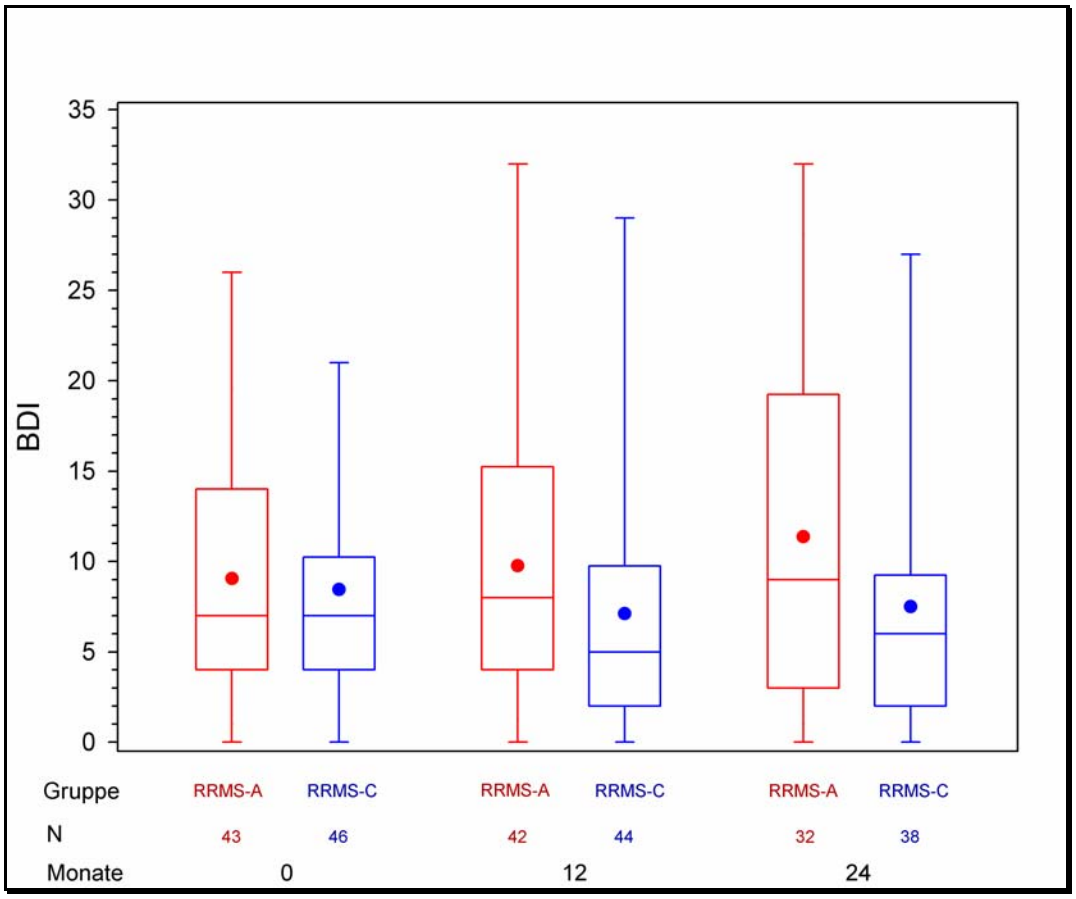


***Abbildung 16**: BDI-Score (Beck Depressions-Inventar) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, Avonex®-Gruppe vs. Copaxone®-Gruppe der Patienten mit schubförmig remittierender Multiplen Sklerose (RRMS-A vs. RRMS-C); N=Probandenzahl*

Im **EQ-5D**, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Basis einer visuellen Analogskala (**VAS**) bestimmt, zeigte sich, dass die Gruppe der Avonex®-Patienten ihre Lebensqualität zu allen Untersuchungszeitpunkten etwas geringer

einschätzte als die Gruppe der Copaxone®-Patienten. Diese Gruppenunterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.
Über die Zeit betrachtet zeigte sich eine leichte Verschlechterung in beiden Gruppen. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) ergab jedoch keine statistisch signifikanten Verlaufsunterschiede.
Im Summenscore des EQ-5D-Fagebogens (**EQ-5D Score**) wichen beide Gruppen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten kaum voneinander ab. Im Verlauf blieb der Score, sowohl der Avonex®- als auch der Copaxone®-Gruppe, relativ stabil. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verlaufsanalyse (D31). Siehe auch Tabelle 15.

Im Bereich der Fatigue, die anhand der **FSS** (Fatigue-Severity-Scale) bestimmt wurde, lag die Gruppe der Avonex®-Patienten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten knapp oberhalb des Schwellenwertes zur Fatigue (≥ 4) und über den Werten der Copaxone®-Patienten. Die Copaxone®-Gruppe schwankte mit ihren Werten um diesen Schwellenbereich. Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen waren statistisch nicht relevant.
Im Longitudinalverlauf kam es zu keinen wesentlichen Bewegungen des FSS-Wertes, sowohl in der Avonex®-Gruppe als auch in der Copaxone®-Gruppe. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb ohne relevanten Gruppenunterschied. Einzelheiten siehe Tabelle 15.

3.3.2 Klinische Untersuchungen

Wie bereits unter 3.2.2. angeführt, wird bei den folgenden klinischen Variablen zusätzlich zum Mittelwert mit Standardabweichung der Median angegeben. Die zugehörigen p-Werte wurden bei diesen ordinal skalierten Variablen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ermittelt.

Tabelle 16: *Klinische Parameter (Gruppenvergleich A vs. C)*

	U1		U2		U3		p		
KP	**A**	**C**	**A**	**C**	**A**	**C**	**U1**	**U3**	**D31**
EDSS Median MW (SD)	1,5 1,7 (1,4)	2,0 1,9 (1,0)	1,5 1,7 (1,4)	1,5 1,7 (1,4)	2,0 2,0 (1,5)	2,0 2,0 (1,6)	n.s.	n.s.	n.s.
CGI 1 Median MW (SD)	3,0 3,4 (1,1)	3,0 3,6 (1,0)	3,0 3,6 (1,0)	3,0 3,4 (0,9)	3,0 3,6 (1,1	3,0 3,2 (1,0)	n.s.	n.s.	n.s.
CGI 2 Median MW (SD)	1,0 0,9 (1,1)	0,0 0,7 (0,8)	1,0 1,6 (1,5)	1,0 1,9 (1,6)	1,0 1,8 (1,5)	1,0 1,8 (1,4)	n.s.	n.s.	n.s.
CGI 3 Median MW (SD)	1,0 1,0 (1,0)	0,0 0,7 (0,8)	1,0 1,2 (0,9)	1,0 1,2 (0,9)	1,0 1,2 (1,1)	1,0 1,2 (1,1)	n.s.	n.s.	n.s.
AI Median MW (SD)	0,0 0,7 (1,1)	0,0 0,7 (1,1)	0,0 0,9 (1,2)	0,0 0,8 (1,4)	0,5 1,1 (1,4)	0,0 0,9 (1,6)	n.s.	n.s.	n.s.
FS p Median MW (SD)	0,0 0,7 (1,2)	0,0 0,7 (1,1)	0,0 0,7 (1,2)	0,0 0,5 (1,0)	0,0 0,8 (1,4)	0,0 0,7 (1,1)	n.s.	n.s.	n.s.
FS k Median MW (SD)	0,0 0,7 (1,0)	0,5 0,9 (1,0)	0,0 0,8 (1,1)	0,0 0,7 (1,0)	0,0 0,8 (1,1)	0,0 0,7 (1,1)	n.s.	n.s.	n.s.
FS h Median MW (SD)	0,0 0,5 (0,8)	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,5 (0,9)	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,4 (0,8)	0,0 0,4 (0,6)	n.s.	n.s.	0,04
FS s Median MW (SD)	0,0 0,6 (0,9)	1,0 0,8 (0,8)	0,0 0,7 (0,9)	1,0 0,9 (0,9)	0,0 0,7 (0,9)	0,0 0,7 (0,9)	n.s.	n.s.	n.s.
FS b Median MW (SD)	0,0 0,3 (0,6)	0,0 0,3 (0,6)	0,0 0,4 (0,6)	0,0 0,4 (0,7)	0,0 0,5 (0,7)	0,0 0,5 (0,8)	n.s.	n.s.	n.s.
FS v Median MW (SD)	0,0 0,5 (1,2)	0,0 0,5 (1,0)	0,0 0,6 (1,1)	0,0 0,6 (1,1)	0,0 0,8 (1,3)	0,0 0,5 (0,9)	n.s.	n.s.	n.s.
FS rh Median MW (SD)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,1 (0,4)	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,3 (0,5)	0,0 0,2 (0,5)	n.s.	n.s.	n.s.
FS lh Median MW (SD)	0,0 0,3 (0,6)	0,0 0,2 (0,4)	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,1 (0,4)	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,2 (0,5)	n.s.	n.s.	n.s.

KP: Klinische Parameter; **A**: Gruppe der mit Avonex® behandelten Patienten; **C**: Gruppe der mit Copaxone® behandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **n.s.:** nicht signifikant; **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.**: nicht signifikant; **EDSS**: Expanded Disability Status Scale; **CGI 1**: Clinical Global Impression (CGI) Schweregrad der Krankheit; **CGI 2**: CGI Therapeutische Wirksamkeit; **CGI 3**: CGI Unerwünschte Wirkungen; **AI**: Ambulation Index; **FS p**: Funktioneller Status (FS) Pyramidenbahn; **Fs k**: FS Koordination; **Fs h**: FS Hirnstamm; **Fs s**: FS Sensibilität; **Fs b**: FS Blase/Darm; **Fs v**: FS Visus (korrigiert); **Fs rh**: FS rechte Hand; **Fs lh**: FS linke Hand

Bei der Erfassung des klinischen Schweregrades der Multiplen Sklerose, die mit Hilfe der **EDSS** (Expanded Disability Status Scale) erfolgte, erbrachte der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen nahezu konkruente Ergebnisse zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Der EDSS verschlechterte sich in der Avonex®- Gruppe von (MW ± SD) 1,7 ± 1,4 zu Studienbeginn (U1) diskret auf 2,0 ± 1,5 zu Studienende (U3) und in der Copaxone®- Gruppe nur minimal von 1,9 ± 1,0 auf 2,0 ± 1,6. Betrachtete gruppenspezifische Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Im Bereich des globalen klinischen Urteils, das mit Hilfe des **CGI** (Global Clinical Impression) erfasst wurde, zeigten sämtliche Aspekte keine relevanten Gruppenunterschiede. So ergaben sich im Parameter „Schweregrad der Krankheit“ (CGI 1) keine nennenswerten Unterschiede zwischen Avonex®- und Copaxone®-Patienten. Der Median beider Gruppen lag zu allen drei Untersuchungszeitpunkten bei 3,0 Punkten, was dem Ausprägungsgrad „leichte Erkrankung“ entsprach. Zu den Untersuchungszeitpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Im Verlauf ergaben sich keine relevanten Veränderungen in beiden Gruppen. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb unauffällig.
Der Parameter „therapeutische Wirksamkeit“ (CGI 2) ergab ebenfalls keine relevanten Differenzen zwischen Avonex®- und Copaxone®-Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten. Über die Zeit betrachtet zeigte sich in beiden Gruppen eine Verschlechterung in diesem Parameter (Mittelwert) zwischen U1 und U2 von 0,7 Punkten (Avonex®-Gruppe), bzw. 1,2 Punkten (Copaxone®- Gruppe). Die Verlaufsstatistik (D31) ergab ebenfalls keine relevanten Gruppenunterschiede.
Diese Beobachtungen gelten auch für den CGI-Parameter „unerwünschte Wirkungen“ (CGI 3).

Im Ambulation-Index (**AI**) ergaben sich zu Studienbeginn (U1) keine relevanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Dies war auch zu den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3 der Fall.
Im Verlauf verschlechterten sich die Mittelwerte in beiden Gruppen etwas. Die Verlaufsstatistik (D31) zeigte jedoch keinen Gruppen-relevanten Effekt.

Bei der Untersuchung des funktionellen Status (**FS**) fanden sich nur in einzelnen Bereichen Unterschiede zwischen Avonex®-Patienten und Copaxone®-Patienten. In den Parametern „Pyramidenbahn“, „Koordination“, „Sensibilität“, „Visus“, „rechte Hand“ und „linke Hand“ (FSp, FSk, FSs, FSv, FSrh, FSlh) waren die Ergebnisse in den beiden Gruppen bei allen Untersuchungen ohne relevanten Unterschied und blieben auch im Verlauf stabil.
Der Parameter „Hirnstamm“ (FSh) zeigte zu U1 und U2 für die Avonex®-Gruppe schlechtere Werte als für die Copaxone®-Gruppe. Im Verlauf blieben dabei die Werte der Avonex®-Gruppe stabil, während sich die Copaxone®-Gruppe verschlechterte. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) erbrachte hier einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,046) zuungunsten der Copaxone®-Gruppe.
Der Parameter „Blase/Darm“ ergab für beide Gruppen keine Unterschiede zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Im Verlauf verschlechterten sich die Werte in beiden Vergleichsgruppen in gleichem Maße und die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb somit ohne Gruppen-relevanten Effekt.
Ausführliche Ergebnisdarstellung in Tabelle 16.

3.3.3 Exekutive Funktionen

Im Bereich der verbalen Fluency, die mit Hilfe des **RWT** (Regensburger Wortflüssigkeitstest) untersucht wurde, zeigten sich weitgehend ausgewogene Ergebnisse im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Es konnten keine statistischen Auffälligkeiten nachgewiesen werden.
Im Longitudinalverlauf zeigte sowohl die Avonex®- als auch die Copaxone®-Gruppe Verbesserungen in allen vier Parametern des Tests. Die Verlaufsstatistik (D31) blieb unauffällig. Ausführliche Ergebnisse siehe Tabelle 17.

Im Bereich der non-verbalen Fluency, die mittels des **RFFT** (Ruff Figural Fluency Test) erfasst wurde, zeigten sich keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen Avonex®- und Copaxone®-Patienten. Im Parameter „total unique designs“ (RFFT-tud) konnten sich beide Gruppen im Longitudinalverlauf verbessern, während im Parameter „error ratio“ (RFFT-er) beide Vergleichsgruppen eine Verschlechterung

aufwiesen. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) zwischen den Behandlungsgruppen blieb dabei unauffällig. Siehe auch Tabelle 17.

Tabelle 17: *Exekutive Funktionen (Gruppenvergleich A vs. C)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
RWT-FLW	32,2 (26,4)	32,8 (25,8)	36,4 (29,4)	35,3 (29,4)	39,8 (30,4)	45,1 (29,0)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-FLKW	26,0 (25,2)	33,9 (27,4)	32,0 (26,5)	32,8 (27,8)	37,2 (27,0)	41,7 (33,2)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-SW	27,3 (25,3)	30,5 (25,6)	38,0 (30,3)	33,4 (24,9)	41,4 (30,9)	38,0 (28,8)	n.s.	n.s.	n.s.
RWT-SKW	41,5 (28,7)	42,5 (28,1)	41,5 (28,7)	42,5 (28,1)	47,6 (31,1)	45,2 (27,2)	n.s.	n.s.	n.s.
RFFT-tud	40,4 (22,4)	47,3 (23,8)	54,1 (28,7)	53,8 (25,1)	65,8 (27,9)	62,7 (25,1)	n.s.	n.s.	n.s.
RFFT-er	40,8 (29,5)	35,8 (26,2)	30,1 (25,6)	34,7 (24,2)	35,1 (23,6)	28,9 (22,5)	n.s.	n.s.	n.s.
FWIT-FWL	55,9 (9,0)	55,2 (8,2)	55,1 (9,4)	55,6 (7,3)	56,5 (10,0)	57,1 (6,9)	n.s.	n.s.	n.s.
FWIT-FSB	55,8 (9,3)	57,9 (9,6)	57,6 (9,2)	57,7 (9,5)	57, 2 (10,9)	59,9 (9,1)	n.s.	n.s.	n.s.
FWIT-INT	56,3 (7,5)	57,0 (7,7)	58,2 (8,5)	57,8 (7,7)	58,9 (8,4)	59,0 (8,2)	n.s.	n.s.	n.s.

A: Gruppe der mit Avonex® behandelten Patienten; **C**: Gruppe der mit Copaxone® behandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **RWT-FLW**: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) Formallexikalische Wortflüssigkeit (Prozentrang); **RWT-FLKW**: RWT Formallexikalischer Kategorienwechsel (Prozentrang); **RWT-SW**: RWT Semantische Wortflüssigkeit (Prozentrang); **RWT-SKW**: RWT Semantischer Kategorienwechsel (Prozentrang); **RFFT-tud**: Ruff Figural Fluency Test (RFFT) total unique designs (normalized percentiles); **RFFT-er**: RFFT error ratio (normalized percentiles); **FWIT-FWL**: Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) Farbwörterlesen (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm); **FWIT-FSB**: FWIT Farbstrichebenennen (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm); **FWIT-INT**: FWIT Interferenzversuch (T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm)

Im Bereich der Interferenzverarbeitung, die mit Hilfe des **FWIT** (Farbe- Wort- Interferenztest) untersucht wurde, wichen die beiden Gruppen in ihren Ergebnissen zu allen Untersuchungszeitpunkten kaum voneinander ab.

Im Longitudinalverlauf zeigten sich beide Gruppen in ihren Ergebnissen stabil. Es kam zu keinen statistisch relevanten Unterschieden. Ausführliche Ergebnisse in Tabelle 17.

3.3.4 Arbeitsgedächtnis

Im Bereich des Ultrakurzzeitgedächtnisses, das durch die unmittelbaren Gedächtnisspannen im **WMS-R** (Wechsler- Gedächtnistest, revised) erfasst wurde, zeigte die Copaxone®-Gruppe sowohl im Parameter „Zahlenspanne rückwärts“ als auch im Parameter „Blockspanne rückwärts“ zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eine etwas bessere Leistung als die Avonex®-Gruppe. Diese Unterschiede waren nicht von statistischer Relevanz.

Tabelle 18: *Arbeitsgedächtnis (Gruppenvergleich A vs. C)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
WMS-R-ZS	51,8 (25,5)	58,7 (26,9)	61,1 (25,4)	66,4 (23,5)	61,7 (27,3)	66,6 (28,2)	n.s.	n.s.	n.s.
WMS-R-BS	51,7 (33,7)	54,3 (30,3)	53,5 (32,1)	60,1 (29,9)	52,7 (30,2)	61,8 (27,4)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AG 1	48,1 (29,2)	46,4 (27,1)	52,0 (30,1)	43,9 (25,5)	44,8 (26,8)	44,4 (24,9)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AG 2	46,4 (26,4)	53,5 (29,4)	51,4 (32,8)	52,5 (31,0)	48,7 (29,1)	55,9 (30,4)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AG 3	55,7 (30,7)	33,1 (25,6)	52,9 (29,4)	53,3 (29,9)	50,7 (26,9)	58,5 (30,5)	0,02	n.s.	n.s.

A: Gruppe der mit Avonex® behandelten Patienten; **C**: Gruppe der mit Copaxone® behandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **WMS-R-ZS**: Wechsler-Gedächtnistest revised (WMS-R) Zahlenspanne rückwärts (Prozentrang); **WMS-R-BS**: WMS-R Blockspanne rückwärts (Prozentrang); **TAP-AG1**: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Subtest Arbeitsgedächtnis (TAP-AG) Reaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-AG 2**: Anzahl der Auslasser (Prozentrang); **TAP-AG 3**: Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

Im Longitudinalverlauf kam es in beiden Gruppen zu Leistungsverbesserungen in beiden Parametern. Die Verlaufsstatistik (D31) zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied. Siehe auch Tabelle 18.

Im Bereich Arbeitsgedächtnis, das durch den Subtest „Arbeitsgedächtnis“ der Testbatterie (**TAP-AG**) erfasst wurde, erwies sich die Avonex®- Gruppe in dem Parameter „Reaktionszeit“ (TAP-AG1) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten besser als die Copaxone®-Gruppe. Andererseits zeigte die Avonex®-Gruppe bei allen Untersuchungen eine höhere „Anzahl der Auslasser“ (TAP-AG2). Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jeweils ohne statistische Relevanz. Im Parameter „Anzahl der Fehlreaktionen“ (TAP-AG3) zeigte sich bei U1 ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,02) zuungunsten der Copaxone®-Gruppe, nicht dagegen bei U2 und U3.
Im Longitudinalverlauf kam es zu keinen bemerkenswerten Veränderungen. In den Parametern „Reaktionszeit“ und „Anzahl der Auslasser“ blieben beide Gruppen weitgehend gleich. Die „Anzahl der Fehlreaktionen“ verbesserte sich lediglich in der Copaxone®-Gruppe. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) zeigte keine Auffälligkeiten. Siehe auch Tabelle 18.

3.3.5 Lernen und Gedächtnis (verbal und visuospatial)

Im Bereich der visuellen Perzeption, untersucht mit Hilfe der **CFR** (Complex Figure Rey), zeigten sich die Ergebnisse der beiden Vergleichsgruppen in allen Parametern („Kopierleistung“, „Wiedergabe nach 1 Minute“, „Wiedergabe nach 30 Minuten“) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten fast identisch.
Im longitudinalen Verlauf kam es zu einem, in beiden Gruppen weitgehend parallel verlaufenden, Absinken der Wiedergabeleistung (nach 1 und nach 30 Minuten), während die Kopierleistung weitgehend unverändert blieb. Die statistische Verlaufanalyse (D31) erbrachte keine gruppenrelevanten Unterschiede. Siehe auch Tabelle 19.

Tabelle 19: *Lernen und Gedächtnis (Gruppenvergleich A vs. C)*

	U1		U2		U3		p		
Test	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
CFR-copy	26,0 (3,6)	26,0 (3,7)	30,3 (5,1)	30,4 (3,5)	27,7 (5,0)	25,3 (6,7)	n.s.	n.s.	n.s.
CFR-1'd	35,5 (12,2)	35,4 (10,5)	24,0 (7,0)	25,9 (4,6)	21,1 (6,4)	21,4 (5,6)	n.s.	n.s.	n.s.
CFR-30'd	35,9 (12,4)	35,6 (10,8)	23,3 (7,2)	25,0 (4,6)	20,6 (7,0)	20,6 (5,2)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 1	62,0 (25,6)	63,1 (27,4)	71,6 (27,4)	72,5 (28,4)	74,4 (22,3)	70,2 (22,2)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 2	62,9 (26,3)	67,0 (25,0)	64,4 (21,6)	69,0 (16,4)	61,9 (24,1)	66,1 (20,7)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 3	64,9 (27,8)	71,7 (25,4)	76,0 (24,4)	81,2 (22,8)	75,9 (24,7)	78,5 (20,9)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 4	50,2 (24,8)	51,1 (25,4)	54,0 (25,4)	60,8 (22,3)	54,5 (28,1)	50,4 (25,5)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 5	58,8 (33,7)	63,3 (27,8)	64,5 (28,0)	77,6 (21,7)	58,6 (32,6)	65,3 (24,6)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 6	47,8 (27,7)	49,2 (24,8)	52,5 (28,3)	64,1 (21,7)	53,9 (27,2)	50,0 (25,4)	n.s.	n.s.	n.s.
VLMT 7	63,5 (22,2)	62,3 (20,7)	56,5 (18,7)	56,2 (15,4)	59,1 (13,7)	57,6 (14,1)	n.s.	n.s.	n.s.

A: Gruppe der mit Avonex® behandelten Patienten; **C**: Gruppe der mit Copaxone® behandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1**: Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **CFR-copy**: Complex Figure Rey (CFR) Kopie (Punkte); **CFR-1'd** : 1 min delay (Punkte) ; **CFR-30'd** : 30 min delay (Punkte); **VLMT 1**: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) 1. Durchgang (Prozentrang);; **VLMT 2**: 5. Durchgang (Prozentrang); **VLMT 3**: Summe der Durchgänge 1 bis 5 (Prozentrang); **VLMT 4**: Verlust nach Interferenz (Prozentrang); **VLMT 5**: Abrufleistung nach 30 min (Prozentrang); **VLMT 6**: Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Prozentrang); **VLMT 7**: Wiedererkennungsleistung (Prozentrang)

Im Bereich der Gedächtnisleistung zum Erwerb und Behalten von verbalen Informationen, die mit Hilfe des **VLMT** (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) untersucht wurde, zeigte sich keine gruppenrelevante Unterschiede zwischen der Copaxone®-Gruppe und der Avonex®- Gruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten.

Im longitudinalen Verlauf zeigten beide Gruppen in einigen Parametern Verbesserungen (A: VLMT1, VLMT3, VLMT4, VLMT6; C: VLMT1, VLMT3, VLMT5, VLMT7) und in einigen Parametern auch Verschlechterungen (A: VLMT2, VLMT7; C: VLMT2, VLMT4, VLMT6). Die statistische Verlaufsanalyse erbrachte jedoch keine statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Siehe auch Tabelle 19.

3.3.6 Aufmerksamkeit

Im Bereich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, die mit Hilfe des **PASAT** (Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test) untersucht wurde, fielen die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Avonex®- Gruppe und denen der Copaxone®-Gruppe bei allen Untersuchungen minimal und statistisch nicht signifikant aus.
Im Verlauf konnten sich beide Gruppen verbessern. Die Verlaufsanalyse ergab dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede. Siehe auch Tabelle 20.

Im Bereich der tonischen und phasischen Aufmerksamkeit, gemessen mittels des Subtests „Aufmerksamkeit“ der Testbatterie (**TAP-AL**), konnte keine der beiden Gruppen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten konstant bessere Ergebnisse aufweisen. Aufgetretene Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.
Bei longitudinaler Betrachtung blieben die Ergebnisse im Parameter „Reaktionszeit ohne Warnton“ (TAP-AL1) in beiden Gruppen weitgehend stabil. In den Parametern „Reaktionszeit mit Warnton“ (TAP-AL2) und „Kennwert der phasischen Alertness“ (TAP-AL3) zeigten beide Gruppen Verbesserungen im Verlauf. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb unauffällig. Siehe Tabelle 20 für ausführliche Ergebnisse.

Tabelle 20: *Aufmerksamkeitsparameter (A vs. C)*

Test	U1		U2		U3		p		
	A MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**A** MW (SD)	**C** MW (SD)	**U1**	**U3**	**D31**
PASAT	47,3 (9,0)	46,8 (11,8)	49,8 (7,5)	50,9 (8,4)	51,1 (8,6)	52,4 (7,1)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AL 1	38,7 (29,0)	38,6 (25,8)	41,3 (26,6)	37,1 (25,2)	38,2 (27,6)	39,4 (27,6)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AL 2	33,6 (26,5)	34,9 (25,2)	30,5 (21,5)	32,7 (22,5)	36,2 (26,3)	39,0 (24,9)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-AL 3	36,8 (24,4)	39,3 (25,5)	33,0 (24,2)	41,7 (25,7)	45,1 (27,5)	43,2 (25,6)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 1	33,4 (40,9)	30,3 (27,1)	32,0 (28,6)	26,9 (21,4)	35,4 (26,0)	34,4 (20,8)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 2	39,3 (27,9)	40,7 (28,0)	41,8 (24,9)	44,3 (27,9)	50,1 (23,7)	44,9 (25,2)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 3	36,4 (30,6)	43,0 (25,3)	47,8 (27,2)	43,3 (29,2)	52,7 (27,5)	48,2 (23,7)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-GA 4	39,8 (21,2)	24,4 (18,5)	39,0 (25,0)	32,1 (23,4)	44,1 (23,7)	39,0 (23,2)	0,03	n.s.	n.s.
TAP-GA 5	30,8 (17,8)	30,9 (24,6)	41,9 (29,6)	34,4 (27,3)	41,8 (27,0)	39,8 (24,2)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-RW 1	41,0 (30,5)	34,6 (28,8)	50,6 (28,1)	43,4 (27,1)	63,2 (28,0)	53,3 (24,2)	n.s.	n.s.	n.s.
TAP-RW 2	53,9 (27,3)	56,0 (25,3)	59,2 (23,5)	67,0 (18,5)	64,2 (22,0)	65,1 (18,0)	n.s.	n.s.	n.s.

A: Gruppe der mit Avonex® behandelten Patienten; **C**: Gruppe der mit Copaxone® behandelten Patienten; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **U1** :Basisdaten; **U2**: Untersuchung nach 12 Monaten; **U3**: Untersuchung nach 24 Monaten; **D31**: Unterschied im Gesamtverlauf (U3-U1); **p**: Signifikanzniveau; **n.s.:** nicht signifikant; **PASAT**: Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test (Anzahl der Richtigen); **TAP-AL 1**: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Alertness (AL) ohne Warnton (Prozentrang des Rohwerts); **TAP-AL 2**: TAP-AL mit Warnton (Prozentrang des Rohwerts); **TAP-AL 3**: TAP-AL Kennwert der phasischen Alertness (Prozentrang); **TAP-GA 1**: TAP Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (GA) Gesamtreaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-GA 2**: TAP-GA Gesamtanzahl der Auslasser (Prozentrang); **TAP-GA 3**: TAP-GA Gesamtanzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang); **TAP-GA 4**: TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Median); **TAP-GA 5**: TAP-GA Reaktionszeit Töne (Prozentrang des Median); **TAP-RW 1**: TAP Subtest Reaktionswechsel (RW) Reaktionszeit (Prozentrang des Median); **TAP-RW 2**: TAP-RW Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

Im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit, die durch den Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ der Testbatterie (**TAP-GA**) erfasst wurde, wiesen die Avonex®-Patienten im Parameter „Gesamtreaktionszeit“ (TAP-GA1) zu allen drei Untersu-

chungszeitpunkten bessere Werte auf als die Copaxone®-Patienten. In der „Gesamtanzahl der Auslasser“ (TAP-GA2) zeigte die Copaxone®-Gruppe bei U1 und U2, in der „Anzahl der Fehlreaktionen“ (TAP-GA3) bei U1 bessere Ergebnisse. In den Parametern „Reaktionszeit auf Quadrate“ (TAP-GA4) und „Reaktionszeit auf Töne“ (TAP-GA5) lagen wiederum die Avonex®-Patienten fast vor den Copaxone®-Patienten. Dabei ergab sich in der „Reaktionszeit auf Quadrate“ zu Studienbeginn (U1) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Copaxone®-Patienten (p=0,03).
Bei longitudinaler Betrachtung zeigten beide Gruppen in der Mehrzahl der Parameter Verbesserungen. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) blieb für sämtliche Parameter unauffällig. Ausführliche Ergebnisdarstellung in Tabelle 20.

Im Bereich der wechselnden Aufmerksamkeit, untersucht mit Hilfe des Subtests „Reaktionswechsel“ der Testbatterie (**TAP-RW**), konnte die Avonex®-Gruppe zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eine bessere „Reaktionszeit“ (TAP-RW1) nachweisen. Demgegenüber zeigte die Copaxone®-Gruppe in allen Untersuchungen eine geringere „Anzahl an Fehlreaktionen“ (TAP-RW2). Sämtliche Gruppenunterschiede waren statistisch nicht signifikant.
Im Verlauf konnten sich beide Gruppen in beiden Parametern verbessern. Die statistische Verlaufsanalyse (D31) zeigte jedoch keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede in der Lernleistung. Siehe auch Tabelle 20.

3.4 MRT- Ergebnisse

3.4.1 Deskriptive Analyse der erfassten MRT-Parameter

Die Ausprägung der einzelnen MRT-Variablen wurde zu Studienbeginn (MRT1) und bei Abschluss der Studie (MRT2) kategorial erfasst. Die Tabellen 21 bis 26 geben einen Überblick über die Ergebnisse der erfassten Parameter (T1-Läsionsvolumen, relatives T2-Läsionsvolumen, Atrophie, Cella media Index, Balkenatrophie, Kontrastmittelherde) in den drei Patientensubgruppen (A, C, U).

Im Bereich der semiquantitativen Abschätzung des T2-Läsionsvolumens ergaben sich für die drei Patientenuntergruppen vergleichbare Ergebnisse. Der Großteil der

Probanden ließ sich zu Studienbeginn (MRT1) in die Kategorie 2 (punkt- und fleckförmig disseminiert, keine Konfluenz) einordnen. In der Avonex®-Gruppe waren dies 34,9%, in der Copaxone®-Gruppe 28,3% und in der Gruppe der unbehandelten Patienten 42,1% der Probanden. Die nächst häufigen Kategorien waren Kategorie 1 (punktförmig, singulär, keine Konfluenz) und Kategorie 3 (disseminiert, mit beginnender Konfluenz). Dies galt für alle drei Patientenuntergruppen. Siehe Tabelle 21.

***Tabelle 21**: semiquantitative Abschätzung des T2-Läsionsvolumens*

T2-Volumen	MRT 1						MRT 2					
	A		**C**		**U**		**A**		**C**		**U**	
	N	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
f.A.	2	4,7	0	0	2	10,5	11	25,6	10	21,7	5	26,3
0	0	0	2	4,3	1	5,3	1	2,3	1	2,2	1	5,3
1	10	23,3	12	26,1	3	15,8	7	16,3	11	23,9	2	10,5
2	15	34,9	13	28,3	8	42,1	11	25,6	9	19,6	5	26,3
3	10	23,3	13	28,3	4	21,1	8	18,6	11	23,9	6	31,6
4	4	9,3	5	10,9	1	5,3	3	7,0	3	6,5	0	0
5	2	4,7	1	2,2	0	0	2	4,7	1	2,2	0	0
Total	43	100	46	100	19	100	43	100	46	100	19	100

MRT 1: Erstuntersuchung (Magnetresonanztomographie); **MRT 2**: Zweituntersuchung nach 24 Monaten; **A**: Avonex®-Patienten; **C**: Copaxone®-Patienten; **U**: unbehandelte Patienten; **N**: Probandenzahl; **%**: Anteil an der Gesamtprobandenanzahl einschließlich Studienabbrecher; **f.A.**: fehlende Angaben (bei Studienabbrechern) ; **0**: keine Läsion; **1**: Läsion punktförmig, singulär, keine Konfluenz; **2**: Läsion punkt- und fleckförmig disseminiert, keine Konfluenz; **3**: Läsion disseminiert mit beginnender Konfluenz; **4**: beginnende zirkuläre Konfluenz an den Ventrikelkanten; **5**: großflächige, ausgeprägte Konfluenz

Auch im Longitudinalverlauf (MRT2) wurde ersichtlich, dass die Mehrzahl der Patienten in den Kategorien 1 bis 3 verblieben. Eine leichte Verminderung der Absolutzahlen in diesen Kategorien war durch die Studienabbrecher bedingt. Shifts zwischen den Kategorien im Longitudinalverlauf waren auf Einzelfälle begrenzt. Bemerkenswerterweise erhöhte sich die Absolutzahl der Patienten in der Kategorie 3 im Verlauf, was auf eine Verschlechterung bei den Unbehandelten hindeutete. Siehe Tabelle 21.

Im Bereich der semiquantitativen Abschätzung des relativen T1-Läsionsvolumens („black holes“) zeigten sich zu Studienbeginn (MRT1) für alle drei Gruppen vergleichbare Ergebnisse. Der Großteil der Probanden ließ sich in die Kategorie 0 (keine T1-Läsionen) einordnen (Avonex® 51,2%, Copaxone® 56,5% und Unbehandelte 47,4%). Bei Studienabschluss (MRT2) waren es weniger: 39,5% der Avonex®-Patienten, 45,7% der Copaxone®-Patienten und 36,8% der Unbehandelten waren in Kategorie 0. Allerdings verzeichneten die höheren Kategorien keinen Zuwachs an Patienten, sondern blieben gleich oder fielen ab. Siehe Tabelle 22.

***Tabelle 22**: semiquantitative Abschätzung des relativen T1-Läsionsvolumens „black holes“*

T1-Volumen	MRT 1						MRT 2					
	A		**C**		**U**		**A**		**C**		**U**	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
f.A.	2	4,7	1	2,2	2	10,5	11	25,6	10	21,7	5	26,3
0	22	51,2	26	56,5	9	47,4	17	39,5	21	45,7	7	36,8
1	6	14,0	7	15,2	2	10,5	7	16,3	5	10,9	2	10,5
2	7	16,3	9	19,6	4	21,1	3	7,0	6	13,0	3	15,8
3	6	14,0	3	6,5	2	10,5	5	11,6	4	8,7	2	10,5
Total	43	100	46	100	19	100	43	100	46	100	19	100

MRT 1: Erstuntersuchung (Magnetresonanztomographie); **MRT 2**: Zweituntersuchung nach 24 Monaten; **A**: Avonex®-Patienten; **C**: Copaxone®-Patienten; **U**: unbehandelte Patienten; **n**: Probandenzahl; **%**: Anteil an der Gesamtprobandenanzahl einschließlich Studienabbrecher; **f.A.** : fehlende Angaben (bei Studienabbrechern); **0**: keine T1-Läsionen; **1**: vereinzelte T1-Läsionen; **2**: T1-Läsionen <50% der T2-Läsionen; **3**: T1-Läsionen >50% der T2-Läsionen

Im Bereich der semiquantitativen Einschätzung des Atrophiegrades zeigte zu Studienbeginn (MRT1) der Großteil der Patienten keine cerebrale Atrophie (Kategorie 0).

Im Longitudinalverlauf nach 24 Monaten (MRT2) kam es bezüglich der Studienabbrecher zu einem leichten Abfall in der Kategorie 0 (keine Atrophie), die immer noch den größten Anteil der Patienten einschloss. Alle Ergebnisse in Tabelle 23.

***Tabelle 23**: semiquantitative Einschätzung der Atrophie*

Atrophie	MRT 1						MRT 2					
	A		**C**		**U**		**A**		**C**		**U**	
	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%
f.A.	2	4,7	0	0	2	10,5	11	25,6	10	21,7	5	26,3
0	31	72,1	37	80,4	11	57,9	22	51,2	28	60,9	9	47,4
1	6	14,0	8	17,4	6	31,6	6	14,0	7	15,2	5	26,3
2	4	9,3	1	2,2	0	0	4	9,3	1	2,2	0	0
Total	43	100	46	100	19	100	43	100	46	100	19	100

MRT 1: Erstuntersuchung (Magnetresonanztomographie); **MRT 2**: Zweituntersuchung nach 24 Monaten; **A**: Avonex®-Patienten; **C**: Copaxone®-Patienten; **U**: unbehandelte Patienten; **n**: Probandenzahl; **%**: Anteil an der Gesamtprobandenanzahl einschließlich Studienabbrecher; **f.A.** : fehlende Angaben (bei Studienabbrechern); **0**: keine Atrophie; **1**: leichte Atrophie; **2**: deutliche Atrophie

***Tabelle 24**: Cella Media Index*

Cella Media Index	MRT 1						MRT 2					
	A		**C**		**U**		**A**		**C**		**U**	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
f.A.	2	4,7	0	0	2	10,5	11	25,6	10	21,7	5	26,3
0	29	67,4	34	73,9	14	73,7	21	48,8	27	58,7	9	47,4
1	8	18,6	9	19,6	2	10,5	7	16,3	6	13,0	4	21,1
2	4	9,3	2	4,3	1	5,3	3	7,0	2	4,3	1	5,3
3	0	0	1	2,2	0	0	1	2,3	1	2,2	0	0
Total	43	100	46	100	19	100	43	100	46	100	19	100

MRT 1: Erstuntersuchung (Magnetresonanztomographie); **MRT 2**: Zweituntersuchung nach 24 Monaten; **A**: Avonex®-Patienten; **C**: Copaxone®-Patienten; **U**: unbehandelte Patienten; **n**: Probandenzahl; **%**: Anteil an der Gesamtprobandenanzahl einschließlich Studienabbrecher; **f.A.** : fehlende Angaben (bei Studienabbrechern); **0**: Cella Media Index >4,1 (Normwert); **1**: Cella Media Index 3,6-4,0; **2**: Cella Media Index 3,0-3,5; **3**:Cella Media Index <3,0

Im Bereich des Cella Media Index zeigte der Großteil der Patienten aller drei Gruppen Normwerte (Kategorie 0; Cella Media Index >4,1). Dies waren zu Studienbeginn (MRT1) 67,4% der Avonex®-Patienten, 73,9% der Copaxone®-Patienten und 73,7% der Unbehandelten. Darauf folgte Kategorie 1 (Cella Media

Index 3,6-4,0). Die höheren Kategorien 2 und 3 fanden sich nur in Einzelfällen repräsentiert.
Im longitudinalen Verlauf blieb die große Mehrheit aller drei Gruppen in Kategorie 0. Eine leichte Abnahme der absoluten Probendenzahlen war durch drop-outs der Studie bedingt. In der Gruppe der Unbehandelten kam es zu einer Verschlechterung und damit zu einem Shift zweier Patienten von Kategorie 0 auf 1 (ausführliche Ergebnisse siehe Tabelle 24).

Bei der semiquantitativen Auswertung der Balkenatrophie ließ sich die Mehrheit der Patienten aller drei Gruppen zu Studienbeginn (MRT1) in die Kategorie 0 (keine Balkenatrophie) einordnen (Avonex® 76,7%, Copaxone® 82,6%, Unbehandelte 84,2%). Es folgte Kategorie 1 (mäßiggradige Kaliberreduktion). In der Kategorie 2 (deutliche Kaliberreduktion) fanden sich nur Einzelfälle. Im longitudinalen Verlauf (MRT2) blieb der Großteil der Patienten in der Kategorie 0, wobei die Absolutzahl der Patienten in dieser Kategorie durch wegfallende Studienabbrecher leicht reduziert war. Es kam zu keinen Shifts zwischen den Kategorien (siehe Tabelle 25).

***Tabelle 25**: semiquantitative Auswertung der Balkenatrophie*

Balken-atrophie	MRT 1						MRT 2					
	A		**C**		**U**		**A**		**C**		**U**	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
f.A.	2	4,7	1	2,2	2	10,5	11	25,6	10	21,7	5	26,3
0	33	76,7	38	82,6	16	84,2	24	55,8	31	67,4	13	68,4
1	4	9,3	5	10,9	1	5,3	4	9,3	4	8,7	1	5,3
2	4	9,3	2	4,3	0	0	4	9,3	1	2,2	0	0
Total	43	100	46	100	19	100	43	100	46	100	19	100

MRT 1: Erstuntersuchung (Magnetresonanztomographie); **MRT 2**: Zweituntersuchung nach 24 Monaten; **A**: Avonex®-Patienten; **C**: Copaxone®-Patienten; **U**: unbehandelte Patienten; **n**: Probandenzahl; **%**: Anteil an der Gesamtprobandenanzahl einschließlich Studienabbrecher; **f.A.** : fehlende Angaben (bei Studienabbrechern); **0**: keine Atrophie; **1**:mäßiggradige Kaliberreduktion; **2**: deutliche Kaliberreduktion

Im Bereich der Kontrastmittel-aufnehmenden Herde zeigte der Großteil der Patienten in allen drei Gruppen keine KM-Anreicherungen (Kategorie 0). Zu Studienbe-

ginn (MRT1) waren dies 74,4% der Avonex®-, 73,9% der Copaxone®- und 73,7% der unbehandelten Patienten. Bei Studienabschluss (MRT2) lagen 62,8% Avonex®-, 56,5% Copaxone®- und 63,2% unbehandelte Patienten in Kategorie 0. Die etwas reduzierte Absolutzahl der Probanden in dieser Kategorie war durch wegfallende Studienabbrecher bedingt. Innerhalb der Copaxone®-Gruppe kam es im Verlauf zu einem Shift eines Patienten von Kategorie 0 in die schlechtere Kategorie 1 (1-3 KM-Herde). Ausführliche Ergebnisse in Tabelle 26

***Tabelle 26**: Zahl der Kontrastmittel-aufnehmenden Herde (KM-Herde)*

KM-Herde	MRT 1						MRT 2					
	A		**C**		**U**		**A**		**C**		**U**	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
f.A.	3	7,0	0	0	2	10,5	12	27,9	10	21,7	5	26,3
0	32	74,4	34	73,9	14	73,7	27	62,8	26	56,5	12	63,2
1	7	16,3	8	17,4	3	15,8	4	9,3	9	19,6	1	5,3
2	1	2,3	4	8,7	0	0	0	0	1	2,1	1	5,3
Total	43	100	46	100	19	100	43	100	46	100	19	100

MRT 1: Erstuntersuchung (Magnetresonanztomographie); **MRT 2**: Zweituntersuchung nach 24 Monaten; **A**: Avonex®-Patienten; **C**: Copaxone®-Patienten; **U**: unbehandelte Patienten; **n**: Probandenzahl; **%**: Anteil an der Gesamtprobandenanzahl einschließlich Studienabbrecher; **f.A.** : fehlende Angaben (bei Studienabbrechern); **0**: keine KM-Herde; **1**:1-3 Herde; **2**: 4-10 Herde

Die folgende Tabelle 27 fasst sämtliche Verläufe der einzelnen MRT-Variablen (U1:U3), kategorisiert nach „gleich“ (in gleicher Kategorie verblieben) und „schlechter“(eine oder mehrere Kategorien verschlechtert), auf der Basis von 95%-Konfidenzintervallen zusammen. Dabei werden als Maß für die Güte der Schätzung die jeweilige Ober- und Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

***Tabelle 27**: MRT-Veränderungen im longitudinalen Verlauf im Gruppenvergleich*

	A		**C**		**U**	
MRT-Parameter	Anteil gleich OG UG	Anteil schlechter OG UG	Anteil gleich OG UG	Anteil schlechter OG UG	Anteil gleich OG UG	Anteil schlechter OG UG
Atrophie	**0,97** 0,84 1,00	**0,03** 0,00 0,16	**0,94** 0,81 0,99	**0,06** 0,01 0,19	**0,92** 0,66 0,99	**0,00** 0,00 0,23
Balken-atrophie	**1,00** 0,89 1,00	**0,00** 0,00 0,11	**1,00** 0,90 1,00	**0,00** 0,00 0,10	**1,00** 0,76 1,00	**0,00** 0,00 0,23
Cella Media Index	**0,97** 0,83 1,00	**0,03** 0,00 0,16	**0,97** 0,85 1,00	**0,00** 0,00 0,10	**0,86** 0,57 0,98	**0,14** 0,02 0,43
KM	**0,87** 0,70 0,96	**0,06** 0,01 0,21	**0,72** 0,55 0,86	**0,19** 0,08 0,36	**0,86** 0,57 0,98	**0,14** 0,02 0,43
T1	**0,94** 0,79 0,99	**0,00** 0,00 0,11	**0,97** 0,85 1,00	**0,03** 0,00 0,15	**0,93** 0,66 1,00	**0,07** 0,00 0,34
T2	**0,93** 0,79 0,99	**0,00** 0,00 0,11	**0,94** 0,81 0,99	**0,06** 0,01 0,19	**0,86** 0,57 0,98	**0,07** 0,00 0,34

MRT: Magnetresonanztomographie; **A**: Avonex®-Gruppe; **C**: Copaxone®-Gruppe; **U**: unbehandelte Gruppe; **OG**: Obergrenze des Konfidenzintervalls; **UG**: Untergrenze des Konfidenzintervalls; **Anteil gleich**: Anteil der Probanden, die im Verlauf in gleicher Kategorie verbleiben (MRT1 und MRT2 gleiche Kategorie); **Anteil schlechter**: Anteil der Probanden, die sich im Verlauf verschlechterten (MRT2 schlechtere Kategorie als MRT1); **KM**: Kontrastmittel-anreichernde Herde; **T1**: T1-Läsionsvolumen; **T2**: T2-Läsionsvolumen

Es zeigte sich, dass in sämtlichen Patientenuntergruppen der Anteil der Probanden, die im Verlauf in gleicher Kategorie verblieben waren, signifikant höher war als der Anteil der Probanden, die im Verlauf in eine schlechtere Kategorie wechselten.

3.4.2 Zusammenhänge zwischen Bildgebung und Kognition

Statistische Zusammenhänge zwischen den MRT-Progressionsparametern konnten nur zu einigen Variablen von drei neuropsychologischen Tests nachgewiesen werden: RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest), FWIT (Farbe-Wort-Interferenztest) und VLMT (Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest).
Eine Übersicht über alle nachgewiesenen signifikanten Effekte gibt Tabelle 28.
Systematische Zusammenhänge zwischen den angegebenen Tests und den MRT-Progressionsparametern konnten jedoch nicht angenommen werden, da sich die signifikanten Zusammenhänge nur auf Teilaspekte (einzelne Variablen) erstreckten.

***Tabelle 28**: Zusammenhänge von MRT-Progressionsparametern und Testvariablen mit statistischer Signifikanz (multiples Modell)*

Abhängige Variable	Unabhängige Variable (Einflussvariable)	p
RWT-FLW-D31 (1)	MRTprogKM	0,002
FWIT-NOM-D31 (2)	MRTprogA	0,02
FWIT-SEL-D31 (2)	MRTprogT2	0,001
VLMT-DG5-D31 (1)	MRTprogKM	0,04
VLMT-DG15-D31 (1)	MRTprogT2	0,03
VLMT-DG56-D31 (1)	MRTprogA	0,004

RWT-FLW-D31: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), formallexikalische Wortflüssigkeit, Differenz U3-U1 (D31); **FWIT-NOM-D31**: Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT), Nominationsfaktor, D31; **FWIT-SEL-D31**: FWIT, Selektivitätsfaktor, D31; **VLMT-DG5-D31**: Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest (VLMT), 5. Durchgang, D31; **VLMT-DG15-D31**: VLMT, Summe Durchgänge 1 bis 5, D31; **VLMT-DG56-D31**: VLMT, Differenz DG5 und DG6, D31; **MRTprogKM**: Progressionsparameter kontrastmittelanreichernde Herde MRT (Magnetresonanztomographie); **MRTprogA**: Progressionsparameter Atrophiegrad; **MRTprogT2**: Progressionsparameter T2-Läsionsvolumen; **(1)**: Prozentrang; **(2)**: T-Wert; **p**: Signifikanzniveau

Des Weiteren wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, mit dem Ziel, mögliche Einflüsse der Gruppen „MS-Patienten mit cingulär lokalisierten T2-Läsionen“ (Ci 1) und „MS-Patienten ohne cingulär lokalisierten T2-Läsionen“ (Ci 0) auf neuropsychologische Testparameter aufzudecken. Alle statistisch relevanten Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse sind in Tabelle 29 aufgeführt.

Es wurde zunächst eine Vergleichsanalyse der beiden Gruppen (Ci 1 und Ci 0) für die neuropsychologischen Tests durchgeführt, die Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen messen. Dies waren im einzelnen alle Variablen der Tests RWT (Regensburger Wortflüssigkeits-Test), RFFT (Ruff Figural Fluency Test), FWIT (Farbe-Wort-Interferenztest), PASAT (Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test) und des Subtests „Arbeitsgedächtnis“ der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung), zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Dabei ergab sich für zwei einzelne Variablen des RFFT und des FWIT ein statistisch signifikanter Leistungsunterschied zu Gunsten der Gruppe ohne cingulär lokalisierte T2-Läsion (Ci 0). Alle anderen neuropsychologischen Variablen waren ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen.

***Tabelle 29**: Korrelationen von cingulär lokalisierten T2-Läsionen mit neuropsychologischen Testparametern*

Variable	**Ci 1** MW (SD)	**Ci 0** MW (SD)	**p**
RFFT-tud U3	46,5 (24,9	64,4 (25,6)	0,04
FWIT-TAFWL U1	48,5 (4,2)	53,0 (7,9)	0,04
TAP-AG 2 D31	3,9 (31,7)	8,6 (32,2	0,04
VLMT 5 D31	13,8 (23,57)	4,0 (24,86)	0,03
TAP-GA 3 D31	59,0 (15,23)	3,0 (31,47)	< 0,01
TAP-GA 4 U 3	24,0 (17,63)	46,0 (24,24)	0,02

Ci 1: Gruppe der Patienten mit cingulär lokalisierten T2-Läsionen **Ci 0**: Gruppe der Patienten ohne cingulär lokalisierten T2-Läsionen; **MW (SD)**: Mittelwert (Standardabweichung); **p**: Signifikanzniveau; **RFFT-tud U 3**: Ruff Figural Fluency Test (RFFT) total unique designs (normalized percentiles) Untersuchungszeitpunkt 24 Monate (U3); **FWIT-TAFWL U 1**: Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) Farbwörterlesen (T-Wert der Altersnorm) Basisdaten (U1); **TAP-AG 2 D31**: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Arbeitsgedächtnis (AG) Anzahl der Auslasser (Prozentrang) Differenz U3-U1 (D31); **VLMT DG5 D31**: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) 5. Durchgang (Prozentrang) D31; **TAP-GA 3 D31**: TAP Subtest Geteilte Aufmerksamkeit (GA) Gesamtanzahl der Fehlreaktionen D31; **TAP-GA 4 U 3**: TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Median) Untersuchungszeitpunkt 24 Monate (U3)

In einem zweiten Schritt wurden in die Vergleichsanalyse der Gruppen Ci 0 und Ci 1 alle neuropsychologischen Variablen der Testbatterie aller drei Untersuchungszeitpunkte eingespeist. Dabei zeigte sich in vier Testvariablen von vier unterschiedlichen Tests ein statistisch signifikanter Leistungsunterschied zu Gunsten der Gruppe ohne cingulär lokalisierte T2-Läsionen (Ci 0). Alle signifikanten Ergebnisse siehe Tabelle 29.

3.5 Betrachtung von potentiellen Einflussvariablen auf die neuropsychologischen Parameter

Potentielle Einflüsse der stetigen Parameter Depressivität, Fatigue, Intelligenz und Erkrankungsgrad auf das Verlaufsmaß (D31) neuropsychologischer Variablen wurden statistisch betrachtet. Mit Hilfe multipler linearer Regressionsmodelle konnten sechs neuropsychologische Tests der Studie herausgefiltert werden, von denen einzelne Variablen eine mögliche Beeinflussung durch die oben genannten Parameter erkennen ließen. Es waren dies: RWT, RFFT, FWIT, VLMT, TAP-AL, TAP-GA.

Bei genauerer Betrachtung zeigte sich jedoch, dass nur die beiden Tests FWIT (Farbe-Wort-Interferenztest) und VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) mehrfach und damit möglicherweise konsistent durch die unabhängigen Variablen des Modells beeinflusst sein konnten.

Beim FWIT wies der EDSS bei U1 (Basiswert) einen Einfluss auf die Verläufe (D31) von zwei wesentlichen Variablen auf. Im Modell zeigten sich statistisch signifikante Einflüsse des EDSS auf die diesem Test zugeordneten Variablen FWIT-FWL-D31 und FWIT-FSB-D31 (siehe Tabelle 30). Dieses Ergebnis hat Relevanz, da die Parameter FWL und FSB des FWIT im Verlauf signifikant zwischen Kontrollen und MS-Patienten (ACU), und zwar zuungunsten der Letzteren, diskriminierten. Es ergibt sich nun ein statistischer Beleg, dass die Krankheitsprogression der Grund für diese differentielle Entwicklung zwischen MS-Patienten (ACU) und Kontrollen (K) in diesem Aspekt ist.

Beim VLMT fiel eine Häufung statistisch signifikanter Einflüsse durch den Fatigue-Score (FSS; Punktwert der Fatigue-Severity-Scale) bei U1 auf. Allerdings betraf dies nur die Verlaufsmaße der unmittelbaren Reproduktion (VLMT-DG1-D31) so-

wie der kurzfristigen Lernleistung (VLMT-DG5-D31, VLMT-DG15-D31). Vergleiche hierzu Tabelle 23. Die übrigen potentiellen behavioralen Einflussvariablen Depressivität und Intelligenz wiesen keinerlei konsistente signifikante Einflüsse auf abhängige neuropsychologische Testvariablen auf.

***Tabelle 30**: Statistisch signifikante Effekte stetiger behavioraler und klinischer Einflussvariablen auf neuropsychologische Testvariablen (multiples Modell)*

Abhängige Variable	Unabhängige Variable (Einflussvariable)	p
FWIT-FWL-D31 (1)	EDSS-U1	<0,001
FWIT-FWL-D31 (2)	EDSS-U1	<0,001
FWIT-FSB-D31 (1)	EDSS-U1	0,04
FWIT-FSB-D31 (2)	EDSS-U1	0,03
FWIT-INT-D31 (1)	EDSS-U1	0,02
VLMT-DG1-D31 (3)	FSS-D31	0,02
VLMT-DG5-D31 (3)	FSS-U1	0,04
VLMT-DG15-D31 (3)	FSS-U1	0,004
VLMT-DG15-D31 (4)	FSS-U1	0,01

FWIT-FWL-D31: Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) Farbwörterlesen (FWL) Differenz U3-U1 (D31); **FWIT-FSB-D31**: FWIT Farbstrichebenennen (FSB) D31; **FWIT-INT-D31**: FWIT Interferenztest (INT) D31; **VLMT-DG1-D31**: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) 1. Durchgang (DG1) Differenz U3-U1 (D31); **VLMT-DG15-D31**: VLMT Summe der Durchgänge 1 bis 5 (DG15); **VLMT-DG5-D31**: VLMT 5. Durchgang (DG5) D31; **(1)**: T-Wert der Altersnorm; **(2)**: T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm; **(3)**: Prozentrang; **(4)**: T-Wert; **EDSS-U1**: Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS) zu U1; **FSS-D31**: Punktwert der Fatigue-Severity-Scale (FSS) D31; **FSS-U1**: Punktwert der FSS zu U1; **p**: Signifikanzniveau

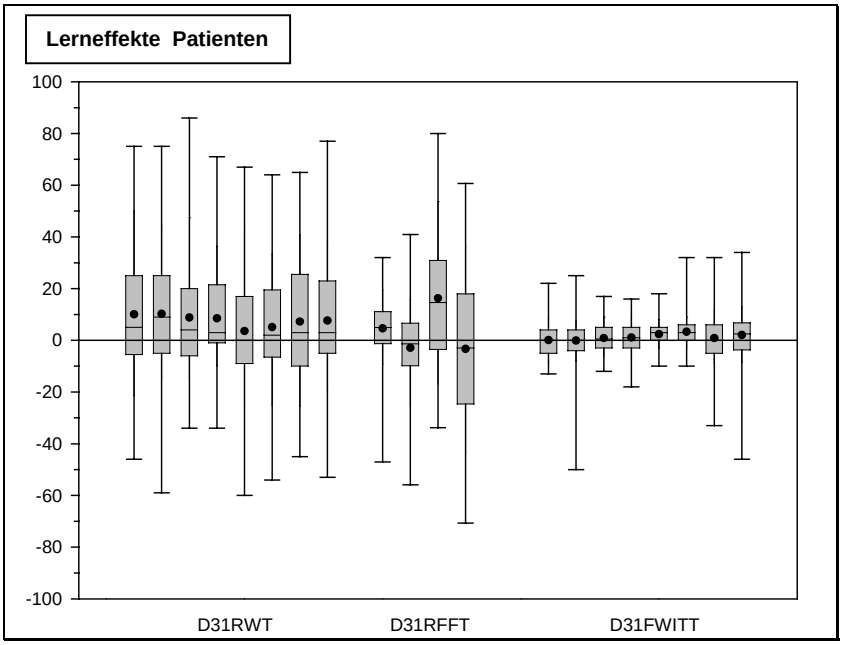
3.6 Validierung von Lerneffekten im Verlauf

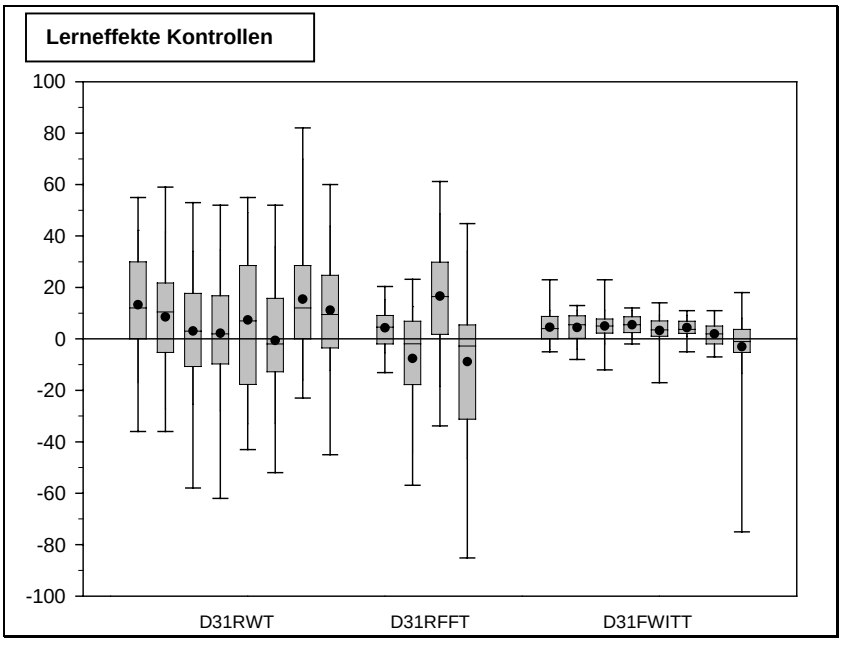
Es wurde eine statistische Analyse zur Validierung deskriptiv beobachteter Lerneffekte in den einzelnen Vergleichsgruppen der Studie durchgeführt.

Zuerst erfolgte eine globale Betrachtungsweise der Leistungsverbesserungen auf deskriptiver Basis. Hierzu wurde die Anzahl der Variablen, die eine Verbesserung im D31-Vergleich (positive Differenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten U3 und U1) aufwiesen, erfasst und ein Gruppenvergleich durchgeführt. Dabei zeigten in der Gesamtgruppe der Patienten (ACU) pro Patient im Durchschnitt 22,43 (SD $\pm$ 6,41) Variablen der Testbatterie eine Verbesserung im Verlauf. Die Verbesserung lag in der Kontrollgruppe pro Proband im Mittel bei 26,25 (SD $\pm$ 3,76) Variablen. Die Analyse der Patientensubgruppen ergab für die Avonex®-Patienten im Mittel 22,03 (SD $\pm$ 7,28) Variablen, für die Copaxone®-Gruppe 23,42 (SD $\pm$ 6,07) und für die Gruppe der Unbehandelten 20,80 (SD $\pm$ 4,90) Variablen mit einer Verbesserung im Zeitverlauf. Es wurde hierfür eine statistische Vergleichsanalyse durchgeführt. Diese erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p<0,001$) zwischen der Gesamtgruppe der Patienten und der gesunden Kontrollgruppe, die eine relevant höhere Anzahl an Variablen mit einer Verbesserung im Zeitverlauf aufwies. Die Unterschiede innerhalb der Untergruppen (Avonex®, Copaxone®, Unbehandelte) waren statistisch nicht signifikant.

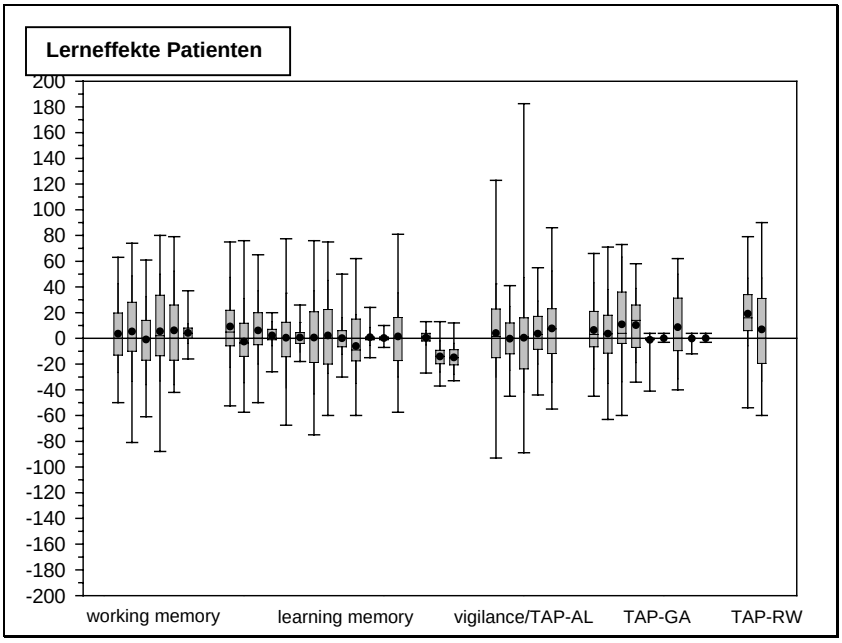
Des Weiteren wurden die Verlaufsunterschiede D31 (Differenz zwischen den Untersuchungszeitpunkten U3 und U1) jeder einzelnen neuropsychologischen Variablen genau betrachtet und somit die Lerneffekte in den Vergleichsgruppen quantifiziert. Die Boxplots in den Abbildungen 17 bis 20 zeigen diese Leistungsdifferenzen im Zeitverlauf gruppiert für alle Variablen der Testbatterie, getrennt nach der Gesamtgruppe der MS-Patienten (ACU) und der Gruppe der gesunden Kontrollen. In den Abbildungen ist hierbei zu beachten, dass die Variablen teilweise unterschiedliche Einheitsmaße (Prozentränge oder T-Werte) besitzen, die sich in ihrem Betrag alle auf dieselbe Ordinate beziehen. Dadurch ist die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Tests eingeschränkt. Die graphischen Verläufe zeigen, dass bei einem überwiegenden Anteil der Variablen Leistungsverbesserungen, bei einem geringen Anteil eine Stagnation und nur bei einem kleinen Anteil der Variab-

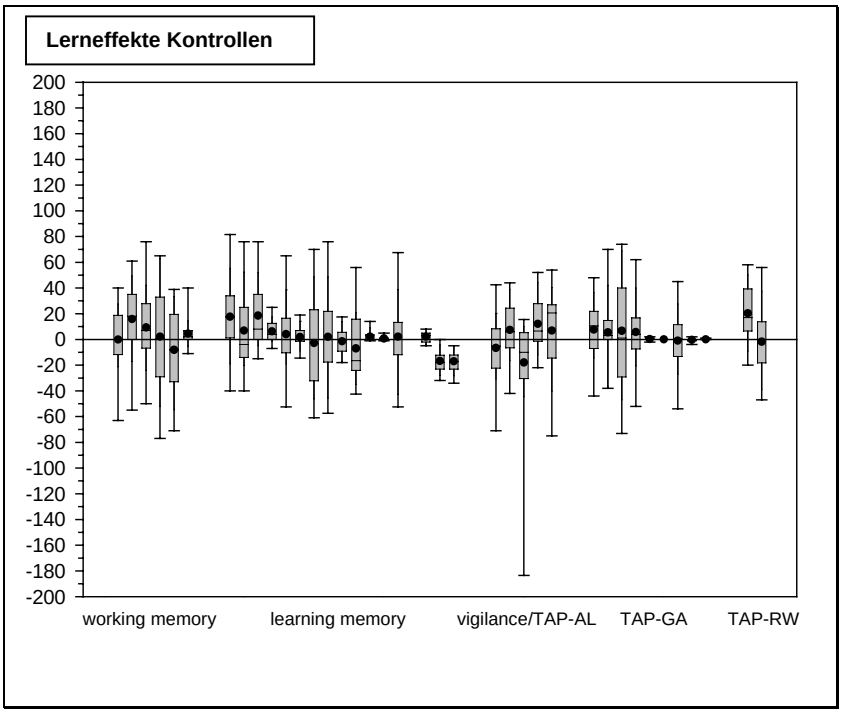
len eine Verschlechterung im Zeitverlauf zu beobachten ist. Diese Beobachtungen fanden sich sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den MS-Patienten. Allerdings zeigten sich im Gruppenvergleich die Lerneffekt in der Gruppe der Kontrollen deutlich ausgeprägter als bei den MS-Patienten.





Abbildungen 17 und 18: *Lerneffekte in der Gruppe der Patienten und in der Kontrollgruppe: Unterschiede im Gesamtverlauf (D31) in Testvariablen exekutiver Funktionen (Fluency, Interferenzkontrolle) im RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest; Prozenträngе), RFFT (Ruff Figural Fluency Test; Prozenträngе) und FWIT (Farbe-Wort Interferenztest; T-Werte); positiver Betrag auf der Ordinate entspricht einem Lerneffekt*





Abbildungen 19 und 20: *Lerneffekte in der Gruppe der Patienten und in der Kontrollgruppe: Unterschiede im Gesamtverlauf (D31) in Testvariablen des Arbeitsgedächtnisses (working memory), des Lernens (learning memory) und der Aufmerksamkeit (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP mit den Subtests Alertness AL, Geteilte Aufmerksamkeit GA und Reaktionswechsel RW); positiver Betrag auf der Ordinate entspricht einem Lerneffekt*

3.7 Faktorenanalyse

Auf der Suche nach Möglichkeiten zur Kürzung und Optimierung der neuropsychologischen Testbatterie (Ausschluss redundanter Informationen) wurde ein Faktorenanalyse durchgeführt. Nach den Regeln werden Faktorenladungen >0,5 als relevant angesehen. Es ergaben sich sechs Faktoren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 31 dargestellt.

Die Variablen mit Faktorenladungen <0,5 sind grün markiert und stellen schwach besetzte Faktoren dar. Die gelb markierten Variablen stellen statistisch relevante Faktorenladungen dar. Die Variablen eines psychologischen Tests laden meist auf einen Faktor, in Ausnahmefällen auf zwei verschiedene Faktoren. Dies zeigt, dass die neuropsychologischen Tests zum überwiegenden Teil einen speziellen Aspekt der Kognition abbilden und in sich konsistent sind. Die Testbatterie kann deshalb nicht ohne wesentlichen Informationsverlust gekürzt werden.

***Tabelle 31**: Faktorenanalyse nach Varimax-Rotation*

Rotation Method: Varimax

Rotated Factor Pattern

	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5	Factor6
RWT3FLPR1	0.79614	0.15194	0.04542	0.08089	0.11024	0.11090
RWT3FLPR12	0.83207	0.12811	0.16310	0.06841	0.00755	0.07984
RWT3SKTPR1	0.82352	0.16592	-0.03624	0.16972	0.08995	0.02345
RWT3SKTPR12	0.82677	0.17505	0.00063	0.14566	0.01566	-0.06337
RWT3SKSFPR1	0.64991	0.18720	-0.28168	0.15283	0.25444	-0.07892
RWT3SKSFPR12	0.69131	0.21462	-0.14032	0.22896	0.25529	-0.17775
RWT3FLKPR1	0.68961	0.23147	0.23986	0.10549	0.07778	-0.00609
RWT3FLKPR12	0.76166	0.30724	0.18949	0.12933	0.04795	0.02866
FWIT3TLFWL	0.42069	0.55154	-0.02752	0.26647	0.19868	0.26213
FWIT3TAFWL	0.41941	0.51039	-0.07334	0.19454	0.29876	0.17238
FWIT3TLFSB	0.23770	0.89327	0.00428	0.10841	0.06663	0.04889
FWIT3TAFSB	0.21915	0.88331	-0.02112	0.08383	0.02200	0.05316
FWIT3TLINT	0.16057	0.88676	0.07539	0.11189	0.06710	0.12931
FWIT3TAINT	0.17474	0.89283	0.00351	0.05776	0.05846	0.06931
WMSR3zsPR	0.23378	0.15111	0.10698	0.17966	0.11198	-0.12671
TAPag3medPR	0.06721	0.17133	-0.12295	0.33191	0.27282	-0.16399
PASAT3	0.10355	0.53096	0.19755	0.20282	0.04040	0.01673
VLMT3DG1PR	0.29774	0.03008	0.25463	0.19019	0.58435	0.03149
VLMT3Dg5PR	0.03242	0.10264	0.11890	0.10826	0.78823	0.04061
VLMT3Dg15PR	0.18337	0.11930	0.33032	0.14305	0.86654	0.05417
VLMT3Dg15T	0.21770	0.11053	0.34552	0.17509	0.85328	0.08472
VLMT3Dg7PR	0.00227	0.04021	0.72655	0.05602	0.58455	0.11278
VLMT3Dg7T	0.04889	0.09293	0.73742	0.05466	0.55852	0.09911
VLMT3Dg56PR	0.10049	0.02741	0.73100	0.04885	0.12933	0.17812
VLMT3Dg57PR	0.00486	0.00958				

0.91406	0.03608	0.15653	0.09548			
VLMT3DG57T	0.04761	-0.00172	0.90786	0.05961	0.14941	0.11037
CFR3d1m	-0.02113	0.12189	0.23432	0.06907	0.08375	0.88974
CFR3d30m	0.00777	0.19654	0.26820	0.15200	0.09011	0.86044
TAPal3MtmPR	-0.19471	-0.14985	-0.20092	-0.87433	-0.15714	-0.05611
TAPal3MtPR	0.21421	0.09722	0.03502	0.87873	0.09782	0.15004
TAPal3MpmPR	-0.08365	-0.15173	-0.12875	-0.82794	-0.12549	-0.04588
TAPal3MpPR	0.19391	0.16545	-0.02312	0.88428	0.04684	0.08985
TAPga3gPR	0.22327	0.26288	-0.03001	0.38081	0.13569	-0.00576
TAPrw3rPR	0.21514	0.46761	-0.04257	0.15783	0.07081	-0.05426

Faktorenanalyse, linke Spalte: Variablen der neuropsychologischen Tests **RWT** (Regensburger Wortflüssigkeits-Test), **FWIT** (Farbe-Wort-Interferenztest), **WMS ZS** (Zahlenspanne rückwärts des Wechsler-Gedächtnistests); **TAPag** (Subtest Arbeitsgedächtnis der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TAP); **PASAT** (Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test); **VLMT** (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest); **CFR** (Complex Figure Rey); **TAPal** (Subtest Alertness der TAP); **TAPga** (Subtest Geteilte Aufmerksamkeit der TAP); **TAPrw** (Subtest Reaktionswechsel der TAP); ***grüne Markierung***: schwach besetzte Faktoren*;* ***gelbe Markierung****:* statistisch relevante Faktorenladungen

4 Diskussion

Die vorliegende Verlaufsstudie zeigt, dass bei Patienten im frühen Erkrankungsverlauf der schubförmigen Multiplen Sklerose (RRMS) vielschichtige Leistungsdifferenzen im Vergleich zu nach Alter und Ausbildung gematchten gesunden Kontrollen bestehen. Die Gruppenunterschiede betreffen unterschiedliche kognitive Bereiche und spiegeln insgesamt ein breites Leistungsdefizit in vielen neuropsychologischen Tests bei den MS-Patienten wider. Die kognitiven Defizite sind im frühen Verlauf der Erkrankung meist subklinischer Natur und treten besonders in Tests auf, die ein hohes Maß an kognitiven Ressourcen benötigen.

Bei genauerer Betrachtung der breit gefächerten Leistungsdifferenzen traten die deutlichsten Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen bei den Aufmerksamkeitsleistungen zutage. Die MS-Patienten zeigten in den Funktionen der tonischen, phasischen und der geteilten Aufmerksamkeit signifikant schlechtere Leistungen als die gesunde Vergleichsgruppe. Die hohe Sensitivität von Aufmerksamkeitsmessungen für kognitive Defizite im frühen Erkrankungsstadium der MS konnte bereits gezeigt werden (Hohol et al. 1997). Aufmerksamkeitsleistungen sind ein vulnerabler Bereich der früh betroffen ist (Amato et al. 1995, Achiron und Barak 2003), wobei vor allem komplexe Aufmerksamkeitsanforderungen frühe Defizite unter MS-Patienten aufzeigten (Dujardin et al 1998). Auch die mit Aufmerksamkeitsdefiziten verbundene Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde in der Literatur als prädominanter Defizitbereich bereits angesprochen (Amato et al. 2001, Bobholz und Rao 2003). Auffällig ist, dass sich die Patienten unseres Kollektivs in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gegenüber den Kontrollen in einigen Tests zwar ebenfalls deutlich verlangsamt zeigten, gleichzeitig aber eine geringere Anzahl an Fehlern machten. Dies ist beispielsweise in den Subtests „Arbeitsgedächtnis“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) der Fall. Diese Dissoziation von erhaltener Genauigkeit und verlangsamter Reaktionsgeschwindigkeit konnte bei MS-Patienten schon beobachtet werden (Demaree et al. 1999, Nocentini et al. 2006).

Auch die Untersuchung der exekutiven Funktionen belegte relevante Leistungsdifferenzen zwischen den MS-Patienten und den Kontrollen. Die Defizite lagen hier vor allem im Bereich der verbalen Fluency, die mit Hilfe des RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest) untersucht wurde. Dabei ließen sich in den einfacheren Kategorien der formal-lexikalischen und semantischen Wortflüssigkeit noch keine signifikanten Einschränkungen nachweisen, während in der anspruchsvollsten Kategorie des RWT, dem semantischen Kategorienwechsel, ein deutlich signifikanter Unterschied zuungunsten der MS-Patienten auftrat. Der Bereich der non-verbalen Fluency, der mit Hilfe des RFFT (Ruff Figural Fluency Test) erfasst wurde, erwies sich ebenfalls bei den Patienten als beeinträchtigt, wenngleich in geringerem Ausmaß. Die Tatsache, dass kognitive Leistungsdifferenzen vor allem in Aufgaben mit hohem Schwierigkeitsgrad und damit einem erhöhten Anspruch an kognitive Ressourcen auftraten, verdeutlicht einmal mehr die Vulnerabilität exekutiver Hirnleistungen gegenüber cerebralen Schädigungen verschiedener Art (Feil 1997, Schreiber et al. 2005).

Im Krankheitsverlauf zeigten die MS-Patienten unseres Kollektivs in der psychomotorischen Grundgeschwindigkeit und mehreren Aspekten der Interferenzkontrolle (Farbe-Wort-Interferenztest) schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu den Kontrollen. Diese Parameter erwiesen sich somit als sensibel und vulnerabel. Vorstudien belegten diese Einschränkungen in der psychomotorischen Geschwindigkeit (Nocentini et al. 2001) und der Informationsverarbeitungskapazität (Nocentini et al. 2006) als frühen und wichtigen Marker kognitiver Defizite bei MS.

Im Bereich Lernen und Gedächtnis wurden Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden vor allem in den visuell-räumlichen Gedächtnisleistungen deutlich. Die Complex Figure of Rey (CFR) deckte sowohl in der kurzfristigen Wiedergabeleistung, als auch in der verzögerten Wiedergabe, Beeinträchtigungen bei den MS-Patienten auf. Auch hier gibt es Analogien zur Literatur. Die visuell-räumlichen Gedächtnisleistungen werden in Vergleichsstudien bei MS-Patienten häufig als defizitär beschrieben und in einigen Untersuchungen gegenüber den verbalen Gedächtnisleistungen als überproportional beeinträchtigt angegeben (Calabrese et al. 1993).

Bei den meisten MS-Patienten unserer Studie erwies sich das Kurzzeitgedächtnis als nicht beeinträchtigt (Rao et al. 1991, Calabrese et al. 1993), wohl jedoch der freie Abruf aus dem Langzeitgedächtnis. Diese Funktion zeigte sich auch in anderen Beobachtungen als besonders anfällig (Grigsby et al. 1994, Foong et al. 1997b).
Die Bereiche des deklarativen Verbalgedächtnisses, die mit Hilfe des VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) untersucht wurden, verzeichneten bei den MS-Patienten unserer Studie erstaunlicherweise keine Defizite im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Nur ein Parameter, der die Behaltensleistung über fünf Lerndurchgänge abruft, differenzierte am Ende der Studie signifikant zuungunsten der Patienten. Demgegenüber wurden verbale Gedächtnisleistungen in Voruntersuchungen als anfälliger beschrieben (Krupp und Lauren 2000). Zudem wurde beobachtet, dass bei MS-Patienten nicht nur, wie lange Zeit vermutet, der Zugang zu gespeicherten Informationen, d.h. der Wissensabruf, gestört ist, sondern auch der Vorgang des Einspeicherns von Informationen, also das Lernen. Dieses dauert länger und es werden mehr Versuche benötigt als bei gesunden Kontrollpersonen. Vermutlich ist im insuffizienten Lernvorgang sogar der mangelnde Abruf begründet (De Luca et al. 1994). Neu gelernte Begriffe, die keine Verknüpfung zu schon bekanntem Wissen zulassen, werden zudem erschwert abgerufen (Thornton et al. 2002). Diese Bereiche scheinen aber in der Frühphase der MS noch nicht so gravierend gestört zu sein, wie die vorliegende Studie belegt.

Bemerkenswerterweise ergab sich im Bereich Arbeitsgedächtnis unserer Untersuchung nur in einem Parameter (Reaktionszeit) des Subtests „Arbeitsgedächtnis“ der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Patientengruppe. Alle anderen Tests in diesem Bereich blieben unauffällig. Das überrascht in Anbetracht von Vorstudien, in denen sich gerade das Arbeitsgedächtnis bei MS-Patienten als besonders defizitär zeigte (Grigsby et al. 1994, Foong et al. 1997b). Auch der in Studien (Paramenter et al. 2006, Balzano et al. 2006) als effizienter Test zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit dargestellte PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), konnte in unserer Untersuchung nicht zwischen krank und gesund diskriminieren. Als mögliche Ursache für das gute Abschneiden der Pati-

enten im PASAT könnte die schon von Fisk und Archibald vermutete Verschleierung kognitiver Defizite durch Anwendung einer erleichternden Strategie auf Seiten des Probanden zum Tragen kommen (Fisk und Archibald 2001). Studien zu Unterschieden in der Genauigkeit der Ausführung des PASATs konnten auch belegen, dass bei der Auswertung oft falsche Antworten als richtig befunden werden und dadurch die Testergebnisse beschönigt werden (Coo et al. 2005). Eventuell könnte jedoch auch der in unserer Studie gewählte Schwierigkeitsgrad für die Durchführung des PASATs (3 Sekunden-Intervalle zwischen zwei Items) als zu niedrig angesetzt sein, um subtile Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten im frühen Stadium der Erkrankung nachzuweisen.

Es stellt sich die Frage, wie das in unserer Studie gefundene vielschichtige Profil kognitiver Teilleistungsschwächen zu erklären ist. Wichtig ist zu erkennen, dass vor allem komplexe Hirnleistungen betroffen sind. Sie erfordern die funktionelle Integrität oft weit verzweigter neuronaler Bahnsysteme, welche schon durch kleinere Entmarkungsherde an strategisch wichtigen Positionen gestört werden können (Prosiegel 1997, Audoin et al. 2006). Beispielsweise wird angenommen, dass die für die MS typischen Schädigungen im periventrikulären Marklagerbereich für exekutive Funktionsdefizite mitverantwortlich sind, da deren interhemisphärische Verbindungen Voraussetzung für die Integrität der Exekutivfunktionen sind (Goldman-Rakic et al. 1991). Die Variabilität kognitiver Defizite und deren Vulnerabilität hinsichtlich komplexer Hirnleistungen bei MS ist nach Calebrese und Penner am ehesten als „multiples Diskonnektionssyndrom“ zu erklären (Calabrese und Penner 2007). Das breite Feld kognitiver Defizite, das vor allem auf der unterschiedlichen Dynamik und Topik der Erkrankung beruht, scheint somit als Ursache Schäden in unterschiedlichsten miteinander zusammenhängenden Bahnsystemen zu haben. Dabei spielen sicher nicht nur subkortikale, sondern auch kortikale Läsionen eine Rolle (Calabrese et al. 2007).
Die Schwierigkeit, dieses heterogene Muster der kognitiven Teilleistungsstörungen mit neuropsychologischen Testbatterien für jeden Patienten individuell zu erfassen, bleibt eine Herausforderung. Um kognitive Funktionsstörungen früh zu diagnostizieren, sind vor allem Untersuchungen der komplexen Hirnleistungen (z.B. Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen) wichtig, da nur sie eine ausreichend hohe Sensitivität hinsichtlich kleinster Störungen des neuronalen Zusammenspiels

besitzen. Deshalb bedarf es der Anwendung breit angelegter Testserien, die unterschiedliche kognitive Teilbereiche abdecken. Fokussierte Screening-Batterien sind im MS-Spektrum prinzipiell vulnerabel für geringe Sensitivität.
Diese Sicht sehen wir durch eine Faktorenanalyse bestätigt, mit der wir die Relevanz und Interferenz der einzelnen neuropsychologischen Untersuchungen unserer Testbatterie untersuchten. Nahezu jeder Test lud signifikant auf einen Faktor der Analyse und erwies sich dadurch als unverzichtbarer Bestandteil der Testbatterie, die dem Ziel diente, möglichst viele kognitiven Teilbereiche sensibel zu erfassen. Eine Kürzung der Testbatterie ohne wesentlichen Informationsverlust wäre aus diesem Grund nicht möglich gewesen.

Ein Ziel der Studie war es auch, mögliche Verlaufsunterschiede in der kognitiven Leistungskurve zwischen immunmodulatorisch behandelten und unbehandelten MS-Patienten sowie noch genauer zwischen Avonex®- und Copaxone®-behandelten Patienten zu erfassen.
Bei der Vergleichsbetrachtung zwischen behandelten und unbehandelten Patienten, ließen sich in einigen neuropsychologischen Testergebnissen signifikante Unterschiede nachweisen. Die kognitiven Parameter, die zwischen behandelten und unbehandelten Patienten diskriminierten, betrafen besonders die Bereiche der verbalen Fluency, des Arbeitsgedächtnisses und der geteilten Aufmerksamkeit. Hier zeichnete sich im Zeitverlauf ein positiver Effekt der immunmodulatorischen Therapie ab.

Im Gegensatz dazu waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen Avonex® (Interferon-β 1a) und Copaxone® (Glatirameracetat) kaum Unterschiede in der kognitiven Performance sichtbar. Nur in zwei isolierten Variablen der Subtests „Arbeitsgedächtnis“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, zeigten die Avonex®-Patienten signifikant bessere Leistungen. Im Depressionsscore, gemessen mit Hilfe des BDI (Beck Depressions-Inventar), fiel in der Avonex®-Gruppe ein signifikanter Verlaufsunterschied zur Copaxone®-Gruppe auf, der sich in einer Zunahme der Depressivität gegen Studienende äußerte. Demgegenüber entwickelte sich der Score in der Copaxone®-Gruppe leicht rückläufig. Eine etwas höhere Depressivität unter Interferontherapie bei MS-Patienten konnte auch an anderer Stelle beobachtet werden (Loftis und

Hauser 2004, Patten et al. 2005). Der in einer nichtrandomisierten Studie über sechs Monate nachgewiesene systematische Vorteil für Glatirameracetat gegenüber den IFN-β-Präparaten, konnte durch unsere Beobachtungen nicht belegt werden (Metz et al. 2004). Ebenso ergaben sich keine relevanten Unterschiede bezüglich der Krankheitsprogression gemessen am EDSS. Unsere Ergebnisse werden durch neuere Head-to-Head-Studien bestätigt. Sie konnten die angenommene potentere Wirksamkeit von Interferonpräparaten gegenüber Glatirameracetat nicht bekräftigen und wiesen beiden Präparaten vergleichbare klinische Endpunkte mit bemerkenswert niedrigen Schubraten im Laufe der Studien nach (Mikol et al. 2008). Die Schubraten für Glatirameracetat und IFN-β lagen dabei zwischen 0,29 und 0,34 pro Jahr, vergleichbar mit unseren Daten.

Diskussionswürdig ist die Beobachtung von Lerneffekten im Verlauf der Studie. Initial vermuteten wir, dass die Entwicklung der kognitiven Leistungskurven mit der klinischen Aktivität (EDSS) über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren konform verlaufen würde. Diese ergab sich aus Vorstudien, die bei den MS-Patienten eine Verschlechterung ihrer kognitiven Leistungen über die Zeit oder zumindest eine Stabilität beobachteten (Amato et al. 1995, Kujala et al. 1997, Piras et al. 2003, Zivadinov et al. 2001). Eine große 10-Jahres-Studie von Amato und Mitarbeitern (Amato et al. 2001) zeigte, dass Patienten die zu Studienbeginn kognitive Defizite aufwiesen, innerhalb von drei Jahren noch schlechter wurden. Die Patienten, die zu Beginn ohne Defizite waren, blieben auch nach drei Jahren noch unauffällig. Demgegenüber fanden sich in unseren Untersuchungen im Verlauf von zwei Jahren bei den MS-Patienten häufig sogar Verbesserungen ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Diese Lerneffekte waren erwartungsgemäß auch in der Kontrollgruppe zu beobachten, allerdings deutlich ausgeprägter. Der Vergleich zwischen den einzelnen Subgruppen wies sogar Unterschiede zwischen der Behandlungsgruppe und der Gruppe der Unbehandelten auf. Unbehandelte MS-Patienten zeigten in einer geringeren Anzahl kognitiver Variablen Lerneffekte als behandelte Patienten, die dabei von ihrer immunmodulierenden Therapie profitierten. Demgegenüber waren die Unterschiede zwischen Avonex®- und Copaxone®-Patienten minimal. Am deutlichsten und mit statistischer Signifikanz erwies sich der Unterschied zwischen MS-Patienten und den gesunden Kontrollen, die in einer auffallend höheren Variablenanzahl Verbesserungen im Verlauf zeigten.

Wir haben es also in der Verlaufsbeobachtung statt mit einer Vergrößerung kognitiver Defizite in der Regel mit einem Gleichbleiben kognitiver Leistungen oder sogar einer Verbesserung zu tun. Dabei sahen wir differentiell ausgeprägte Lerneffekte sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den Patienten.
Wie ist dies zu begründen, insbesondere bei den MS-Patienten, die einer progressiven Erkrankung ausgesetzt sind? Folgende Einflussfaktoren müssen beachtet werden.
Würde man die Behandlungsgruppe alleine betrachten, könnte das Fehlen eines messbaren kognitiven Leistungsabfalls durch die Fähigkeit der immunsuppressiven Therapie, einen kognitiven Verfall aufzuhalten, bedingt worden sein. Es wäre schwierig auseinander zu halten, ob Leistungssteigerungen in den neuropsychologischen Tests auf einen sog. „practice effect“ oder auf einen Erfolg der medikamentösen Therapie zurückzuführen sind. Dieser Effekt wurde in der Gruppe der unbehandelten MS-Patienten aber genauso beobachtet wie in der Gruppe, die unter immunsuppressiver Therapie stand. Somit scheint er da von therapeutischen Aspekten unabhängig zu sein.
Eine negative Einflussgröße, die der Leistungssteigerung der MS-Patienten entgegen wirken könnte, ist die individuelle Krankheitsprogression. Dennoch realisieren sich Steigerungseffekte. Ob ohne Progression der MS eine Leistungssteigerung noch deutlicher ausfallen würde, lässt sich anhand unseres Patientenkollektivs letztlich nicht quantifizieren. Dass ein Lernerfolg bei MS-Patienten möglich ist, kann anhand unserer Beobachtungen an unbehandelten MS-Patienten aber ziemlich eindeutig belegt werden. Auch Schwid und Mitarbeiter (Schwid et al. 2007) konnten in einer 10-jährigen Langzeitstudie kognitiver Funktionen bei MS-Patienten diesen Lerneffekt beobachten.

Warum lässt sich jedoch bei Gesunden ein deutlich stärker ausgeprägter Lerneffekt nachweisen? Man kann zunächst hypothetisch davon ausgehen, dass MS-Patienten durch die mangelnde funktionale Integrität ihres Gehirns (Audoin et al. 2006) an subtilen Einschränkungen leiden, die sich auf den Prozess des Einspeicherns und Abrufens von neuen Informationen auswirken. Es gibt auch Daten aus der Literatur, dass Gesunde durch ihr intaktes neuronales System mehr profitieren, da es ihnen im Lernvorgang ein Set bietet, um neue Informationen besser mit bereits vernetzten Informationen abzugleichen und somit effizienter abzuspeichern

(Quereshi 1968, Dodrill und Troupin 1975). Auch die bei MS-Patienten mit Hilfe von fMRT-Untersuchungen beobachtete umfangreichere Hirnaktivierung, der eine Rekrutierung alternativer Schaltkreise zugrunde liegt (Penner et al 2003, Mainero et al. 2004), scheint vulnerabler zu sein. Dies könnte auf die Störung des für das Lernen unabdingbaren kognitiven Sets hinweisen.

Bei der Betrachtung der kognitiven Verlaufsprofile stellt sich auch die wichtige Frage ob sekundäre Einflussfaktoren wie Depressivität und Fatigue diese beeinflussen. Bis zu 50 % der MS-Patienten leiden im Laufe ihrer Erkrankung an einer Depression (Feinstein 2004), was eine Beeinflussung der kognitiven Leistung durch psychische Befindlichkeit bei MS denkbar macht. Dabei muss immer zwischen der subjektiven Einschätzung des Patienten und einer objektiven Testung unterschieden werden. Patienten mit nachgewiesener Depression äußern häufiger auch eine Einschränkung in ihren kognitiven Fähigkeiten (Bruce und Arnett 2004), was jedoch mit objektiver neuropsychologischer Testung nicht nachgewiesen werden konnte (Savettieri et al. 2004). Neuere Untersuchungen geben jedoch Hinweise, dass Depressivität vorhandene kognitive Symptome zumindest verstärken kann (Feinstein 2006). Dies macht eine diffizile Depressionsdiagnostik im Rahmen von Kognitionsuntersuchungen notwendig.
In unserer Studie ergaben sich keine konsistenten und signifikanten Einflüsse des Faktors Depressivität auf die neuropsychologischen Variablen. Sogar die Bereiche der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktionen zeigten sich von Depressivität unabhängig. Beobachtungen anderer Studien (Arnett et al. 2001, Feinstein 2006) behaupten das Gegenteil. Allerdings lagen die Depressionsscores unseres Studienkollektivs im Mittel in einem niedrigen Bereich, so dass ein potentiell vorhandener Einfluss auf kognitive Funktionen möglicherweise deshalb nicht zum Tragen kam (Arnett et al. 2000).

Auch bei der Fatigue, einem typischen Symptom der MS, das 53 - 92% der Erkrankten betreffen kann (Branas et al. 2000, Greim et al. 2007), ist eine Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit denkbar. Viele MS-Patienten, die unter einer, die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit stark beeinträchtigenden, Fatigue leiden, beklagen in der Folge auch kognitive Einschränkungen (Parmenter et al. 2003). Jedoch korreliert auch hier die subjektive Einschätzung nicht zwangsläufig

mit der objektiven Leistungsfähigkeit (Fraser und Stark 2003). Es konnte aber gezeigt werden, dass Patienten im Tagesverlauf oder als Folge von anstrengender kognitiver Beanspruchung eine Zunahme der Fatigue-Symptomatik wahrnehmen (Greim et al. 2007). Zum Thema eines Einflusses von Fatigue auf die kognitive Leistungsfähigkeit existieren widersprüchliche Daten. Einen negativen Einfluss von Fatigue sahen einige Arbeiten (Krupp und Elkins 2000, Schwid et al. 2003), andere Studien konnten allerdings keinen derartigen Nachweis erbringen (Johnson et al. 1997, Beatty et al. 2003). Im Rahmen unserer Untersuchungen konnten wir mögliche Einflüsse von Fatigue, gemessen mit der Fatigue Severity Scale (FSS), nur auf einzelne Parameter der kurzfristigen Lernleistung und der unmittelbaren Reproduktion des VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) nachweisen. Da Bereiche der kurzfristigen Lernleistung sehr von Aufmerksamkeit und Konzentration abhängig sind, könnten sie in der Tat von Fatigue negativ beeinflusst werden. Aufgrund des nur in isolierten Variablen nachweisbaren Fatigue-Einflusses lässt sich jedoch keine allgemeingültige Aussage treffen. Im Gesamtspektrum der kognitiven Variablen scheint eine Beziehung zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Fatigue von zumindest untergeordneter Bedeutung zu sein.

Zur wichtigen Frage des wechselseitigen Einflusses zwischen dem Schweregrad der Erkrankung, repräsentiert durch die EDSS (Expanded Disability Status Scale), und der Ausprägung kognitiver Defizite zeigt sich die Studienlage uneinheitlich. Während einige Untersuchungen keine Abhängigkeit nachweisen konnten (Peyser et al. 1990, Rao et al. 1991, Penner et al. 2006), haben Hildebrandt und Mitarbeiter hochsignifikante Korrelationen zwischen EDSS und kognitiven Teilleistungen, wie z.B. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbale Gedächtnisleistung, freier Abruf und Genauigkeit der Wiedererkennungsleistung, aufgezeigt (Hildebrandt et al. 2003). Im Rahmen unserer Studie ergab die Analyse eines möglichen Einflusses der Krankheitsprogression auf neuropsychologische Parameter nur in den beiden Teilbereichen „Benennungsfähigkeit“ und „psychomotorische Grundgeschwindigkeit“ des FWIT (Farbe-Wort Interferenztest) positive Ergebnisse. Alle anderen neuropsychologischen Parameter zeigen sich vom EDSS unbeeinflusst. Somit besteht eine relativ klare Dissoziation zwischen motorischer und kognitiver Entwicklung bei MS.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der mögliche Zusammenhang zwischen kognitiven Störungen und Hirnläsionen, erfasst durch die Bildgebung. Kognitive Beeinträchtigungen können sich in MRT-Auffälligkeiten abbilden und sowohl mit fokalen Läsionen, als auch mit globaler Atrophie einhergehen (Wishart et al. 2001, Cristodoulou et al. 2003). In Bezug auf MRT-Parameter wie Läsionsanzahl und -größe finden sich in der Literatur jedoch keine einheitlichen Korrelationen zur Kognition (Achiron und Barak 2003, Derache et al. 2003). Amato und Mitarbeiter konnten allerdings zeigen, dass kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten bereits sehr früh eine kortikale Atrophie aufweisen (Amato et al. 2004). Betrachtet man einzelne kognitive Domänen und ihre korrespondierenden Hirnareale, so sind vor allem Zusammenhänge zwischen exekutiven Funktionen und Frontalhirnläsionen beschrieben (Pujol et al. 2001, Sperling et al. 2001). Auch ein Zusammenhang zwischen Läsionen in frontalen und parietalen Regionen mit Defiziten in Aufmerksamkeit und verbalem Gedächtnis konnte nachgewiesen werden (Piras et al. 2003).

Deskriptiv betrachtet konnten auch wir bei einigen Patienten unseres Untersuchungskollektivs mit schlechteren Leistungen ein größeres Ausmaß an cerebraler Atrophie sehen. Einen statistisch fassbaren Zusammenhang fanden wir nicht.

Um Zusammenhänge zwischen Schädigungen wichtiger vernetzender Bahnstrukturen und kognitiven Defiziten aufzudecken, verglichen wir die kognitiven Leistungen von Patientin mit cingulären Läsionen und Patienten ohne cingulären Läsionen. Dabei ließen sich nur vereinzelte, in ihrer Gesamtheit nicht konsistente, signifikante Zusammenhänge nachweisen. Lediglich zwei Einzelparameter der exekutiven Funktionen und drei Parameter der restlichen neuropsychologischen Testbatterie zeigten sich vom MRT Parameter Ci1 (cinguläre Läsionen vorhanden) beeinflusst.

Weiterhin untersuchten wir den möglichen Einfluss von MRT-Progressionsparametern auf die neuropsychologischen Variablen. Es ergaben sich auch hier nur einzelne isolierte Einflüsse, die keine prädominanten Bereiche erkennen ließen. Zusammenfassend zeigten sich nur sechs verschiedene Testvariablen aus drei unterschiedlichen neuropsychologischen Bereichen, die durch MRT-Progressionsparameter (KM-Anreicherung, Atrophiegrad, T2-Läsionsvolumen) beeinflusst waren. Damit können keine konsistenten Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem MRT-Verlauf und dem Verlauf

der kognitiven Defizite präsentiert werden. Als Begründung kann angeführt werden, dass der reine Lokalisationsnachweis einer Läsion prinzipiell nicht ausreicht um das Ausmaß funktioneller Defizite vorherzusagen. Das herkömmliche MRT unterscheidet nicht zwischen strategisch ungünstigen Läsionen, die beispielsweise auch in normal erscheinendem Gewebe liegen können, und strategisch günstigen Läsionen, die trotz größeren Ausmaßes von untergeordneter Bedeutung sein können (Li et al. 2006). Um Funktionsveränderungen im Gehirn von MS-Patienten genauer zu bewerten lässt der Einsatz von fMRT-Untersuchungen in Zukunft größere Erfolge erwarten.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, das kognitive Profil behandelter und unbehandelter Patienten mit schubförmig remittierender MS im Frühstadium zu erfassen, mit gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen und die gruppenspezifische Entwicklung im Verlauf von zwei Jahren zu beobachten. Des Weiteren sollten Korrelationen der neuropsychologischen Variablen zu Klinik und Bildgebung (MRT) und mögliche sekundäre Einflussfaktoren wie Depressivität und Fatigue untersucht werden. Das Untersuchungskollektiv umfasste bei Einschluß 108 RRMS-Patienten (19 unbehandelt, 43 unter Therapie mit Interferon-β 1a/Avonex®, 46 unter Therapie mit Glatirameracetat/Copaxone®) mit einer mittleren Krankheitsdauer < 2,5 Jahren, im Alter zwischen 20 und 55 Jahren, sowie 29 gesunde Kontrollpersonen, die nach Alter, Geschlecht und Ausbildung zur RRMS-Gruppe gematcht waren. Die neuropsychologische Testbatterie erfasste mit Hilfe multipler, differenzierter Parameter fronto-temporale Hirnfunktionen sowie Aufmerksamkeitsleistungen. Daneben wurden in der Studie klinische und behaviorale Parameter erfasst. Zudem wurde ein semiquantitatives MRT-Assessment durchgeführt. Das Datenprofil umfasste Untersuchungen zur Baseline (U1), sowie nach 12 (U2) und 24 Monaten (U3).

Der statistische Vergleich der gesamten Patientengruppe vs. der gesunden Kontrollgruppe zeigte bei den RRMS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen trotz vergleichbarer Intelligenz geringere Leistungen in einem Großteil aller untersuchter neuropsychologischer Dimensionen auf. Die meisten Leistungsdefizite der Patientengruppe waren nicht signifikant und bewegten sich im subklinischen Bereich. Konsistent signifikante Leistungsunterschiede zuungunsten der MS-Patienten betrafen das visuell-räumliche Gedächtnis und die tonische und phasische Aufmerksamkeit. Am Ende der Studie differenzierten zusätzlich Aspekte der Interferenzkontrolle und des Arbeitsgedächtnisses zwischen Gesund und Krank. Eine negative Entwicklung im Studienverlauf zuungunsten der Patienten zeigte sich in den Bereichen der multimodalen Informationsverarbeitung und Interferenzkontrolle sowie des verbalen Lernens. Komplexe Funktionen der verbalen Flüssigkeit und der geteilten Aufmerksamkeit differenzierten zu Beginn der Studie, nicht jedoch konsistent im Verlauf.

Erwartungsgemäß differenzierten Depressivität, Lebensqualität und Fatigue signifikant zuungunsten der Patientengruppe. Die kognitiven Parameter zeigten sich

jedoch in multiplen linearen Regressionsmodellen von diesen potentiellen Einflussfaktoren unbeeinflusst. Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Bereichen der Interferenzkontrolle und dem klinischen Status (EDSS) sowie auch ein statistisch relevanter Beleg dafür, dass die Krankheitsprogression zu der differentiellen Entwicklung der Kognitionsparameter bei MS-Patenten beiträgt.

Bemerkenswert ist, dass viele neuropsychologische Parameter der MS-Patienten im Langzeitverlauf entweder konstant blieben oder sich sogar verbesserten. Diese Lerneffekte im Verlauf waren bei einer Globalanalyse in der Kontrollgruppe signifikant größer als bei den MS-Patienten.

Beim Vergleich der behandelten versus unbehandelten MS-Patienten ergab sich ein signifikant positiver Treatment-Effekt bezüglich des klinischen Schweregrads (EDSS). Positive Treatmenteffekte zeichneten sich auch bei Aspekten des Arbeitsgedächtnisses und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, des verbalen Lernens und der geteilten Aufmerksamkeit ab. Beim Vergleich der Treatment-Untergruppen (Avonex® versus Copaxone®) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Kognitionsparameter. Auch bezüglich der klinischen und behavioralen Parameter waren die Behandlungsgruppen untereinander vergleichbar. Anhand der Betrachtung von MRT-Parametern konnten keine positiven Treatmenteffekte vorhergesagt werden. Die MRT-Progressions-Parameter zeigten zudem keinen statistisch nachweisbaren Zusammenhang zu neuropsychologische Verlaufsparameter. Ebenso ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und cingulär lokalisierten Läsionen im MRT. Eine semiquantitative Betrachtung von MRT-Parametern ist demnach nicht ausreichend, um reliable Bezüge zur Funktion höherer Hirnleistungen herzustellen.

Die Ergebnisse dieser Studie legen die Vermutung nahe, dass es ein typisches, statisches Profil kognitiver Leistungsdefizite bei Multipler Sklerose nicht gibt. Vielmehr handelt es sich um vielschichtige, subtil und subklinisch ausgeprägte Leistungsdefizite individueller Ausprägung, die immer dann manifest werden, wenn das Individuum in einer dynamischen Umgebung gefordert wird und Leistungsreserven mobilisieren muss. In Zukunft wird es deshalb in der MS-Kognitionsforschung darum gehen, auf Test-Environments zu fokussieren, die solche Herausforderungen imitieren und ein ausreichend hohes Maß an kognitiven Ressourcen abrufen.

6 Literaturverzeichnis

1. **Achiron** A, Barak Y: Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 443-446 (2003)

2. **Amato** MP, Ponziani G, Pracucci G: Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on every day life in a 4-year follow-up. Arch Neurol 52: 168-172 (1995)

3. **Amato** MP, Ponziani G, Siracisa G, Sorbi S: Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reppraisal after 10 years. Arch Neurol 58: 1602-1606 (2001)

4. **Amato** MP, Bartolezzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N: Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. Neurology 63: 89-93 (2004)

5. **Angstwurm** H: Zur Prognose und Lebenserwartung bei Multipler Sklerose. Versicherungsmedizin 43: 52-54 (1991)

6. **Arnett** PA, Higginson CI, Voss WD: Depressed mood in multiple sclerosis: relationsship in capacity-demanding memory and attentual functioning. Neuropsychology 22: 686-701 (2000)

7. **Arnett** PA, Higginson CI, Randolph JJ: Depression in multiple sclerosis: relationsship to planning ability. J Int Neuropsychol Soc 7: 665-674 (2001)

8. **Aschenbrenner** S, Tucha O, Lange KW: RWT-Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Hogrefe, Göttingen Bern Toronto (2000)

9. **Audoin** B, Au Duong MV, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP: Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. J Neurol Sci 245: 87-91 (2006)

10. **Baddeley** AD: The episodic buffer: a new component of working memory? Trends Cogn Sci 4: 417-423 (2000)

11. **Balzano** J, Chiaravalloti N, Lengenfelder J : Does the scoring of the late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT) ? Arch Clin Neuropsychol 21: 819-825 (2006)

12. **Barak** Y, Lavie M, Achiron A: Screening for early cognitive impairment in multiple sclerosis patients using the clock drawing test. J Clin Neurosci 9: 629-632 (2002)

13. **Bäumler** G: Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto (1985)

14. **Beatty** WW, Goretti B, Siracusa G: Changes in neuropsychological test performances over the workday in multiple sclerosis. Clin Neuropsychol 17: 551-560 (2003)

15. **Beck** AT, Ward CH, Mendelsohn M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Psychiatria Clin 1: 299-319 (1961)

16. **Benedict** RHB, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F: Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14: 44-51 (2002)

17. **Bobholz** JA, Rao SM: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. Curr Opin Neurol 16: 283-288 (2003)

18. **Branas** O, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C: Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systemic review. Health Technol Assess 4: 1-61 (2000)

19. **Brassington** JC, Marsh NV: Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. Neuropsychol Rev 8: 43-77 (1998)

20. **Bruce** JM, Arnett PA: Self-reported everyday memory and depression in patients with multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 26: 200-214 (2004)

21. **Buljevac** D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF, van Der Meche FG, van Doorn PA, Hintzen RQ: Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. Brain 125: 952-969 (2002)

22. **Burgess** PW, Veitch E, de Lacy Costello A, Shallice T: The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. Neuropsychologia 38: 848-863 (2000)

23. **Calebrese** P, Haupts M, Babinsky R, Markowitsch HJ, Gehlen W : Alltagsgedächtnisleistungen bei Multipler Sklerose. Zeitschrift für Neuropsychologie 4: 4-16 (1993)

24. **Calabrese** P, Penner IK: Neuropsychologische Störungen bei MS. In: Calabrese P (Hrsg) Multiple Sklerose und Kognition. Thieme, Stuttgart New York, S. 7 (2007)

25. **Calebrese** P, Penner IK: Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a “multiple disconnection syndrome”? J Neurol 254: 1118-1121 (2007)

26. **Charcot** JM: Lessons sur les maladies du système nerveux faites á la Salpetrière. Delahaye, Paris (1873)

27. **Cohen** JA, Cutter GR, Fischer JS : IMPACT Investigators. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology 59: 679-687 (2002)

28. **Comi** G, Filipi M, Martinelli V, Sirabian G, Visciani A, Campi A, Mammi S, Rovaris M, Canal N: Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Sci 115: 66-73 (1993)

29. **Comi** G, Filipi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung H, Seeldrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Homers OR: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 357: 1576-1582 (2001)

30. **Confavreux** C, Aimard G, Devic M: Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain 103: 281-300 (1980)

31. **Coo** H, Hopman WM, Edgar CM : The Paced Serial Addition Test : to what extend is it performed as instructed, and is it associated with disease course ? Mult Scler 11: 85-89 (2005)

32. **Craig** J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M: A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 1225-1230 (2003)

33. **Cristodoulou** C, Krupp LB, Liang Z: Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. Neurology 60: 1793-1798 (2003)

34. **Damian** MS, Schilling G, Bachmann G, Simon C, Stoppler S, Dorndorf W: White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesions pattern? Acta Neurol Scand 90: 430-436 (1994)

35. **De Sonneville** LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Ader HJ, Polman CH: Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. Neuropsychologia 40: 51-65 (2002)

36. **DeLuca** J, Barbieri-Berger S, Johnson SK: The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. J Clin Exp Neuropsychol 16: 183-189 (1994)

37. **Demaree** HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ: Speed of information processing as a key deficit in mltiple sclerosis: implications for rehabilitation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 661-663 (1999)

38. **Derache** N, Marié RM, Daniel F: Cognition in early-remitted multiple sclerosis: a psychometric, MR and PET study. Mult Scler 9: 131 (2003)

39. **Dodrill** CB, Troupin AS: Effects of repeated administrations of a comprehensive neuropsychological battery among chronic epileptics. J Nerv Ment Dis 161: 185-190 (1975)

40. **Doleza**l O, Dwyer MG, Horakova D, Havrdova E, Minagar A, Balachandran S, Bergsland S, Seidl Z, Vaneckova M, Fritz D, Krasensky J, Zivadinov R: Detection of cortical lesions is dependent on choice of slice thickness in patients with multiple sclerosis. Int Rev Neurobiol 79: 475-489 (2007)

41. **Ebers** GC, Sadovnick AD, Risch NJ: A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. Nature 377: 150-151 (1995)

42. **Exton** MS, Baase J, Pithan V, Goebel MU, Limmroth V, Schedlowski M: Neuropsychological performance and mood states following acute interferon-beta-1b administration in healthy males. Neuropsychobiology 45: 199-204 (2002)

43. **Feil** C: Impairments of Planning in patients with multiple sclerosis. In: Ketelaer P, Prosiegel M, Battaglia M, Messmer M (Hrsg) A problem-oriented approach to multiple sclerosis . Leuven: Acco, S. 95-104 (1997)

44. **Feinstein** A: The neuropsychiatry of multiple sclerosis. Can J Psychiatry 49: 157-163 (2004).

45. **Feinstein** A: Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. J Neurol Sci 245: 63-66 (2006)

46. **Fischer** JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM: Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol 48: 885-892 (2000)

47. **Fisk** JD, Archibald CJ: Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc 7 : 363-372 (2001)

48. **Flachenecker** P, Zettl UK , Götze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W, Pette M, Eulitz M, Hennig M, Bertram J, Hollweck R, Neiss A, Daumer M, Pitschnau-Michel D, Rieckmann P: MS-Register in Deutschland - Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. Nervenarzt 76: 967-975 (2005)

49. **Flachenecker** P, Kumpfel T, Kallmann B: Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Mult Scler 8: 523-526 (2002)

50. **Foong** J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA: Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Brain 120: 15-26 (1997 a)

51. **Foong** J, Rozewicz L, Thompson AJ: Frontal lobe disturbance and cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. In: Ketelaer P, Prosiegel M, Battaglia M, Messmer M (Hrsg) A problem-oriented approach to multiple sclerosis. Leuven: Acco, S. 88-94 (1997 b)

52. **Fraser** C, Stark S: Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. J Neurosci Nurs 35: 314-320 (2003)

53. **Gold** R, Hartung HP: Aktueller Therapieüberblick und zukünftige Therapiestrategien der Multiplen Sklerose. Nervenheilkunde 4: 16-24 (2003)

54. **Goldman-Rakic** PS, Friedman HR: The circuitry of working memory revealed by anatomy and metabolic imaging. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL (Hrsg) Frontal Lobe Function and Dysfunction. Oxford: Oxford University Press, S. 72-91 (1991)

55. **Grafman** J, Rao SM, Litvan I: Disorders of memory. In: Rao SM (Hrsg) Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. Oxford, New York, S. 102-117 (1990)

56. **Grafman** J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ: Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 48: 1072-1075 (1991)

57. **Greim** B, Engel C, Apel A, Zettl UK: Fatigue in neuroimmunological diseases. J Neurol 254: 102-106 (2007)

58. **Grigsby** J, Ayarbe SD, Kravcisin N, Busenbark D: Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. J Neurol 241: 125-131 (1994)

59. **Gronwall** DMA: Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. Percept Mot Skills 44: 367-373 (1977)

60. **Hamalainen** P, Ruutiainen J: Cognitive decline in multiple sclerosis. Int MS J 6: 51-57 (1999)

61. **Härting** C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J: WMS-R. Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Huber, Bern (2000)

62. **Hartung** HP, Rieckmann P: Pathogenesis of immune-mediated demyelination in the CNS. J Neural Transm Suppl 50: 173-181 (1997)

63. **Hein** T, Hopfenmüller W: Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. Nervenarzt 71: 288-294 (2000)

64. **Helmstaedter** C, Lendt M, Lux S: VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Beltz, Göttingen (2001)

65. **Herrera** BM, Ebers GC: Progress in deciphering the genetics of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 16: 253-258 (2003)

66. **Hildebrandt** H, Brokate B, Lanz M: Executive functions in patients with multiple sclerosis. Akt Neuro 30: 116-126 (2003)

67. **Hinz** A, Klaiberg A, Brähler E, König HH: The Quality of Live Questionnaire EQ-5D: Modelling and Norm Values for the General Population. Psychother Psychosom Med Psychol 56: 42-48 (2006)

68. **Hohlfeld** R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerl H: The neuroprotektive effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 107: 161-166 (2000)

69. **Hohlfeld** R, Wekerle H: Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 14599-14606 (2004)

70. **Hohol** MJ, Guttmann CR, Orav J, MacKin GA, Kikinis R, Khoury SJ, Jolesz FA, Weiner HL: Serial neuropsychological assessment and meagnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. Arch Neurol 54: 1018-1025 (1997)

71. **Jacobs** LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 343: 898-904 (2000)

72. **Johnson** SK, Lange G, DeLuca J: The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. Appl Neuropsychol 4: 145-153 (1997)

73. **Kangarlu** A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A, Rammohan KW: Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla. Am J Neuroradiol 28: 262-266 (2007)

74. **Kantarci** OH, de Antrade M, Weinshenker BG: Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 123: 144-159 (2002)

75. **Kerschensteiner** M, Stadelmann C, Dechant G, Wekerle H, Hohlfeld R: Neorotrophic crosstalk between the nervous and immune systems: Implications for neurological diseases. Ann Neurol 53: 292-304 (2003)

76. **Kirschbaum** C, Wolf OT, May M: Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. Life Sci 58: 1475-1483 (1996)

77. **Krupp** LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 46: 1121-1123 (1989)

78. **Krupp** LB, Elkins LE: Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. Neurology 55: 934-939 (2000)

79. **Kuhlmann** T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W: Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. Brain 125: 2202-2212 (2002)

80. **Kujala** P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J: Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59: 77-82 (1995)

81. **Kurtzke** JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33: 1444-1452 (1983)

82. **Lehmann** PV, Sercarz EE, Forsthuber T, Dayan CM, Gammon G: Determinant spreading and the dynamics of the autoimmune T-cell repertoire. Immunol Today 14 : 203-208 (1993)

83. **Li** DK, Held U, Petkau J: MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis. Neurology 66: 1384-1389 (2006)

84. **Loftis** JM, Hauser P: The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. J Affect Disord 82: 175-190 (2004)

85. **Lublin** FD, Reingold SC: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 46: 907-911 (1996)

86. **Lucchinetti** C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassman H: Heterogeneity for Multiple Sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 47: 707-717 (2000)

87. **Maturana** H, Francisco V: Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living, Boston (1980)

88. **Mainero** C, Caramia F, Pozzilli C: fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. Neuroimage 21: 858-867 (2004)

89. **McDonald** WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin F, McFarland H, Paty D, Polman CH, Reingold S, Sandberg-Wollheim M, Sibley WA, Thompson AJ, van den Noort S, Weinshenker BG, Wolinsky JS: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidlines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 50: 121-127 (2001)

90. **McIntosh-Michelis** SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, Spackmann AJ: The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. Br J Clin Psychol 30: 333-348 (1991)

91. **Meinl** E, Krumbholz M, Hohlfeld R: B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local and antibody production and therapeutic modulation. Ann Neurol 59: 880-892 (2006)

92. **Metz** LM, Patten SB, Archibald CJ: The effect of immunmodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1045-1047 (2004)

93. **Mikol** DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B; Uitdehaag BM. REGARD study group: Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetat in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol 7: 903-914 (2008)

94. **Möller** A, Wiedemann G, Rohde U: Correlates of cognitive impairment and depressive disorder in multiple sclerosis. Acta Psychiatr Scand 89: 117-121 (1994)

95. **Neuhaus** O, Kieseier BC, Hartung HP: Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis - what is known? J Neurol Sci 223: 25-27 (2004)

96. **Newcomer** JW, Craft S, Hershey T: Glucocortioid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. J Neurosci 14: 2047-2053 (1994)

97. **Nocentini** U, Rossini PM, Carlesimo GA, Graceffa A, Grasso MG, Lupoi D, Oliveri M, Orlacchio A, Pozzilli C, Rizzato B, Caltagirone C: Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: correlations with MRI findings. Eur Neurol 45: 11-18 (2001)

98. **Nocentini** U, Pasqualetti P, Bonavita S: Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 12: 77-87 (2006)

99. **Olivares** T, Nieto A, Sanchez MP, Wollman T, Hernandez MA, Barrroso J: Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 11: 19-17 (2005)

100. **Osterrieth** PA: Le test de copie d'une figure complexe. Delachaux & Niestlé: Neuchâtel (1944)

101. **Parmenter** BA, Denney DR, Lynch SG: The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. Mult Scler 9: 111-118 (2003)

102. **Paramenter** BA, Shucard JL, Benedict RH, Shucard DW: Working memory deficits in multiple sclerosis: comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test. J Int Neuropsychol Soc 12: 677-687 (2006)

103. **Patten** SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F: The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 11: 175-181 (2005)

104. **Peyser** JM, Edwards KR, Poser CM: Cognitive function in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 37: 577-579 (1980)

105. **Penner** IK, Rausch M, Kappos L: Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. J Neurol 250: 461-472 (2003)

106. **Piras** MR, Magnanu I, Canu ED: Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 878-885 (2003)

107. **Polman** CH, O'Conner PW, Havrdova E, for the AFFIRM Investigators: A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med: 354: 899-910 (2006)

108. **Prineas** JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, Hoffman B, Morgan BP: Immunpathology of secondary-progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 50: 646-657 (2001)

109. **Prosiegel** M: Rare cognitive syndroms in patients with multiple sclerosis. In: Ketelaer P, Prosiegel M, Battaglia M, Messmer M (Hrsg) A problem-oriented approach to multiple sclerosis. Leuven: Acco, S. 64-66 (1997)

110. **Pujol** J, Vendrell P, Deus J, Junqu'e C, Bello J, Marti-Vilalta JL: The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop interference. Neuroimage 13: 68-75 (2001)

111. **Quereshi** MY: The comparability of WAIS and WISC subtest scores and IQ estimates. J Psychol 68: 73-82 (1968)

112. **Rao** SM: Neuropsychology of Multiple Sclerosis: a critical review. J Clin Exp Neuropsychol 8: 508-542 (1986)

113. **Rao** SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society: A Manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Medical College of Wisconsin, Milwaukee (1990)

114. **Rao** SM, Leo GJ, Bernadin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and prediction. Neurology 41: 685-691 (1991)

115. **Rao** SM, Grafman J, DiGiulio D: Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. Neuropsychology 7: 364-374 (1993)

116. **Reske** D, Pukrop R, Scheinig K, Haupt WF, Petereit HF: Measuring Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis with Standardized Methods in German Speaking Areas. Fortsch Neurol Psychiatr 74: 497-502 (2006)

117. **Rey** A: L'examen psychologique dans les cas d'encephalo-pathie traumatique. Arch Psychol 28: 286-340 (1941)

118. **Rosati** G: The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. Neurol Sci 22: 117-139 (2001)

119. **Ruff** RM, Light RH, Evans R: The Ruff Figural Fluency Test: A normative study with adults. Dev Neuropsychol 3: 37-51 (1987)

120. **Savettieri** G, Messina D, Andreoli V: Gender-related effect of clinical an genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol 251: 1208-1214 (2004)

121. **Schreiber** H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Muche R, Ludolph AC: Cognitive function in bulbar- and spinal-onset ALS – a longitudinal study in 52 patients. J Neurol 252: 772-781 (2005)

122. **Schreurs** K, de Ridder D, Bensing J: Fatigue in multiple sclerosis: reciprocal relationships with physical disabilities and depression. J Psychosom Res 53: 775-781 (2002)

123. **Schwid** SR, Tyler CM, Scheid EA: Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. Mult Scler 9: 503-508 (2003)

124. **Sibley** WA, Bamford CR, Clark K: Clinical viral infections and multiple sclerosis. Lancet 1: 1313-1315 (1985)

125. **Sperling** RA, Guttman CRG, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, Diamond EL, Daffner KR, Olek MJ, Orav EJ, Kikinis R, Jolesz FA, Weiner HL: Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis. Arch Neurol 58: 115-121 (2001)

126. **Stadelmann** C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Bruck W, Hohlfeld R, Lassmann H: BDNF and gp145 trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? Brain 125: 75-85 (2002)

127. **Tewes** U: HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991. Handbuch und Testanweisung. Huber, Bern (1991)

128. **The Multiple Sclerosis Genetics Group**: Multiple susceptibility loci for multiple sclerosis. Hum Mol Genet 11: 2251-2256 (2002)

129. **Uttner** I, Müller S, Zinser C: Reversible impaired memory induced by pulsed methalprednisolone in patients with MS. Neurology 64: 1971-1973 (2005)

130. **Vollmer** TL, Phillips JT, Goodman AD, Agius MA, Libonati MA, Giacchino JL, Grundy JS: An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interfreon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 10: 511-520 (2004)

131. **Weinshenker** BG, O'Brien P, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M: A randomized

trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 46: 878-886 (1999)

132. **Weinstein** A, Schwid SI, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD: Neuropsychological status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Arch Neurol 56: 319-324 (1999)

133. **Weinstein** A, Schwid SR, Schiffer RB: Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Arch Neurol 61: 1284 (2004)

134. **Wishart** HA, Flashmann L, Saykin AJ: The neuropsychology of multiple sclerosis: contributions of neuroimaging research. Curr Psychiatry Rep 3: 337-378 (2001)

135. **Zimmermann** P, Fimm B: Neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefiziten. Psychologisches Institut der Universität Freiburg, Freiburg (1992)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolutzahlen der Probanden der vier Subgruppen, nach Geschlechtern getrennt 15
Abbildung 2: Durchschnittsalter der Probanden in den vier Untergruppen RRMS-A (Avonex®), RRMS-C (Copaxone®), RRMS-U (unbehandelt) und Kontrollen 15
Abbildung 3: Durchschnittliche Anzahl der Schübe vor Studieneinschluss (SchübeVorE) in den Patientensubgruppen RRMS-A (Avonex®), RRMS-C (Copaxone®) und RRMS-U (unbehandelt) 17
Abbildung 4: Mittlere Krankheitsdauer von RRMS-A (Avonex®), RRMS-C (Copaxone®) und RRMS-U (Unbehandelten) 17
Abbildung 5: BDI-Score zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, MS-Patienten vs. Kontrollen (RRMS-ACU vs. Controls) 39
Abbildung 6: EQ-5D VAS (visuelle Analogskala) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, Patienten vs. Kontrollen (RRMS-ACU vs. Controls) 40
Abbildung 7: FSS-Summenscore zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, MS-Patienten vs. Kontrollen (RRMS-ACU vs. Controls) 41
Abbildung 8: Parameter des FWIT zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, MS-Patienten vs. Kontrollen (ACU vs. K) 44
Abbildung 9: Parameter des TAP-AG zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, MS-Patienten vs. Kontrollen (ACU vs. K) 47
Abbildung 10: Parameter der Complex Figure Rey (CFR) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, MS-Patienten vs. Kontrollen (ACU vs. K) 49
Abbildung 11: Parameter des TAP-AL zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, MS-Patienten vs. Kontrollen (ACU vs. K) 52
Abbildung 12: Zahlenspanne (rückwärts) und Blockspanne (rückwärts) des WMS-R zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, behandelte vs. unbehandelte MS-Patienten (AC vs. U) 61
Abbildung 13: Parameter des TAP-AG zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, behandelte vs. unbehandelte MS-Patienten (AC vs. U) 62
Abbildung 14: Parameter der Complex Figure Rey (CFR) zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, Behandelte vs. Unbehandelte (AC vs. U) 64

Abbildung 15: PASAT zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, behandelte vs. unbehandelte Patienten (AC vs. U); N=Probandenzahl 67
Abbildung 16: BDI-Score zu allen drei Untersuchungszeitpunkten, Avonex®-Gruppe vs. Copaxone®-Gruppe (A vs. C)..... 70
Abbildungen 17 und 18: Lerneffekte in der Gruppe der MS Patienten (Abb. 17) und in der Kontrollgruppe (Abb. 18): Unterschiede im Gesamtverlauf (D31) in Testvariablen exekutiver Funktionen (Fluency, Interferenzkontrolle) im RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest; Prozentränge), RFFT (Ruff Figural Fluency Test; Prozentränge) und FWIT (Farbe-Wort Interferenztest; T-Werte) 93
Abbildungen 19 und 20: Lerneffekte in der Gruppe der MS-Patienten (Abb. 19) und in der Kontrollgruppe (Abb. 20): Unterschiede im Gesamtverlauf (D31) in Testvariablen des Arbeitsgedächtnisses (working memory), des Lernens (learning memory) und der Aufmerksamkeit (TAP-AL, TAP-GA, TAP-RW) 94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schulbildung/Personenanzahl der vier Untergruppen 16

Tabelle 2: Anzahl der Studienabbrecher (gruppenbezogen) nach Erhebung der Basisdaten (nach U1) und nach der 12-Monatsuntersuchung (nach U2)..... 18

Tabelle 3: Gründe für Studienabbruch, Probandenanzahl der Untergruppen..... 19

Tabelle 4: Behaviorale Parameter (Gruppenvergleich ACU vs. K) 38

Tabelle 5: Exekutive Funktionen (Gruppenvergleich ACU vs. K)..... 43

Tabelle 6: Arbeitsgedächtnis (Gruppenvergleich ACU vs. K) 45

Tabelle 7: Lernen und Gedächtnis (Gruppenvergleich ACU vs. K)..... 48

Tabelle 8: Aufmerksamkeitsparameter (Gruppenvergleich ACU vs. K) 51

Tabelle 9: Behaviorale Parameter (Gruppenvergleich AC vs. U)..... 54

Tabelle 10: Klinische Parameter (Gruppenvergleich AC vs. U) 57

Tabelle 11: Exekutive Funktionen (Gruppenvergleich AC vs. U) 59

Tabelle 12: Arbeitsgedächtnis (Gruppenvergleich AC vs. U)..... 60

Tabelle 13: Lernen und Gedächtnis (Gruppenvergleich AC vs. U) 63

Tabelle 14: Aufmerksamkeitsparameter (Gruppenvergleich AC vs. U) 66

Tabelle 15: Behaviorale Parameter (Gruppenvergleich A vs. C) 69

Tabelle 16: Klinische Parameter (Gruppenvergleich A vs. C)..... 72

Tabelle 17: Exekutive Funktionen (Gruppenvergleich A vs. C)..... 75

Tabelle 18: Arbeitsgedächtnis (Gruppenvergleich A vs. C) 76

Tabelle 19: Lernen und Gedächtnis (Gruppenvergleich A vs. C)..... 78

Tabelle 20: Aufmerksamkeitsparameter (A vs. C) 80

Tabelle 21: semiquantitative Abschätzung des T2-Läsionsvolumens..... 82

Tabelle 22: semiquantitative Abschätzung des relativen T1-Läsionsvolumens „black holes“..... 83

Tabelle 23: semiquantitative Einschätzung der Atrophie 84

Tabelle 24: Cella Media Index 84

Tabelle 25: semiquantitative Auswertung der Balkenatrophie 85

Tabelle 26: Zahl der Kontrastmittel-aufnehmenden Herde (KM-Herde)..... 86

Tabelle 27: MRT-Veränderungen im longitudinalen Verlauf im Gruppenvergleich 87

Tabelle 28: Zusammenhänge von MRT-Progressionsparametern und Testvariablen mit statistischer Signifikanz (multiples Modell)..... 88

Tabelle 29: Korrelationen von cingulär lokalisierten T2-Läsionen mit neuropsychologischen Testparametern 89

Tabelle 30: Statistisch signifikante Effekte stetiger behavioraler und klinischer Einflussvariablen auf neuropsychologische Testvariablen (multiples Modell) 91

Tabelle 31: Faktorenanalyse nach Varimax-Rotation 95

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Schreiber für seine unermüdliche motivierende Unterstützung während der ganzen Zeit der Studienarbeit, der anschließenden statistischen Aufarbeitung und bei der Verfassung der Dissertation. Er war mir ein Doktorvater wie man es sich wünscht. Vielen Dank!

Ein großer Dank auch an Herrn Dr. M. Lang u.a. für die freundliche Überlassung der Arbeit, der Studienplanung und der tatkräftigen organisatorischen Unterstützung.

Frau Dr. C. Ring danke ich für ihre wertvolle Arbeit hinsichtlich der statistischen Auswertung der Studienergebnisse und Frau J. Ballasch v.a für Ihre Bemühungen zur graphischen und tabellarischen Aufarbeitung der Daten.

Bei Frau Dipl. Psych. I. de Winter möchte ich mich ganz herzlich für die Einarbeitung in das Thema und die Hilfestellungen bei der Durchführung der neuropsychologischen Tests sowie der Korrekturen der Testbeschreibungen bedanken.

Herrn Dr. M Palmbach danke ich für die Durchführung und Auswertung der MRT-Untersuchungen und Herrn Dr. A. Kornhuber danke ich für seine Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Studie.

Ich danke allen Ärzten und Neuropsychologen der kooperierenden Studienzentren in Aschaffenburg, Erbach, Hamburg, Kaltenkirchen, Mannheim und Mittweida.

Nicht zuletzt gilt mein großer Dank allen Patienten und Probanden, die mit ihrer Teilnahme die Durchführung dieser Studie überhaupt erst möglich gemacht haben.