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

Profil kognitiver Defizite bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose und deren Entwicklung im Langzeitverlauf – eine Longitudinalstudie über sechs Jahre

Dissertation

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

von
Angelika Fuchs
aus Marktheidenfeld
2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Herbert Schreiber
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Erich Mauch

Tag der Promotion: 19.12.2014

Meinen Eltern – in Liebe und Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**
Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

1. Einleitung **1**
1.1 Multiple Sklerose 1
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der MS 1
1.1.2 Klinik, Diagnostik und Verlauf 3
1.1.3 Aktuelle Therapiemöglichkeiten 5
1.2 MS und Kognition 8
1.2.1 Definition und Prävalenz kognitiver Defizite bei MS 8
1.2.2 Neuropsychologisches Profil kognitiver Defizite bei MS 8
1.2.3 Hirnstrukturelle und Imaging-Korrelate kognitiver Defizite bei MS 10
1.2.4 Kovariate Einflüsse und Langzeitverlauf kognitiver Defizite bei MS 12
1.2.5 Einfluss von MS-Therapien auf Kognition 13
1.3 Zielsetzung der Studie 15

2. Material und Methoden **16**
2.1 Studiendesign 16
2.2 Studienkollektiv 18
2.3 Untersuchungsablauf 25
2.4 Klinische Untersuchung 26
2.5 Neuropsychologische Testung 27
2.5.1 Behaviorale Parameter 27
2.5.2 Exekutive Funktionen 30
2.5.3 Arbeitsgedächtnis 32
2.5.4 Lernen und Gedächtnis 34
2.5.5 Aufmerksamkeitsleistungen 35
2.6 Statistische Analyse 38

3. Ergebnisse 42
3.1 Ergebnisse der Abschlussuntersuchung (U4) 42
3.1.1 Statistischer Vergleich der RRMS-Patientengruppe (CAUS) mit der Kontrollgruppe (K) 42
3.1.2 Statistischer Vergleich der therapietreuen Patienten (CA) mit der Gruppe der unbehandelten Patienten (U) 53
3.1.3 Statistischer Vergleich der therapietreuen Patienten (CA) mit der Gruppe der Therapieswitcher (S) 61
3.1.4 Statistischer Vergleich der Gruppe der Copaxone®-Patienten (C) mit der Gruppe der Avonex®-Patienten (A) 70
3.2 Ergebnisse der Longitudinalanalyse (U1-U4) 80
3.2.1 Entwicklung klinischer Parameter 80
3.2.2 Entwicklung der behavioralen Parameter 81
3.2.3 Entwicklung des Globalmaßes der Kognition (CII_{glob}) 85
3.2.4 Entwicklung des CII-global in Abhängigkeit von Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue 90
3.2.5 Entwicklung der domänenspezifischen CII-Werte (CII_{dom}) 92
3.2.6 Entwicklung des CII in Abhängigkeit von Domäne, Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue 98
3.3 Ergebnisse der Drop-out-Analyse 100
3.3.1 Vergleich der allgemeinen Intelligenzniveaus 100
3.3.2 Vergleich der Entwicklung des Schweregrads der Erkrankung 101
3.3.2 Vergleich der Entwicklung der Kognition 104

4. Diskussion 108

5. Zusammenfassung 123

6. Literaturverzeichnis 125

Danksagung 139
Lebenslauf 140

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
A	Avonex®-Gruppe
Abb.	Abbildung
AG	Arbeitsgedächtnis
AI	Ambulation Index
AU	Aufmerksamkeit
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BDI	Beck Depressions-Inventar
bzw.	beziehungsweise
C	Copaxone®-Gruppe
CA	Gruppe der Patienten unter Avonex®- bzw. Copaxone®-Therapie
CAUS	Gesamtgruppe der MS-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher)
CFR	Complex Figure Rey
CGI	Clinical Global Impression
CII	Cognitive Impairment Index
$CII_{dom}AG$	Domänenspezifischer Cognitive Impairment Index des Arbeitsgedächtnisses
$CII_{dom}AU$	Domänenspezifischer Cognitive Impairment Index der Aufmersamkeit
$CII_{dom}EF$	Domänenspezifischer Cognitive Impairment Index der exekutiven Funktionen
$CII_{dom}LG$	Domänenspezifischer Cognitive Impairment Index von Lernen und Gedächtnis
CII_{glob}	Cognitive Impairment Index, global
CIS	Clinically isolated syndrome
DMT	Disease modifying treatments
Dom	Domäne
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV. Auflage
EBV	Ebstein Barr Virus

EDSS	Expanded Disability Status Scale
EF	Exekutive Funktionen
EQ-5D	Von der EuroQoL-Gruppe entwickelter Fragebogen zur Lebensqualität
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EQ-5D
et al.	und andere
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FS	Funktioneller Status
FS p, k, h, s, b, v, rh, lh	Funktioneller Status 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-Interferenztests (FWIT)
FSS	Fatigue Severity Scale
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest
FWL	Untertest „Farbwörterlesen” des Farbe-Wort-Interferenztests (FWIT)
HHV-6	Humanes Herpesvirus Typ 6
INT	Untertest „Interferenzversuch“ des Farbe-Wort-Interferenztests (FWIT)
IQ	Intelligenz-Quotient
K	Kontrollgruppe
LG	Lernen und Gedächtnis
m^2	Quadratmeter
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B
n	Anzahl
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progressive Multiple Sklerose
RFFT	Ruff Figural Fluency Test

RFFT-tud	Ruff Figural Fluency Test: total unique designs
RFFT-er	Ruff Figural Fluency test: error ratio
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
RWT-FLK	Regensburger Wortflüssigkeitstest formallexikalische Kategorie
RWT-FLKW	Regensburger Wortflüssigkeitstest formallexikalischer Kategorienwechsel
RWT-SW	Regensburger Wortflüssigkeitstest semantische Kategorie
RWT-SKW	Regensburger Wortflüssigkeitstest semantischer Kategorienwechsel
S	Grupper der Therapieswitcher
SD	Standardabweichung
SPMS	Sekundär progressive Multiple Sklerose
Tab.	Tabelle
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung
TAP-AG	Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung, Untertest Arbeitsgedächtnis
TAP-AL	Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung, Untertest Alertness,
TAP-FX	Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung, Untertest Flexibilität
TAP-GA	Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung, Untertest geteilte Aufmerksamkeit
U	Gruppe der unbehandelten Patienten
U1	Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline)
U2	Untersuchung nach 12 Monaten
U3	Untersuchung nach 24 Monaten
U4	Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten
usw.	und so weiter
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
vs.	versus
WMS-R	Wechsler Memory Scale, revidierte Fassung

WMS-R BS	Wechsler Memory Scale, revidierte Fassung, Untertest Blockspanne
WMS-R ZS	Wechsler Memory Scale, revidierte Fassung, Untertest Zahlenspanne
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der MS

Bei der Multiplen Sklerose (MS), auch Enzephalomyelitis disseminita genannt, handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Weltweit sind etwa 2 Millionen Menschen an Multipler Sklerose erkrankt. Für Deutschland wird die Prävalenz der Erkrankung auf über 120 000 Patienten geschätzt (Hein und Hopfenmüller 2000), bei einer Inzidenz von 3,5-5 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner (Flachenecker et al. 2005). Frauen erkranken dabei etwa doppelt so häufig wie Männer (Orton et al. 2006).
Angesichts des mittleren Manifestationsalters zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, handelt es sich somit um eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des frühen Erwachsenenalters.

Die geographische Verteilung der Erkrankung stellt sich weltweit als sehr uneinheitlich dar, mit einer Prävalenz von weniger als 5 pro 100 000 Einwohner in asiatischen Gebieten wie Japan oder China und von über 100 Erkrankten pro 100000 Einwohner in den gemäßigten Klimazonen von Nordeuropa und den USA (Rosati 2001).
Aus diesen geographischen Daten kann man Hinweise auf eine ursächliche genetische Prädisposition ableiten. Dies wird durch die Ergebnisse von Studien mit eineiigen Zwillingen bestärkt, in denen Konkordanzraten von bis zu 30%, bei Heritabilitätskoeffizienten zwischen 0,25 und 0,76 festgestellt wurden (Hawkes et al. 2009). Das Erkrankungsrisiko bei zweieiigen Zwillingen ist mit etwa 3-5% gegenüber der Normalbevölkerung erhöht, zeigt damit jedoch keinen Unterschied zu dem anderer Geschwister (Ebers 2005).
Bemerkenswert sind vor diesem Hintergrund Ergebnisse aus Migrationsstudien, die einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Erkrankungsrisikos und dem Alter zum Zeitpunkt der Auswanderung zeigten. So erkrankten Migranten, die jünger als fünfzehn Jahre waren als sie aus einem Hochrisikogebiet in ein Land

mit geringerem Erkrankungsrisiko auswanderten, seltener an Multipler Sklerose als solche, die nach dem fünfzehnten Lebensjahr ihr Heimatland verließen (McLeod et al. 2011).
Diese Prognosen des Erkrankungsrisikos deuten aber auch darauf hin, dass genetische Faktoren allein nicht ausreichend sind, um eine MS auszulösen. Es bedarf eines zusätzlichen Einflusses von Umweltfaktoren bei der Entstehung der Multiplen Sklerose. In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl möglicher Faktoren vor diesem Hintergrund diskutiert. So stellte sich beispielsweise die Frage nach einer möglichen Beteiligung pathogener Erreger an der Krankheitsentstehung. Tatsächlich wurde ein Zusammenhang zwischen der Infektion durch die humanen Herpesviren HHV-6 und EBV und dem Erkrankungsausbruch sowie dem Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose gefunden (Lucas et al. 2011, Tselis 2012, Simpson et al. 2012). Ein weiterer Umweltfaktor, der mit dem Auftreten der Erkrankung in Verbindung gebracht wird, ist Vitamin D. So konnten in einer Studie, vor allem bei Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium, gehäuft erniedrigte Vitamin D-Spiegel im Serum nachgewiesen werden (van der Mei et al. 2007). Im Gegenzug zeigten Personen mit hohem Vitamin D-Serumlevel ein vermindertes Risiko, an Multipler Sklerose zu erkranken (Munger et al. 2006).

Die Multiple Sklerose wird heute primär als Autoimmunerkrankung betrachtet, bei der autoreaktive, gegen Myelin gerichtete T-Zellen, aber auch B-Zellen, eine entscheidende Rolle spielen (Huseby et al. 2001, Hauser et al. 2008). Initial kommt es zu einer ursächlich nicht verstandenen Aktivierung der Immunzellen in der Peripherie. Diese kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen: durch Präsentation aus dem ZNS stammender Antigene in sekundären lymphatischen Organen oder durch kreuzreagierende Fremdantigene im Sinne eines molekularen „Mimikry“ bei Virusinfektionen (De Vos et al. 2001, Olson et al. 2002).
Störungen der Blut-Hirn-Schranke der Patienten ermöglichen ein Übertreten der aktivierten T- und B-Zellen in das zentrale Nervensystem (Plumb et al. 2002). Dort kommt es dann durch komplexe Immunreaktionen zur Ausbildung entzündlicher Demyelinisierungsherde, den sogenannten „Plaques“ (Ferguson et al. 1997).

Histologische Untersuchungen dieser Entmarkungsherde weisen auf verschiedene Mechanismen hin, die zu einer Zerstörung der Myelinscheiden führen:

1) Durch zytotoxische Lymphozyten und Makrophagen vermittelte Demyelinisierung,

2) Demyelinisierung durch Immunglobuline und Komplementfaktoren, sowie

3) Primäre und hypoxische Degeneration von Oligodendrozyten (Lucchinetti et al. 2000).

Die Plaques finden sich oft perivenös lokalisiert und betreffen häufig die Axone der Sehnerven und des periventrikulären Marklagers. Während entzündlich aktive Demyelinisierungsherde vor allem bei Patienten mit akutem bzw. schubförmigem Verlauf auftreten, finden sich bei den chronischen Formen der MS typischerweise entzündlich inaktive Plaques (Kutzelnigg et al. 2005). Hier scheint eine primäre Neurodegeneration (Apoptose) abzulaufen.

Neben diesen makroskopisch sichtbaren lokalen Entmarkungsherden der weißen Substanz, findet sich häufig auch eine diffuse Schädigung des Marklagers in Form axonaler Schädigung mit konsekutiver Degeneration (Kutzelnigg et al. 2005).

Während die Multiple Sklerose lange Zeit als reine Erkrankung der weißen Hirnsubstanz betrachtet wurde, finden in den letzten Jahren auch Schädigungen im Cortex zunehmende Beachtung. Diese imponieren als diffuse Degeneration kortikaler und tiefer liegender Strukturen der grauen Substanz und gelten als eine der führenden Ursachen für bleibende neurologische Defizite im Verlauf der Erkrankung (Fisher et al. 2008, Calabrese et al. 2012).

1.1.2 Klinik, Diagnostik und Verlauf

Charakteristischerweise stellt sich der Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose individuell sehr unterschiedlich dar. Prinzipiell können alle Bereiche des zentralen Nervensystems beeinträchtigt sein, sodass sich die Erkrankung in einer Vielfalt unspezifischer Symptome manifestiert. Dazu gehören neben motorischen, vegetativen und sensorischen Beschwerden auch sogenannte „nicht-motorische“ Störungen wie kognitive Defizite, depressive Verstimmungen und verstärkte Ermüdbarkeit (Fatigue).

Man unterscheidet bezüglich des Verlaufs grundsätzlich primär schubförmige von deutlich selteneren primär chronisch progredienten Krankheitsverläufen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Multipler Sklerose zeigt initial einen schubförmig-remittierenden Verlauf (relapsing-remitting MS, RRMS), der bei 30-40% dieser Patienten nach einer Erkrankungsdauer von 10-15 Jahren in eine sekundär progrediente Verlaufsform übergeht (secondary progressive MS, SPMS) (Flachenecker et al. 1996). Die primär progrediente Verlaufsform der Erkrankung (primary progressive MS, PPMS) ist dagegen eher selten, wobei Angaben zur Prävalenz in verschiedenen Studien stark variieren. Die Patienten zeigen meist eine raschere und bereits initiale Krankheitsprogression und haben somit eine schlechtere Prognose als Patienten mit schubförmiger MS (Montalban und Rio 2001).

Die Diagnosestellung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose erfolgt anhand der international anerkannten Kriterien nach McDonald. Diese berücksichtigen sowohl klinische Symptome (Schübe) als auch MS-typische Liquor- und MRT-Befunde. Ein Schub ist dabei definiert als akute neurologische Ausfallerscheinung, die über mindestens 24 Stunden persistiert und sich im Anschluss vollständig oder unvollständig zurückbildet. Dies gilt jedoch nur für den Fall, dass gleichzeitig weder Fieber noch eine Infektion vorliegen (McDonald et al. 2001, Polman et al. 2011).

Das erstmalige Auftreten einer neurologischen Symptomatik, deren Klinik auf ein demyelinisierendes Ereignis hinweist, wird als klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS) bezeichnet. Für Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom besteht das Risiko der Konversion in eine definitive Multiple Sklerose, wobei das Vorliegen oligoklonaler Banden im Liquor sowie MS-typischer Läsionen im MRT negative Prognosefaktoren darstellen (Tintoré et al. 2001). Die Diagnose „Multiple Sklerose“ wird dann gestellt, wenn klinische und diagnostische Befunde die Diagnosekriterien erfüllen und sich nicht durch eine andere Erkrankung schlüssiger erklären lassen.

Die Beurteilung des individuellen Krankheitsgrades erfolgt durch Bestimmung des Funktionellen Status (FS) und Einstufung der neurologischen Symptomatik mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS). Zur Erhebung des FS werden im Rahmen einer neurologischen Untersuchung die Funktionssysteme Pyramidenbahn, Sensorium, Hirnstamm, Sehfunktion, Kleinhirn, Blasen-Darm

Funktion, Kognition und andere MS-bedingte Funktionsstörungen beurteilt. Dabei korreliert der EDSS sowohl mit Häufigkeit als auch Schwere der Beeinträchtigungen im FS (Kurtzke 1984).

1.1.3 Aktuelle Therapiemöglichkeiten

Eine kausale Therapie der Multiplen Sklerose ist bislang nicht möglich. Die für die MS-Therapie zugelassenen Medikamente dienen deshalb vor allem der Kupierung akuter Krankheitsschübe, einer Schubprophylaxe im Intervall und einer Unterbindung der Progression der Erkrankung. Man unterscheidet dabei allgemein zwischen Schubtherapie, immunmodulatorischer Basistherapie und Eskalationstherapie der Multiplen Sklerose.

Die Therapie des akuten MS-Schubes erfolgt durch die intravenöse Gabe hochdosierter Glukokortikoide über 3-5 Tage („Stoßtherapie“). Diese führt durch antiinflammtorische, immunsuppressive und antiödematöse Effekte zu einer raschen Besserung der klinischen Symptomatik, wobei bislang nur eine kurzfristige Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs nachgewiesen werden konnte (Grauer et al. 2001, Martínez-Cáceres et al. 2002).
Bei Glukokortikoid-resistenten oder auch sehr schweren Krankheitsschüben kann eine Plasmapherese im Sinne einer Eskalationsschubtherapie durchgeführt werden. Diese zeigt Ansprechraten von bis zu 70%, wobei zwischen Schubbeginn und Plasmapherese maximal ein Zeitraum von 4-6 Wochen verstreichen sollte (Schilling et al. 2006).

Für die immunmodulatorische Basistherapie der Multiplen Sklerose stehen traditionell zwei Therapieoptionen zur Verfügung: Interferon-beta und Glatirameracetat.
Bereits seit den 90er-Jahren werden Interferone aufgrund ihrer immunmodulatorischen Wirkung zur Therapie der Multiplen Sklerose eingesetzt. Heute stehen verschiedene Präparate zur Behandlung der Erkrankung zur Auswahl. Placebo-kontrollierte Studien zeigten bei Patienten unter Therapie mit Interferon-beta neben einem deutlichen Rückgang der Schubfrequenz auch eine

Abnahme krankheitsbedingter Läsionen im MRT (Comi et al. 2001). Viele Patienten profitieren von einer frühzeitigen Interferon-Therapie mit Beginn nach dem ersten Krankheitsschub (Comi et al. 2001, Kappos et al. 2009). In Hinblick auf die Wirksamkeit der unterschiedlichen Präparate zeichnet sich dabei eine Überlegenheit des subkutan applizierten Interferon-beta1a ab (Oliver et al. 2011).
Glatirameracetat, früher Copolymer-1 genannt, ist in Deutschland seit dem Jahr 2001 zur Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen. Bei dem Präparat handelt es sich um ein Oligopeptid aus wenigen Aminosäuren, das eine Alternative in der immunmodulatorischen Basistherapie darstellt (O'Connor et al. 2009). Bei RRMS-Patienten unter langjähriger Therapie mit Glatirameracetat konnte eine Verringerung der Schubrate bei nur geringer Krankheitsprogression, gemessen mittels EDSS, nachgewiesen werden (Ford et al. 2006). Auch konnte für Glatirameracetat der Benefit eines frühzeitigen Therapiebeginns gezeigt werden, mit einer deutlichen Abnahme der im MRT nachweisbaren Krankheitsaktivität (Comi et al. 2009 und 2013).
Seit neuestem werden für die Basistherapie der MS auch oral verfügbare Substanzen entwickelt. Kurz vor der Markteinführung bzw. bereits zugelassen sind Tecfidera® (Dimethylfumarat) und Aubagio® (Teriflunomid). Breite klinische Erfahrungen liegen für diese Präparate noch nicht vor.

Für Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, die nicht oder nur ungenügend auf die immunmodulatorische Basistherapie ansprechen, steht eine Eskalationstherapie zur Verfügung, bei der im Wesentlichen drei Präparate zur Auswahl stehen: 1) Natalizumab, 2) Fingolimod (oral) und 3) Mitoxantron.
Bei Natalizumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der gegen bestimmte Subtypen des α4-Integrin-Rezeptors auf der Oberfläche der Gefäßintima gerichtet ist. Durch Interaktion mit diesem Oberflächenantigen wird eine Diapedese der Blut-Hirn-Schranke durch aktivierte Immunzellen (T-Zellen) verhindert. Seit 2006 ist Natalizumab in Deutschland für die Eskalationstherapie der hochaktiven schubförmigen MS unter strenger Indikationsstellung zugelassen. In randomisierten Placebo-kontrollierten Studien konnte die sehr gute Wirksamkeit des Medikaments nachgewiesen werden. So zeigte sich in der AFFIRM-Studie bei Patienten unter Natalizumab-Therapie eine Verminderung der Schubrate um 68%, eine Reduktion der Behinderungsprogredienz um 42% und eine Reduktion MS-

assoziierter Läsionen im MRT um 83% (Polman et al. 2006). Die trotz guter Wirkung auf die Eskalationstherapie begrenzte Zulassung für dieses Medikament beruht auf der Beobachtung von über 300 Fällen progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), einer schwerwiegenden Infektion des ZNS, im Zusammenhang mit der Gabe von Natalizumab.

Mit Fingolimod steht auch ein orales Immunsuppressivum für die Eskalationstherapie der Mutliplen Sklerose zur Verfügung. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen Sphingosin-1-phophat-Rezeptormodulator, der die Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert („trapping of lymphozytes“). Dies führt wiederum dazu, dass weniger Lymphozyten in das zentrale Nervensystem gelangen und dortige Nervenbahnen schädigen. Nach aktueller Studienlage ist Fingolimod in seiner Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von Schüben bzw. einer Krankheitsprogression, der Therapie mit Natalizumab ebenbürtig (Braune et al. 2013).

Das Antracendionderivat Mitoxantron wurde ursprünglich als antineoplastisches Medikament entwickelt und ist seit 2003 auch zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen. Patienten mit aggressiver schubförmiger MS zeigen unter Therapie mit Mitoxantron eine rasche Besserung der entzündlichen Krankheitsaktivität. Neben einer signifikanten Abnahme der Schubfrequenz, konnten aber auch eine Verbesserung der krankheitsassoziierten Behinderung sowie eine Abnahme der Krankheitsaktivität im MRT nachgewiesen werden (Edan et al. 1997). Dabei zeigte sich in follow-up Studien für Patienten, die über einen Zeitraum von 6 Monaten mit Mitoxantron behandelt worden waren, eine langfristige positive Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs (Le Page et al. 2008). Der guten Wirksamkeit des Medikaments stehen jedoch mögliche ernste Nebenwirkungen gegenüber. Dazu gehören vor allem Kardiotoxizität, sekundäre Leukämie und gonadale Dysfunktion (Cocco et al. 2008, Pascual et al. 2009, Kingwell et al. 2010). Diese begründen neben der eingeschränkten Zulassung in der Multiplen Sklerose Therapie (sekundär progrediente Formen) auch eine Begrenzung der kumulativ verabreichbaren Gesamtdosis auf maximal 140 mg/m² Körperoberfläche. Heute wird Mitoxantron vor allem als wirksame Eskalationstherapie bei sekundär progressiven MS-Formen eingesetzt.

1.2 MS und Kognition

1.2.1 Definition und Prävalenz kognitiver Defizite bei MS

Der Begriff „Kognition“ leitet sich von dem lateinischen Wort „cognitio“ ab, was so viel wie Erkenntnis bedeutet. In der Psychologie versteht man unter Kognition im engeren Sinne alle Prozesse, die mit dem Erkennen zusammenhängen. Dazu gehören unter anderem Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Gedächtnis, Denken und Sprache.

Kognitionsstörungen sind ein bedeutsamer Teil der MS-Pathologie, da etwa 40-65% der Patienten mit Multipler Sklerose im Rahmen ihrer Erkrankung kognitive Defizite entwickeln (Rao et al. 1991, Amato et al 2006). Diese treten oft schon in frühen Stadien der Erkrankung auf und können selbst Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) betreffen (Feuillet et al. 2007). Für CIS Patienten konnte auch gezeigt werden, dass das Vorliegen kognitiver Defizite mit einer negativen Prognose hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs behaftet war (Zipoli et al. 2010). Im Hinblick auf die unterschiedlichen Verlaufsformen zeigen Patienten mit schubförmiger MS seltener kognitive Defizite als solche mit sekundär oder primär chronischem Verlauf (Amato et al. 2006, Potagas et al. 2008). Eine enge Assoziation zwischen Erkrankungsdauer und dem Auftreten kognitiver Dysfunktionen scheint dabei nicht zu bestehen, jedoch gibt es Hinweise auf eine Korrelation zwischen körperlicher Behinderung und dem Vorliegen kognitiver Defizite (Lynch et al. 2005).

Kognitive Dysfunktionen an sich können eine starke Einschränkung für die Lebensqualität von MS-Patienten bedeuten - unabhängig von dem zusätzlichen Vorliegen körperlicher Behinderungen. Dabei finden sich Beeinträchtigungen in verschiedensten Lebensbereichen, unter anderem bei sozialen Interaktionen, im Berufsleben und bei der Haushaltsführung (Chiaravalloti und DeLuca 2008).

1.2.2 Neuropsychologisches Profil kognitiver Defizite bei MS

Wie das zeitliche Auftreten zeigen auch die Ausprägungsformen kognitiver Dysfunktionen bei Multipler Sklerose nach der aktuellen Studienlage ein sehr

heterogenes Bild. Die Defizite erfüllen nur ganz selten die Kriterien einer Demenz, manifestieren sich viel eher als isoliert oder in Kombination auftretende Teilleistungsstörungen (Chiaravalloti und DeLuca 2008).

Bereits vor über zwanzig Jahren konnten Rao et al. mit Hilfe umfassender Screening-Batterien bei MS-Patienten Beeinträchtigungen in den Bereichen Informationsverarbeitung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, sowie bei exekutiven und visuo-spatialen Funktionen nachweisen (Rao et al. 1991). Defizite in der Informationsverarbeitung und dem Arbeitsgedächtnis machen sich bei betroffenen Patienten unter anderem durch verlängerte Reaktionszeiten bemerkbar. Die verlangsamte Aufnahme und Verarbeitung von Informationen zeigt sich wiederum besonders bei kurzen, schnellen Denkoperationen und ist umso ausgeprägter, je komplexer die Anforderungen der Testsituation an den Patienten sind (Reicker et al. 2007).

Störungen der Gedächtnisfunktionen bei MS-Patienten können sowohl das verbale als auch das non-verbale (spatiale) Gedächtnis betreffen (Amato et al. 2001). Diese Defizite zeigen dabei eine enge Verzahnung mit gestörten Lernvorgängen. So treten vor allem Probleme beim initialen Erlernen neuer Gedächtnisinhalte auf, wohingegen das spätere Abrufen von Informationen meist weniger Schwierigkeiten bereitet (DeLuca et al. 1994).

Bei exekutiven Funktionen handelt es sich um komplexe kognitive Prozesse, die eine zentrale Grundlage für zielgerichtetes Verhalten darstellen. Patienten mit Multipler Sklerose zeigen eine große Variabilität in der Ausprägung exekutiver Dysfunktionen (Drew et al. 2008). Wesentliche Störungen manifestieren sich in den Bereichen Planung und Konzeptbildung, aber auch in Hinblick auf Problemlösung und Handlungskontrolle (Foong et al. 1997). Die exekutiven Funktionen sind dabei eng mit der Aufmerksamkeitsleitung und dem Arbeitsgedächtnis verknüpft.

Störungen im Bereich der Aufmerksamkeit konnten bei Patienten mit MS bereits früh im Krankheitsverlauf gezeigt werden, wobei dann insbesondere komplexe Aufmerksamkeitsleitungen betroffen waren (Dujardin et al. 1998, Amato et al 2010). In einer Studie von Urbanek und Mitarbeiter aus dem Jahr 2010 wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose vorwiegend Defizite im Bereich der sogenannten "Alertness" identifiziert (Urbanek et al. 2010). Darunter versteht man das Erreichen und Aufrechterhalten einer allgemeinen Wachsamkeit, die als Vorraussetzung für

schnelles und angemessenes Handeln angesehen wird (Petersen und Posner 2012).

Studien, die sich mit dem Profil kognitiver Defizite im Krankheitsverlauf der MS beschäftigten, kamen bezüglich der Vulnerabilität der erläuterten Domänen zu uneinheitlichen Ergebnissen:

Amato et. al verglichen in einer Longitudinalstudie über 3 Jahre 49 mit Interferon-beta 1a behandelte RRMS-Patienten mit 56 Kontrollpersonen. Zu Studienbeginn zeigte die Patientengruppe bereits signifikante Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses. Nach 18 Monaten traten zusätzlich Defizite bei komplexen Aufmerksamkeitsleistungen zu Tage. Schließlich zeigten sich zu Studienende auch das nichtverbale Gedächtnis sowie die exekutiven Funktionen von Leistungseinschränkungen betroffen (Amato et al. 2010).

Smestad et al. untersuchten 123 MS-Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 34,5 Jahren und fanden dennoch nur vorwiegend moderate Beeinträchtigungen in den Bereichen Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Smestad et al. 2010).

In einer Studie über fünf Jahre von Glanz et al. wurden MS-Patienten in frühen Krankheitsstadien wiederholt neuropsychologisch getestet. Die gefundenen kognitiven Defizite betrafen dabei das Arbeitsgedächtnis, das non-verbale Gedächtnis und manifestierten sich in einer verlangsamten Informationverarbeitung (Glanz et. al 2012).

Anhand der aktuellen Studienlage ist die Erstellung eines einheitlichen Vulnerabilitätsprofils kognitiver Defizite über die Zeit bei MS bislang nicht möglich. Hierbei ergibt sich noch deutlicher Forschungsbedarf.

1.2.3 Hirnstrukturelle und Imaging-Korrelate kognitiver Defizite bei MS

Mit Hilfe kranialer MRT-Untersuchungen konnten in verschiedenen Studien bei MS-Patienten mit kognitiven Defiziten unterschiedliche Alterationen im Gehirn abgebildet werden. Neben den MS-typischen „Plaques“ fanden sich dabei auch eine generelle zerebrale Volumenabnahme (Atrophie) sowie fokale Atrophien der grauen Substanz. Diese Veränderungen zeigen interindividuell jedoch große Unterschiede hinsichtlich ihres Auftretens und Ihrer Ausprägung.

Bei RRMS-Patienten in frühem Krankheitsstadium bzw. mit nur geringer krankheitsbedingter Behinderung scheinen kognitive Defizite vor allem auf einer Atrophie des Hirnparenchyms und weniger auf der Anzahl der krankheitstypischen Entmarkungsläsionen zu beruhen (Zivadinov et al. 2001, Sánchez et al. 2008). Dabei tragen die Atrophie grauer und weißer Substanz unabhängig voneinander zu der Entstehung dieser Defizite bei (Amato et al. 2007, Tekok-Kilic et al. 2007, Calabrese et al. 2012). Für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien konnte eine Korrelation der Schwere kognitiver Dysfunktionen sowohl mit dem Ausmaß der Hirnatrophie als auch mit dem Volumen der Demyelinisierungsherde nachgewiesen werden (Mineev et al. 2009). Dabei sind sowohl kortikale als auch periventrikulär lokalisierte Entmarkungsherde mit kognitiven Einschränkungen assoziiert (Tiemann et al. 2009). In einer Longitudinalstudie mit mehr als 300 MS-Patienten konnten Calabrese et al. kürzlich eine klare Assoziation zwischen der Ausprägung kortikaler Läsionen und dem Ausmaß kortikaler Atrophie aufzeigen (Calabrese et al. 2012). Bei Patienten mit hohem kortikalen Läsionsvolumen fand sich gleichzeitig eine ausgeprägtere kortikale Atrophie. Zudem war ein zunehmendes kortikales Läsionsvolumen mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des physischen und kognitiven Verlaufs assoziiert.

Interessant ist der Versuch einer Zuordnung einzelner kognitiver Defizite zu bestimmten lokalen Veränderungen im Gehirn. Noch gibt es nur wenige Studien, die sich mit dieser Fragestellung befassen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Atrophie des Thalamus und Putamens bei MS-Patienten mit einer signifikanten Verlangsamung der Informationsverarbeitung einhergehen (Batista et al. 2012).

Weiterführende Ergebnisse liefern Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), welche die Stoffwechselaktivität von Hirnstrukturen nachweisen. Verschiedene Studien zeigten, dass MS-Patienten mit kognitiven Funktionsstörungen bei der Ausführung bestimmter Aufgaben eine abnorme Hirnaktivität im Sinne einer erweiterten Aktivierung untypischer Hirnregionen aufweisen (Forn et al. 2012, Genova et al. 2009). Dies stützt die These, dass die fokalen Läsionen bei MS eingespielte kortikal-subkortikale Netzwerke stören, die bei Progression durch erweiterte Aktivierungsmuster nur noch teilweise kompensiert werden können.

1.2.4 Kovariate Einflüsse und Langzeitverlauf kognitiver Defizite bei MS

Neben körperlichen und kognitiven Defiziten leiden viele Patienten mit Multipler Sklerose unter Depressionen und abnormen physischen und psychischen Erschöpfungungszuständen (Fatigue). Die Prävalenz dieser Beschwerden wird dabei für Fatigue mit etwa 53% und für Depressionen mit rund 19% angegeben (Wood et al. 2013). Sowohl Fatigue als auch Depressionen haben auch starke negative Auswirkungen auf die Lebensquälität der betroffenen Patienten (Amato et al. 2001) und stellen potentielle negative Einflussfaktoren für deren kognitive Leistungsfähigkeit dar.

Bezüglich des Einflusses von Fatigue auf Kognition ist die Studienlage jedoch uneinheitlich. Bei subjektiv berichteter Fatigue konnte bislang keine signifikante Beeinflussung der objektiv gemessenen kognitiven Leistungsfähigkeit von MS-Patienten sicher nachgewiesen werden (Morrow et al. 2009). Dies ist insofern interessant, als dass Patienten, die über Fatigue-Symptomatik berichten, meist auch angeben, sich in ihrer kognitiven Funktion beeinträchtigt zu fühlen (Middleton et al. 2006). Studien, welche die Korrelation zwischen objektiv gemessener Fatigue und Kognition untersuchen, kommen ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnten Bol et al. weder für physische noch für psychische Fatigue eine verläßliche Beeinflussung der kognitiven Performance nachweisen (Bol et al. 2010). Demgegenüber zeigten andere Studien einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fatigue und einer verlangsamten Informationsverarbeitung bzw. einer beeinträchtigten Alertness (Andreasen et al. 2010, Weinges-Evers et al. 2010).

Ähnlich heterogene Ergebnisse finden sich für Untersuchungen zur Korrelation kognitiver Defizite und Depressionen. So fanden einige ältere Studien keine Assoziation zwischen Depression und kognitiver Beeinträchtigung von MS-Patienten (Schiffer und Caine 1991, Möller et al. 1994). Jüngere Untersuchungen konnten jedoch mehrfach eine negative Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Sinne einer verlangsamten Informationsverarbeitung nachweisen (Landrø et al. 2004, Diamond et al. 2008). In einer Studie von Arnett et al. konnte darüberhinaus gezeigt werden, dass kognitive Defizite umgekehrt zur Entstehung von Depressionen beitragen können (Arnett et al. 2002).

Interessant sind vor diesem Hintergrund auch die Beobachtungen von Kinsinger et al., dass bei MS-Patienten mit kognitiven Defiziten die therapeutische Behandlung einer bestehenden Fatigue bzw. Depression nicht zu einer Verbesserung der Kognition führte (Kinsinger et al. 2010).

Es ist heute bekannt, dass kognitive Defizite bei MS-Patienten bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten können. Wie aber entwickeln sich diese Defizite im Langzeitverlauf der Erkrankung? Die Beantwortung dieser Frage gestaltet sich schwierig, da es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenige aussagekräftige Langzeitstudien gibt, in denen die kognitive Entwicklung von Patienten über einen langen Zeitraum beobachtet wurden.
Anhand der verfügbaren Daten ist jedoch davon auszugehen, dass einmal aufgetretene kognitive Defizite keine wesentliche Rückbildung zeigen. Zwar müssen diese Defizite nicht zwingend stetig progredient verlaufen, häufig findet sich über die Jahre hinweg jedoch eine weitere Verschlechterung der Symptomatik, die in ihrem Ausmaß sehr variabel ausgeprägt sein kann (Amato et al. 2001, 2006; Schwid et al. 2007). Dabei zeigen Patienten mit progressiven Krankheitsverläufen und zunehmender körperlicher Behinderung auch die negativste kognitive Entwicklung und umgekehrt.

1.2.5 Einfluss von MS-Therapien auf Kognition

In Anbetracht des häufigen und frühen Auftretens kognitiver Defizite bei Multiple Sklerose Patienten stellt sich auch die Frage, inwiefern die etablierten Therapieregime einen Einfluss auf diese Symptomatik haben. Noch gibt es wenige Studien, die sich mit dieser speziellen Fragestellung beschäftigen und die bisherigen Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich.
Die akute Schubtherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden zeigte in verschiedenen Studien einen kurzzeitigen negativen Effekt auf die kognitive Leistung der Patienten, wobei insbesondere das Langzeitgedächtnis betroffen war. So konnten Uttner und Mitarbeiter eine selektive Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses bei MS-Patienten nachweisen, die über fünf Tage eine Hochdosis-Therapie mit insgesamt 2000mg Methylprednisolon erhalten

hatten (Uttner et al. 2005). Diese Defizite erwiesen sich dabei jedoch als vollkommen reversibel und waren 60 Tage nach Therapiebeginn bereits nicht mehr vorhanden. Andere kognitive Funktionen wie das Kurzzeitgedächtnis oder Aufmerksamkeitsfunktionen scheinen durch die Kortison-Stoßtherapie weniger oder nicht beeinträchtigt zu werden (Oliveri et al. 1998, Brunner et al. 2006).

Hinsichtlich der Basistherapie mit Interferonen zeigte sich in einer Plazebo-kontrollierten Longitudinalstudie von Fischer et al. aus dem Jahr 2000 für RRMS-Patienten ein deutlicher Benefit von Interferon-beta 1a (Avonex®) bezüglich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit (Fischer et al. 2000). Dabei profitierten die Patienten der Behandlungsgruppe vor allem in den kognitiven Bereichen Informationsverarbeitung sowie Lernen und Gedächtnis von einer Therapie. Auch weitere Studien konnten für die Therapie mit Interferon-beta einen positiven Einfluss auf kognitive Funktionen nachweisen. So zeigten Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS), die im Rahmen der BENEFIT-Studie über fünf Jahre mit Interferon-beta 1b (Betaferon ®) behandelt worden waren, hinsichtlich ihrer kognitiven Leistung einen anhaltend positiven Behandlungseffekt auf das Arbeitsgedächtnis, gemessen am PASAT (Penner et al. 2012). Auch in einer jüngst veröffentlichen Studie von Lacy et al. konnte für die Langzeittherapie mit Interferon-beta 1b über 16 Jahre eine positive Auswirkung auf die langfristige kognitive Entwicklung von MS-Patienten gezeigt werden (Lacy et al. 2013).

Eine ebenfalls positive Beeinflussung kognitiver Funktionen durch Interferone wurde in der COGIMUS-Studie nachgewiesen. Hier erhielten RRMS-Patienten über drei Jahre hinweg eine Therapie mit Interferon-beta 1a (Rebif®). Dabei zeigte sich ein dosis-abhängiger Effekt: Patienten, die das Medikament in einer Dosierung von 44µg erhielten, schnitten in den kognitiven Tests besser ab als solche, die lediglich mit 22µg behandelt wurden (Patti et al. 2010).

Weniger eindeutig stellt sich die Datenlage bezüglich einer Beeinflussung kognitiver Funktionen durch Glatirameracetat dar. So fand sich in einer Placebo-kontrollierten Studie mit 248 RRMS-Patienten nach zwei beziehungsweise zehn Jahren kein signifikant positiver Einfluss der Glatirameracetat-Therapie auf die kognitive Funktion (Weinstein et al. 1999, Schwid et al 2007). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die kognitive Leistung der RRMS-Patienten insgesamt über den Beobachtungszeitraum der Studie hinweg weitestgehend stabil blieb. Eine andere Arbeit aus dem Jahre 2009, in der die Effekte von Interferonen versus

Glatirameracetat auf die Kognition untersucht wurde, konnte wiederum für beide Basistherapeutika ähnlich positive Effekte nach zweijähriger Behandlungsdauer nachweisen (Canale et al. 2009). Es gibt also auch Hinweise auf eine positive Beeinflussung der kognitiven Leistung von MS-Patienten durch Glatirameracetat, die jedoch noch durch weitere Studien validiert werden müssen.
Für die Eskalationstherapie mit Natalizumab zeigten verschiedene Studien einen positiven Effekt auf die kognitiven Funktionen der Patienten. Eine Besserung, unter anderem in den Bereichen Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung und Gedächtnis, konnte dabei bereits nach einjähriger Therapie nachgewiesen werden (Mattioli et al. 2011, Iaffaldano et al. 2012).

1.3 Zielsetzung der Studie

Ziel der vorliegenden Langzeitstudie war es, ein möglichst genaues Profil kognitiver Störungen bei Patienten mit schubförmiger MS im frühen Krankheitsstadium zu erfassen und dessen Entwicklung im Spontanverlauf bzw. unter Therapie über einen Zeitraum von sechs Jahren zu beobachten.

Im einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:
1) Wie entwickelt sich das Profil kognitiver Funktionen über die Zeit ausgehend von einem frühen Krankheitsstadium?
2) Welche Domänen sind für die Entwicklung kognitiver Defizite besonders vulnerabel?
3) Welche Unterschiede treten zwischen behandelten und unbehandelten MS-Patienten sowie zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollen im Langzeitverlauf auf?
4) Welche potentiellen kovariaten Einflüsse auf die Kognition ergeben sich und wie wirken sich diese auf die Kognition der MS-Patienten aus?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte, einfach verblindete Langzeituntersuchung. Die klinischen und neuropsychologischen Daten wurden multizentrisch an insgesamt sechs ambulanten neurologischen Praxen mit Behandlungsschwerpunkt Multiple Sklerose erhoben. Konzipiert und koordiniert wurde die Studie von der Neurologischen Gemeinschaftspraxis Dres. Lang/Schreiber/Krauß/Kornhuber & Kriebel in Ulm. Die Studie wurde vor ihrer Durchführung der zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg vorgelegt und genehmigt.

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 6 Jahre pro Testperson von Januar 2004 bis Januar 2011. Die Teilnehmer der Studie wurden zu vier verschiedenen Zeitpunkten untersucht: bei Studieneinschluss („Baseline-Untersuchung“, U1), sowie nach 12 (U2), 24 (U3) und 72 (U4) Monaten. Diese Termine umfassten sowohl eine klinisch- neurologische Untersuchung, als auch die Durchführung einer neuropsychologischen Testbatterie. Darüber hinaus wurden zu den Untersuchungszeitpunkten U1, U3 und U4 bei den Patienten kraniale MRT-Aufnahmen angefertigt, deren Auswertung jedoch im Rahmen einer gesonderten Analyse erfolgt. Ein Überblick über das Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

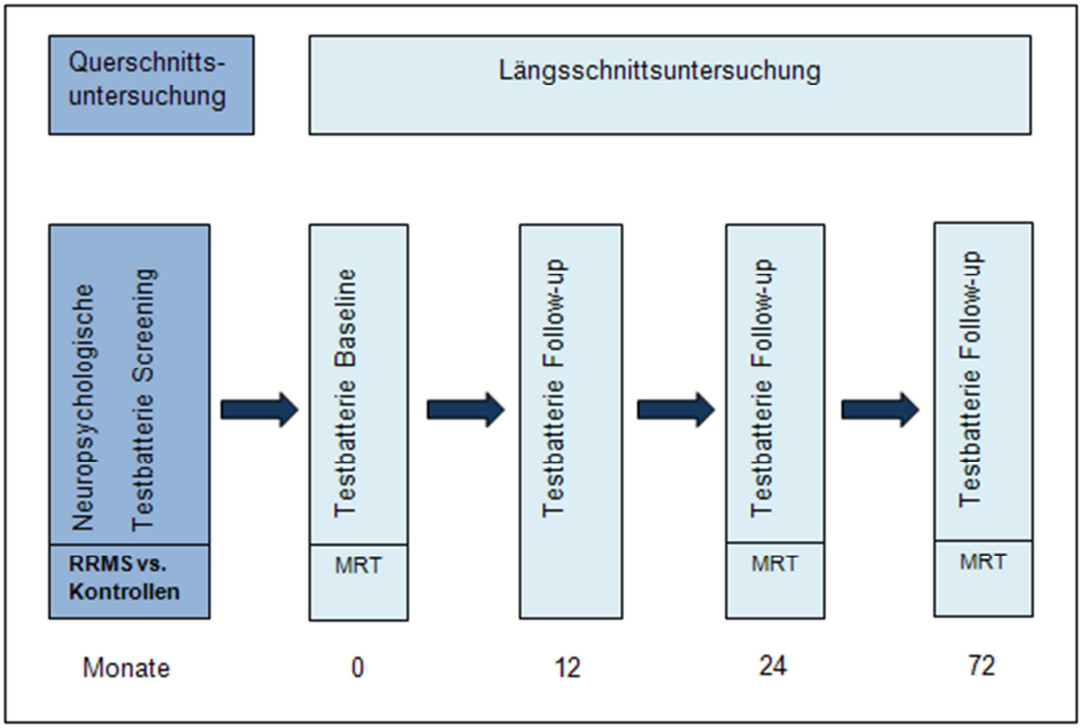

Abbildung 1: Studiendesign der Multicenterstudie von Januar 2004 bis Januar 2011. RRMS=Relapsing remitting Multiple Sclerosis, vs.=versus, MRT= Magnetresonanztomographie.

Im Rahmen der Studie erfolgten keinerlei Veränderungen an der medikamentösen Therapie der Patienten. Eine Querschnittsauswertung der Ergebnisse der Untersuchungen U1, U2 und U3 wurde bereits im Rahmen zweier Vor-Dissertationen durchgeführt. Für die vorliegende Longitudinalanalyse über 6 Jahre wurden neben den Daten der Abschlussuntersuchung (U4) auch die Daten der Untersuchungszeitpunkte U1, U2 und U3 verwendet und auf der Basis der in der Studie verbliebenen Patienten, sowie im Rahmen einer Drop-out-Analyse neu berechnet. Zudem wurden in der hier vorliegenden Longitudinalanalyse zusätzliche Aspekte berücksichtigt und grundlegend neue Auswertungsalgorhythmen eingeführt.

Vor Beginn jeder Untersuchung wurden die Studienteilnehmer zunächst über Inhalt, Ziel, Ablauf und Risiken der Studie aufgeklärt. Die Aufklärung beinhaltete außerdem Informationen zu Geheimhaltung, Erhebung, Speicherung und Auswertung der Daten. Diese erfolgten gemäß der gegenwärtig gültigen Datenschutzbestimmungen. Die Probanden wurden darüber informiert, dass ein Abbruch der Studie zu jeder Zeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Auswirkungen auf die weitere Behandlung möglich sei. Anschließend erfolgte die schriftliche Einholung des Einverständnis der Probanden zur Studienteilnahme.

2.2 Studienkollektiv

Zu Beginn der Studie im Jahre 2004 (Baseline, U1) konnten 136 Teilnehmer rekrutiert werden. Dieses Probandenkollektiv unterteilte sich in 107 Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) und 29 gesunde Kontrollpersonen. Die Patientengruppe wiederum untergliederte sich in 89 Patienten unter immunmodulatorischer Basistherapie (disease-modifying treatments, DMT) und 18 bisher unbehandelte Patienten. Letztere erhielten auf eigenen Wunsch bis dato keinerlei Medikamente zur Behandlung der Multiplen Sklerose. 45 der Patienten unter Basistherapie wurden mit dem Glatirameracetat (Copaxone®) behandelt, die anderen 44 erhielten das Interferon-beta 1a Präparat (Avonex®). Bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde für alle Untergruppen auf eine vergleichbare Verteilung von Alter und Geschlecht geachtet. Analog zur Geschlechterverteilung der Multiplen Sklerose in der Bevölkerung, überwog in allen vier Untergruppen die Anzahl der Frauen deutlich.
Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über das Studienkollektiv der Einschlussuntersuchung, nach Untergruppen und Geschlecht getrennt.

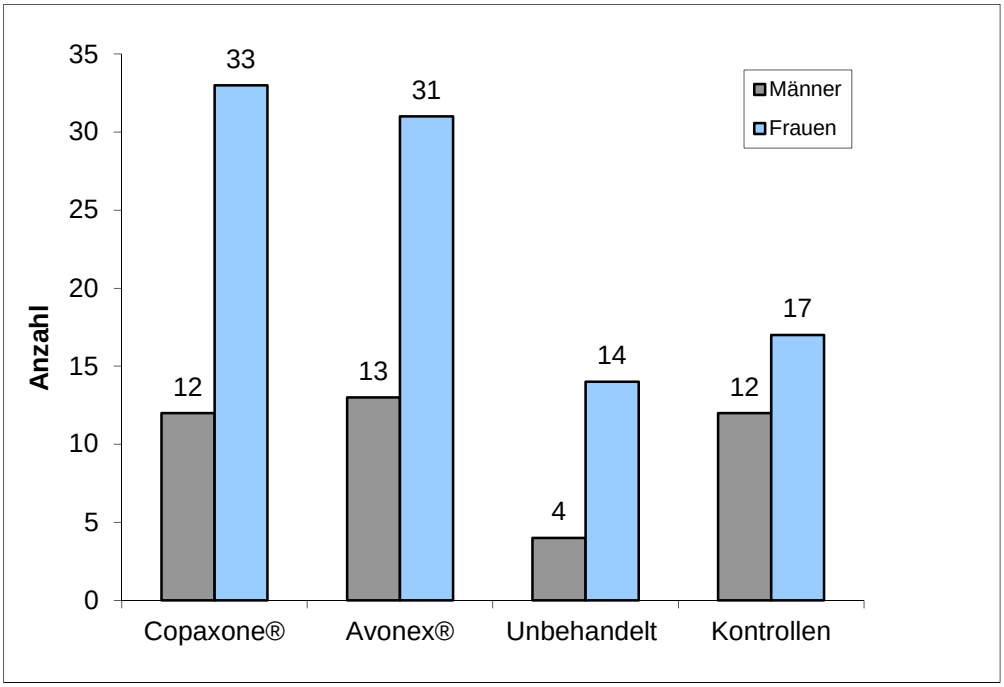

Abbildung 2: Absolutzahlen der Probanden der drei Multiple Sklerose-Patientensubgruppen und der Kontrollgruppe zu Beginn der Multicenterstudie 2004 (Baseline), nach Geschlecht getrennt.

Das Durchschnittsalter der Patientengruppe betrug zu Studieneinschluss 33,6 Jahre (SD 8,6), die Kontrollpersonen waren durchschnittlich 32,4 Jahre alt (SD 8,4). Bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde auf eine vergleichbare Altersverteilung innerhalb der Untergruppen geachtet. Ein Überblick über die Altersverteilung der einzelnen Untergruppen ist in Abbildung 3 dargestellt.

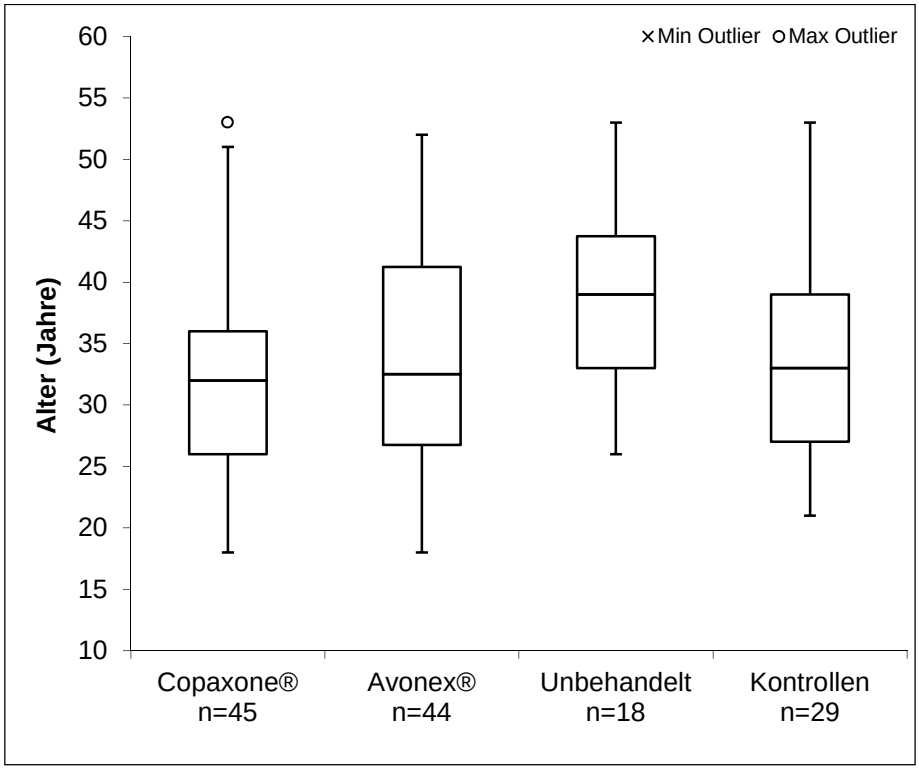

Abbildung 3: Vergleich der Altersverteilung der drei Multiple Sklerose-Patientensubgruppen und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (U1) der Multicenterstudie im Jahr 2004. Min Outlier=Ausreißer im unteren Bereich des Alters, Max Outlier=Ausreißer im oberen Bereich des Alters, n=Anzahl.

Patienten, die für die Studie rekrutiert wurden, mussten verschiedene Einschlusskriterien erfüllen. Dazu gehörte zunächst die gesicherte Diagnose einer schubförmig-remittierenden MS gemäß den Diagnosekriterien nach McDonald (McDonald et al. 2001), wobei der klinische Schweregrad, gemessen an der EDSS, einen Wert von 3,0 nicht überschreiten durfte. Die Erkrankungsdauer zur Baseline sollte nicht länger als drei Jahre betragen und das Lebensalter musste zwischen 18 und 55 Jahren liegen. Von den Patienten wurde außerdem die Anzahl der stattgehabten Schübe vor Studieneinschluss erfasst. Um die Schubanzahl in Relation zur Erkrankungsdauer besser vergleichen zu können, wurde für alle Patientengruppen die jährliche Schubrate berechnet. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Anzahl der Schübe, die Krankheitsdauer und die daraus

berechneten jährlichen Schubraten der einzelnen Patientengruppen bei der Baselineuntersuchung.

Tabelle 1: Anzahl der Schübe, Krankheitsdauer und jährliche Schubrate der drei Multiple Sklerose-Patientensubgruppen zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung (U1) der Multicenterstudie im Jahre 2004. MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	Copaxone®	**Avonex®**	**Unbehandelt**
Schübe MW (SD)	2,9 (1,5)	2,5 (1,2)	2,5 (1,0)
Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD)	2,1 (1,4)	2,2 (1,5)	2,2 (1,4)
Jährliche Schubrate	1,4	1,1	1,1

Hinsichtlich stattgehabter Schübe und Krankheitsdauer zeigten die drei Patientengruppen zu Studieneinschluss also nur geringe Unterschiede, wobei die Patienten unter Copaxone®-Therapie mit 1,4 die relativ höchste jährliche Schubrate aufwiesen. Die Avonex®-Gruppe und die unbehandelten Patienten lagen mit 1,1 Schüben pro Jahr gleich auf, jedoch knapp unter der Copaxone®-Gruppe.

Für die Kontrollpersonen war ebenfalls ein Lebensalter zwischen 18-55 Jahren als Einschlusskriterium vorgegeben. Darüber hinaus durfte bei Ihnen keine neurologische oder psychiatrische Erkrankung bestehen, welche in irgendeiner Weise Einfluss auf deren Kognition gehabt haben könnte.

Das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien führte zu einem Ausschluss des Probanden von der Abschlussuntersuchung (U4):

1. Wechsel der Therapie von der Basismedikation zu einem Präparat der Eskalationstherapie bzw. Therapiebeginn bei unbehandelten Patienten
2. Mangelhafte Compliance des Studienteilnehmers
3. Unmöglichkeit der Einhaltung des Prüfplanes
4. Überforderung des Probanden durch Länge der Testsitzung bzw. Schwierigkeitsgrad der Tests

Jeder Proband wurde hinsichtlich seiner Schulbildung analog zum dreigliedrigen deutschen Schulsystem eingeordnet und gescored. Dabei wurden für einen Hauptschulabschluss ein Punkt, für einen Realschulabschluss zwei und für Abitur drei Punkte vergeben. Schließlich wurde für jede Untergruppe der

Durchschnittswert ermittelt. Die meisten Studienteilnehmer (n=60) hatten einen Realschulabschluss, gefolgt von den Teilnehmern mit Abitur (n=47) und Hauptschulabschluss (n=23). Für sechs der Probanden lag keine Information zur Schulbildung vor. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Scores Schulbildung der fünf Untergruppen zu Studieneinschluss.

Tabelle 2: Schulbildung der drei Multiple Sklerose-Patientensubgruppen und der Kontrollgruppe zu Studieneinschluss (Baseline) der Multicenterstudie im Jahr 2004. n=Anzahl, S=Summenwert gemäß Bildungs-Score (1 Punkt=Hauptschule, 2 Punkte=Realschule, 3 Punkte=Abitur).

	Hauptschul-abschluss n (S)	**Realschul-abschluss** n (S)	**Abitur** n (S)	**Keine Angabe** n (S)	**Bildungs-score Mittelwert**
Copaxone®	5 (5)	17 (34)	19 (57)	4 (0)	2,3
Avonex®	11 (11)	17 (34)	15 (45)	1 (0)	2,1
Unbehandelt	4 (4)	11 (22)	2 (6)	1 (0)	1,9
Kontrolle	3 (3)	15 (30)	11 (33)	0 (0)	2,3

Die Copaxone®-Patienten und die Kontrollgruppe wiesen im Durchschnitt die höchsten Bildungsgrade auf, dicht gefolgt von den Avonex®-Patienten. Der niedrigste Bildungsscore fand sich bei den unbehandelten Patienten. Ein statistischer Vergleich der Bildungs-Scores zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrattest ergab keine signifikanten Unterschiede.

Unter Beachtung der oben genannten Ausschlusskriterien konnten 72 Monate nach Studienbeginn 66 Probanden die Studie erfolgreich abschließen. Dieses Studienkollektiv umfasste 50 RRMS-Patienten und 16 gesunde Kontrollen. Von den RRMS-Patienten befanden sich 18 unter Therapie mit Copaxone®, 14 erhielten Avonex®, 8 waren weiterhin ohne Behandlung. Außerdem wurden 10 Patienten in die Untersuchung aufgenommen, deren Therapie sich zwar geändert hatte, die jedoch in einer Basistherapie (DMT) verblieben waren („Switcher“). Diese Patienten hatten entweder das Interferonpräparat gewechselt oder erhielten statt Glatirameracetat nun ein Interferonpräparat bzw. statt einem Interferonpräparat Glatirameracetat. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Untergruppen des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung.

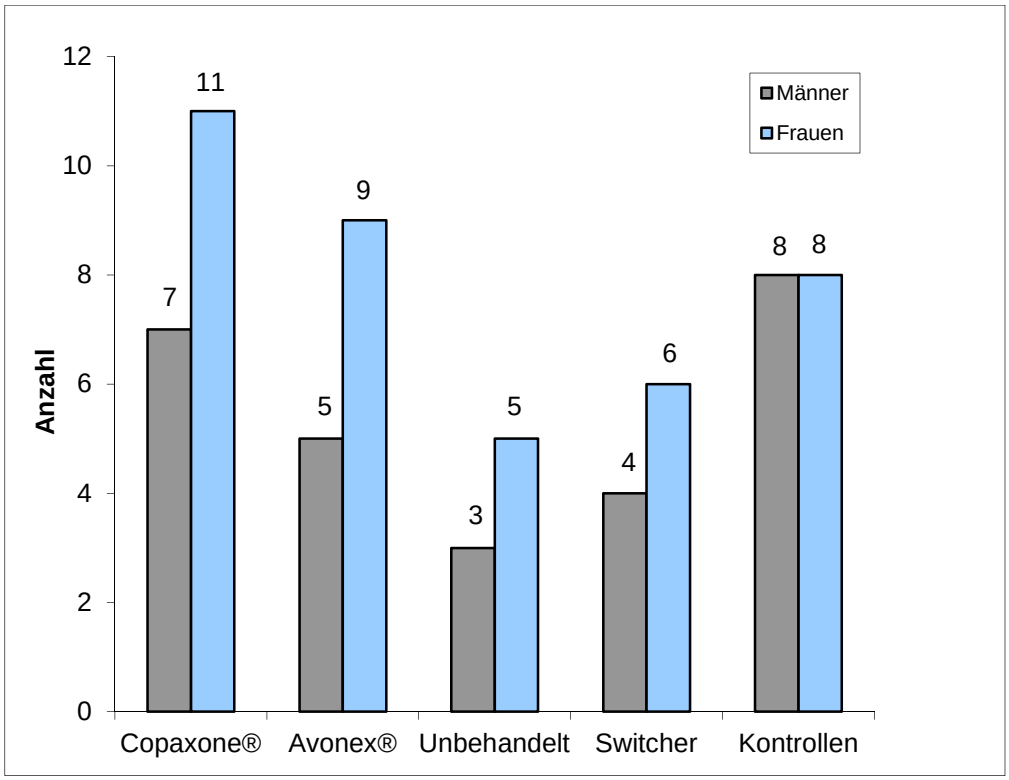

Abbildung 4: Absolutzahlen der Probanden der vier Multiple Sklerose-Patientensubgruppen und der Kontrollgruppe, nach Geschlecht getrennt, bei Studienabschluss (U4) der Multicenterstudie 2010/2011.

In allen Patientengruppen überwog bei Abschluss der Studie (U4) weiterhin die Anzahl der Frauen, lediglich in der Kontrollgruppe kam es zu einer Angleichung der Geschlechterzahlen, da mehr weibliche als männliche Kontrollen aus der Studie ausschieden.

Auch in Hinblick auf das Lebensalter waren die Studienteilnehmer in den einzelnen Untergruppen der Abschlussuntersuchung weiterhin gut vergleichbar. Das Durchschnittsalter in der Patientengruppe betrug 40,7 Jahre (SD 8,7), das in der Kontrollgruppe 38,8 Jahre (SD 6,4). Eine Übersicht über die Altersverteilung der fünf Untergruppen bei Abschluß der Studie (U4) ist in Abbildung 5 dargestellt.

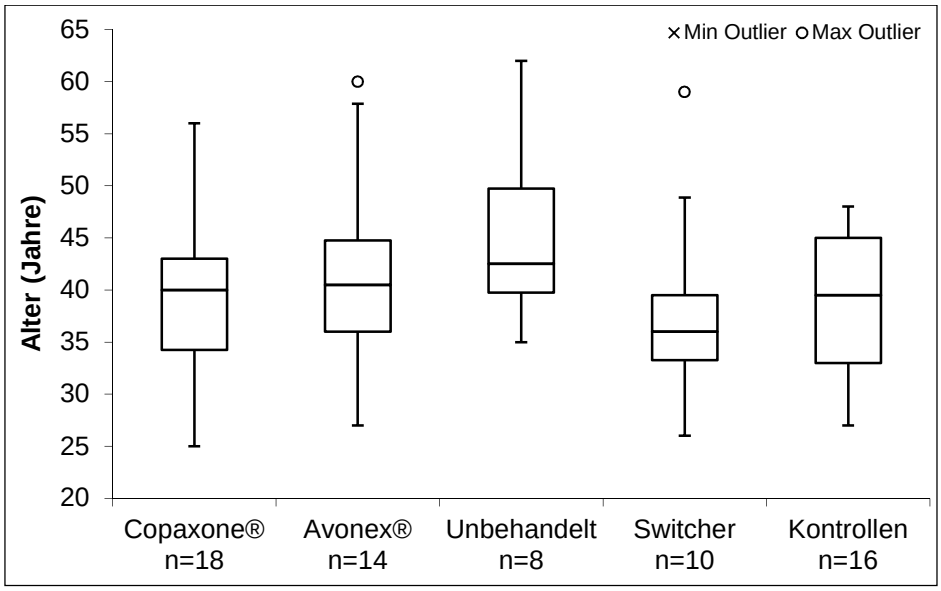

Abbildung 5: Altersverteilung der vier Multiple Sklerose-Patientensubgruppen und der Kontrollgruppe zu Studienabschluss (U4) der Multicenterstudie 2010/2011 im Vergleich. n=Anzahl, Min Outlier=Ausreißer im unteren Bereich des Alters, Max Outllier=Ausreißer im oberen Bereich der Alters

In Tabelle 3 sind die Anzahl der Schübe, die Krankheitsdauer und die jährliche Schubrate der einzelnen Patientengruppen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4) aufgeführt.

Tabelle 3: Anzahl der Schübe, Krankheitsdauer und jährliche Schubrate der vier Multiple Sklerose-Patientensubgruppen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung der Multicenterstudie 2010/2011. MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

	Copaxone®	**Avonex®**	**Unbehandelt**	**Switcher**
Schübe MW (SD)	3,8 (2,2)	4,1 (2,7)	2,5 (1,1)	4,5 (1,3)
Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD)	7,8 (1,2)	8,5 (1,4)	8,4 (1,1)	8,1 (1,3)
Jährliche Schubrate	0,5	0,5	0,3	0,6

Auch zu Studienabschluss waren somit die Anzahl der Schübe und die Krankheitsdauer der einzelnen Patientengruppen miteinander vergleichbar. Bemerkenswert ist, dass alle Gruppen zum Zeitpunkt U4 deutlich niedrigerere jährliche Schubraten aufwiesen als zu Studieneinschluss. Während die stabil mit Copaxone® bzw. Avonex® behandelten Patienten mit 0,5 jährlichen Schüben identische Schubraten aufwiesen, fand sich für die unbehandelten Probanden mit 0,3 Schüben pro Jahr der niedrigste Wert. Mit 0,6 Schüben pro Erkrankungsjahr lagen die Therapieswitcher leicht über dem Wert der therapietreuen Patienten.

Hinsichtlich Schulbildung überwog auch bei den Teilnehmern der Abschlussuntersuchung die Anzahl der Probanden mit Realschulabschluss (n=32). 20 der Teilnehmer hatten Abitur und 11 einen Hauptschulabschluss. Für drei Teilnehmer lagen keine Angaben zur Schulbildung vor.
Einen Überblick über die Schulbildung des Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4), nach Untergruppen getrennt, gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Schulbildung der vier Multiple Sklerose-Patientensubgruppen und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4) der Multucenterstudie 2010/2011. n=Anzahl, S=Summenwert gemäß Bildungs-Score (1 Punkt=Hauptschule, 2 Punkte=Realschule, 3 Punkte=Abitur).

	Hauptschulab-schluss n (S)	**Realschul-abschluss** n (S)	**Abitur** n (S)	**Keine Angabe**	**Bildungs-score Mittelwert**
Copaxone®	1 (1)	7 (14)	9 (27)	1	2,5
Avonex®	4 (4)	6 (12)	3 (9)	1	1,9
Unbehandelt	1 (1)	6 (12)	0 (0)	1	1,9
Switcher	2 (2)	4 (8)	4 (12)	0	2,2
Kontrollen	3 (3)	9 (18)	4 (12)	0	2,1

Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung wiesen die Copaxone®-Patienten weiterhin die höchsten Bildungsgrade auf. Der zweithöchste Bildungs-Score fand sich für die „Switcher“, dicht gefolgt von der Kontrollgruppe, die einen nur minimal niedrigeren Wert aufwies. Die Gruppe der Avonex®-Patienten sowie die unbehandelten Patienten wiesen im Durchschnitt die niedrigsten Bildungsgrade auf. Es ergaben sich in einer statistischen Analyse mittels Chi-Quadrattest keine signifikanten Gruppenunterschiede im Bildungs-Score.

Aufgrund der bereits genannten Ausschlusskriterien schieden im Verlauf der Studie (U1-U4) sowohl Patienten als auch Kontrollen aus. Dies hatte zur Folge, dass sich die Untergruppen der Studie zahlenmäßig zu allen Untersuchungszeitpunkten unterschiedlich darstellten.
Abbildung 6 zeigt ein Profil der zahlenmäßigen Entwicklung des Studienkollektivs über die Zeit.

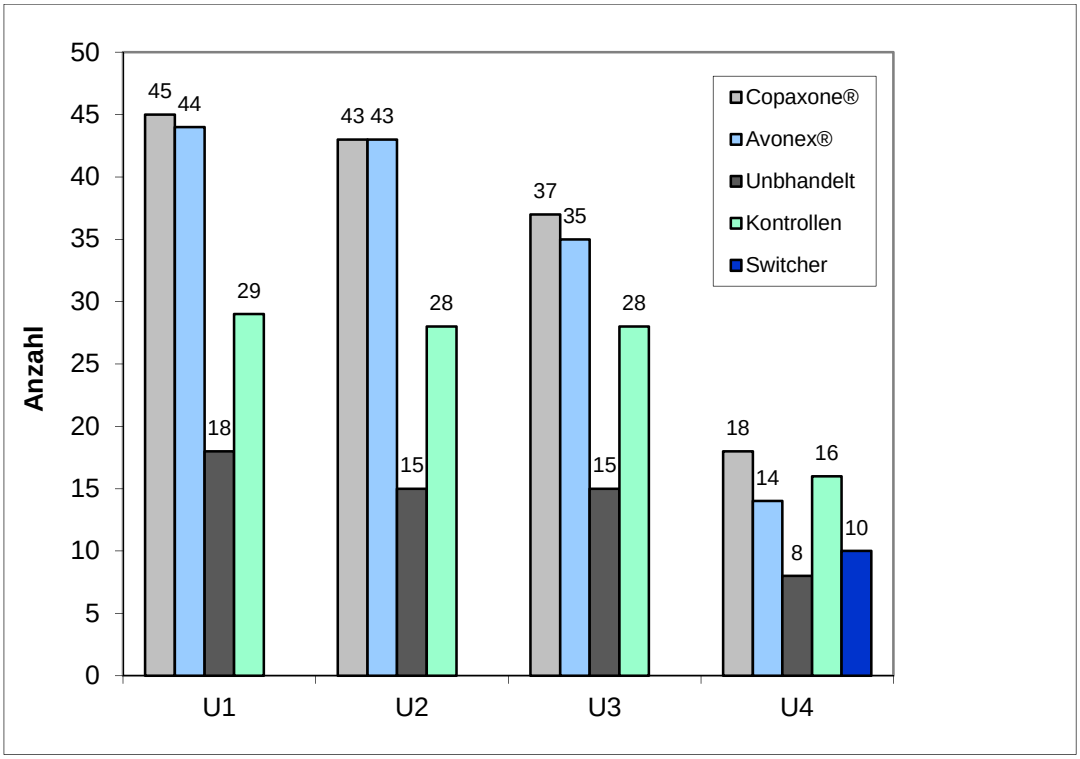

Abbildung 6: Übersicht über die zahlenmäßige Entwicklung des Studienkollektivs der Multicenterstudie von Januar 2004 bis Januar 2011. U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Nachuntersuchung nach 12 Monaten, U3=Nachuntersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten.

2.3 Untersuchungsablauf

Die Teilnehmer der Studie wurden zu insgesamt vier Untersuchungszeitpunkten getestet. Eine Testsitzung bestand aus einer umfassenden klinisch-neurologischen Untersuchung der Patienten, sowie der neuropsychologischen Testung. Der Zeitaufwand belief sich dabei jeweils auf etwa zweieinhalb bis drei Stunden.

Die Testbatterie der Baselineuntersuchung U1 umfasste insgesamt 20 Einzeltests, die in einer standardisierten Reihenfolge durchgeführt wurden. Nach Auswertung der Baselineuntersuchungsergebnisse konnten jedoch einzelne Tests identifiziert werden, die nicht zwischen MS-Kranken und gesunden Probanden differenzierten. Diese wurden aus der Batterie herausgenommen, sodass sich die neuropsychologische Testung im Rahmen der Nachuntersuchungen (U2-U4) auf nunmehr 15 Einzeltests konzentrierte.

Standardisierte Testabfolge:

1. Complex Figure Rey (CFR): unmittelbare Reproduktion
2. CFR: Reproduktion nach einer Minute Verzögerung
3. Beck Depressions-Inventar (BDI)
4. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)
5. Ruff Figural Fluency Test (RFFT)
6. CFR: Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung
7. Wechsler Memory Scale, revidiert (WMS-R): Blockspanne rückwärts
8. WMS-R: Zahlenspanne rückwärts
9. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)
10. Fragebogen zur Lebensqualität: EQ-5D

20 Minuten Pause

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

Die oben aufgeführte Testabfolge wurde verbindlich festgelegt, um Beeinflussungen der Testleistung durch Ermüdungseffekte bei allen Teilnehmern konstant zu halten.

2.4 Klinische Untersuchung

Vor Durchführung der neuropsychologischen Testung wurden alle MS-Patienten klinisch untersucht. Der eigentlichen körperlichen Untersuchung ging eine ausführliche Anamnese voraus, bei der besonderes Augenmerk auf stattgehabten Krankheitsschüben, der subjektiv empfundenen Symptomatik und der aktuellen Medikation lag.

Unter Zuhilfenahme der Clinical Global Impression-Scale (CGI) erfolgte sodann eine individuelle Beurteilung des Therapieverlaufs. Dabei wurden drei Aspekte beachtet: die Schwere der Erkrankung, die therapeutische Wirksamkeit der Medikation seit Behandlungsbeginn und aufgetretene Nebenwirkungen.
Es schloss sich die Erhebung des neurologischen Status an, dessen Befunde mittels Ambulation Index (AI) und Funktionellen Status (FS) numerisch quantifiziert wurden. Der Ambulation Index diente dabei einer Beurteilung der Mobilität auf einer Skala von 1-10, während im Rahmen des Funktionellen Status verschiedene Funktionssysteme beurteilt wurden. Diese umfassten Koordination, Pyramidenbahn, Hirnstamm, Sensorium, Visus, Blasen-/Darmfunktion, rechte und linke Hand.
Abschließend wurde die jeweilige Schwere der Erkrankung durch Einordnung des Behinderungsgrades auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) erfasst (Kurtzke 1983).

2.5 Neuropsychologische Testung

Mit Hilfe der 15 Einzeltests wurden zum Einen behaviorale Parameter erfasst, zum Anderen vier verschiedene kognitive Funktionsbereiche (Domänen) getestet. Die Kognition war durch folgende Domänen repräsentiert: 1) Exekutive Funktionen, 2) Arbeitsgedächtnis, 3) Lernen und Gedächtnis (in verbaler und visuo-spatialer Modalität), sowie 4) komplexe Aufmerksamkeit.

2.5.1 Behaviorale Parameter

2.5.1.1 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWT-B)

Zu Studieneinschluss (U1) wurde bei allen Teilnehmern der Studie eine Messung des Intelligenzquotienten mittels MWT-B vorgenommen. Dieser Test wurde 1977 von dem deutschen Psychologen Siegfried Lehrl entwickelt und dient der Abschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus (Lehrl, 1989). Der MWT-B ermittelt den individuellen Wortschatz einer Person und misst somit der Aspekt der „kristallinen Intelligenz“. Durch frühen Erwerb und häufige Reaktivierung stellt der Wortschatz einen stabilen Teil des Langzeitgedächtnisses dar. Die Erfassung

mittels MWT-B eignet sich somit zur Bestimmung des prämorbiden „kristallinen“ Intelligenzniveaus einer Person (Lehrl et al. 1995).
Die Durchführung dieses Tests dauert etwa fünf Minuten. Es werden insgesamt 37 Items in Form von Multiple Choice Aufgaben abgefragt. In jeder Zeile des Testbogens stehen jeweils fünf Wörter, wobei es sich bei vieren jedoch um Neologismen handelt (z.B. „Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna“). Aufgabe des Probanden ist es, jeweils das tatsächlich im deutschen Sprachgebrauch existierende Wort (in oben genanntem Beispiel „Nase“) zu identifizieren und zu markieren. Der Schweregrad der Testitems nimmt dabei in aufsteigender Reihenfolge zu. Die korrekt gelösten Aufgaben werden zu einem Gesamtwert addiert und anhand einer Normtabelle linear zu IQ-Punkten transformiert.

2.5.1.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Bei dem BDI handelt es sich um einen im Jahre 1961 entwickelten Selbstbeurteilungsfragebogen zur Depressionsdiagnostik (Beck et al. 1961). Mittels 21 Aussageblöcken werden insgesamt sechs der neun Hauptsymptome einer Major Depression nach DSM-IV abgefragt. Nicht durch den Fragenkatalog abgedeckt werden die Symptome Gewichtszunahme, Agitiertheit und vermehrtes Schlafbedürfnis, da diese nur unzureichend zwischen gesunden und kranken Personen unterscheiden. Die einzelnen Testitems erfragen folgende typische Symptome einer Depression:

(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
(M) Entschlussunfähigkeit
(N) Negatives Körperbild
(O) Arbeitsunfähigkeit
(P) Schlafstörungen
(Q) Ermüdbarkeit
(R) Appetitverlust
(S) Gewichtsverlust
(T) Hypochondrie
(U) Libidoverlust

Zu jedem Aussageblock gehören je vier Antwortmöglichkeiten, denen ein Punktwert von 0–3 zugeordnet ist. Die Höhe des Punktwertes spiegelt dabei die Gewichtung der Antwort hinsichtlich einer Depressivität wieder:

0 = nicht vorhanden
1 = leichte Ausprägung
2 = mäßige Ausprägung
3 = starke Ausprägung

Der Proband hat die Aufgabe, jede Aussage und die möglichen Antworten genau durchzulesen und anschließend diejenige Antwortmöglichkeit anzukreuzen, die auf seine Person am ehesten zutrifft. Das Ankreuzen mehrerer Antworten ist ausdrücklich erlaubt, wobei im Rahmen der Auswertung jedoch nur die Antwort mit dem höchsten Punktwert berücksichtigt wird.
Zur Auswertung des Fragebogens werden die Punkte aller 21 Aussageblöcke aufsummiert. Der Punktwert aus Aussage (S) (Gewichtsverlust) fließt dabei nur dann in den Summenwert ein, wenn der Gewichtsverlust nicht absichtlich herbeigeführt wurde. Dieser Sachverhalt wird durch eine Zusatzfrage eruiert.
Bei Beurteilung des Testergebnisses wird ein Gesamtwert kleiner 11 als unauffällig angesehen. Ein Punktwert zwischen 11 und 18 gilt als Hinweis auf eine leichte bis mäßig schwere depressive Verstimmung. Ab einem Wert von 18 Punkten ist bei dem Probanden von einer klinisch relevanten, schweren Depression auszugehen.

2.5.1.3 Fragebogen zur Lebensqualität (EQ-5D)

Dieser Fragebogen wurde von der im Jahre 1987 gegründeten EuroQol-Gruppe der Universität Rotterdam entwickelt. Er ermöglicht die standardisierte, krankheitsunspezifische Erfassung und Bewertung der subjektiven, gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Im ersten Abschnitt des EQ-5D werden anhand von fünf Aussageblöcken mit je drei Antwortmöglichkeiten fünf Aspekte des täglichen Lebens beurteilt:

1. Beweglichkeit/Mobilität
2. Für-sich-selbst-Sorgen
3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Haushaltsführung, Arbeit, Freizeitaktivitäten)

4. Schmerzen/körperliche Beschwerden
5. Angst/Niedergeschlagenheit

Der Proband soll sich immer für die jeweils zutreffendste Antwort entscheiden. Bei der Auswertung der Aussageblöcke können diese entweder einzeln oder unter Ermittlung eines Summenwertes betrachtet werden. Im Rahmen unserer Studie wurde für jeden Probanden der Summenwert ermittelt. Je höher dieser Wert ausfiel, desto geringer wurde die eigene Lebensqualität eingeschätzt.

Der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala, auf der eine Einordnung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von 0 (=denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (=denkbar bester Gesundheitszustand) erfolgt.

2.5.1.4 Fatigue Severity Scale (FSS)

Die Fatigue ist ein für die Multiple Sklerose sehr typisches und häufiges, jedoch nicht spezifisches Krankheitssymptom. Das Fatigue-Syndrom äußert sich in abnormen Erschöpfungszuständen im Sinne einer vorschnellen Ermüdbarkeit bzw. einer verminderten körperlichen Belastbarkeit der Patienten.

Vorliegen und Schwere einer Fatigue lassen sich mit Hilfe der FSS erfassen (Krupp et al. 1989). Die FSS umfasst 9 Aussagen zu Erschöpfungszuständen, die der Proband auf einer Skala von 1 (=trifft nicht zu) bis 7 (=trifft zu) für sich bewerten soll.

Zur Auswertung der FSS werden zunächst die Punkte der einzelnen Aussagen zu einem Gesamtscore addiert und anschließend der Mittelwert gebildet. Ab einem Mittelwert von vier kann von dem Vorliegen eines Fatigue-Syndromes ausgegangen werden (Reske et al. 2006).

2.5.2 Exekutive Funktionen

2.5.2.1 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test wurde im Jahr 2000 von Aschenbrenner, Tucha & Lange entwickelt und dient in der neuropsychologischen Diagnostik der Beurteilung des divergenten Denkvermögens (Aschenbrenner et al. 2000). Divergentes Denken umfasst flüssige und kreative Denkoperationen, die in ihrer

Ausprägung im weitesten Sinne die Fähigkeit zur Problemlösung widerspiegeln. Der RWT besteht aus insgesamt 14 normierten formallexikalischen und semantischen Wortflüssigkeits-Tests.

Im Rahmen der Studie kamen vier dieser Untertests zum Einsatz. Die formallexikalische Flüssigkeit wurde mit Hilfe des Tests „P-Wörter“ und der formallexikalische Kategorienwechsel mit dem Wortpaar „H-/T-Wechsel“ getestet. Dazu sollten die Probanden innerhalb von jeweils zwei Minuten so viele verschiedene Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „P“, bzw. im anderen Falle abwechselnd mit den Anfangsbuchstaben „H“ und „T“ nennen. Zur Erfassung der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit kam der Untertest „Lebensmittel“ und im semantischen Kategorienwechsel das Kategorienpaar „Kleidungsstücke-Blumen“ zum Einsatz. Auch hier hatten die Studienteilnehmer je zwei Minuten Zeit, um so viele verschiedene Lebensmittel, bzw. in der anderen Bedingung abwechselnd ein Kleidungsstück und eine Blume zu nennen.

Zur Auswertung des RWT wurde für jeden der Untertests die Anzahl der korrekten verschiedenen Wörter der ersten Minute sowie die Summe der ersten und zweiten Minute ermittelt. Diese Rohwerte wurden mit Hilfe von altersspezifischen Normtabellen in Prozentränge transformiert.

Um im Laufe der Langzeituntersuchung von U1-U4 den Wiedererkennungsgrad des RWT zu reduzieren, wurden die einzelnen Kategorien der Subtests über die Zeit variiert.

2.5.2.2 Ruff Figural Fluency Test (RFFT)

Ursprünglich aus Amerika stammend, dient der RFFT als neuropsychologischer Test der Erfassung nonverbaler Flüssigkeit und ermöglicht somit eine Beurteilung von Planungs- und Handlungsfunktionen (Ruff et al. 1987).

Der RFFT umfasst fünf Testbögen auf denen jeweils 35 Quadrate abgedruckt sind. Innerhalb jedes dieser Quadrate befinden sich fünf identisch angeordnete Punkte, wobei zwei der Testbögen zusätzlich ein Interferenzmuster enthalten, das aus Rauten bzw. Linien zwischen diesen Punkten besteht.

Die Aufgabe des Probanden besteht darin, durch Verbindung von mindestens zwei Punkten so viele verschiedene Figuren wie möglich zu zeichnen. Für jeden Testbogen steht dafür eine Minute Zeit zur Verfügung. Wiederholungen von Figuren („Perseverationen“) werden dabei als Fehler gewertet. Im Rahmen der

Auswertung wurden sowohl die Anzahl der einzigartigen Figuren als auch die Wiederholungsfehler berücksichtigt.

2.5.2.3 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach Stroop

Der Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop stellt einen objektiven Leistungstest dar, mit dessen Hilfe grundlegende Fähigkeiten der optisch-verbalen Informationsverarbeitung untersucht werden können. Im Rahmen der Studie wurde die deutsche Version angewandt (Bäumler 1985).

Der FWIT besteht aus drei verschiedenen Subtests, die mittels neun Testtafeln geprüft werden. Die Aufgabenstellungen umfassen das Vorlesen von Farbwörtern (Farbwörterlesen, FWL), das Benennen der Farbe von Farbstrichen (Farbstrichebenennen, FSB) sowie das Benennen der Farbe eines Wortes bei Farbe-Wort-Inkongruenz (Interferenztest, INT). Besonders die zuletzt genannte Modalität stellt hohe Anforderungen an Konzentration und Selektionsfähigkeit (Fokussierung) der Testperson. Die unterschiedlichen Aufgaben werden mit jeweils drei Testtafeln geprüft. Für jede Tafel wird dabei die Zeit gemessen, die der Proband benötigt, um sämtliche Items zu benennen.

Zur Auswertung der Testleistung unserer Studienteilnehmer wurde für jede Modalität der Median der benötigten Zeiten ermittelt und in T-Werte der allgemeinen Leistungsnorm überführt.

2.5.3 Arbeitsgedächtnis

2.5.3.1 Wechsler Memory Scale revised (WMS-R) - Subtests „Zahlenspanne rückwärts“ und „Blockspanne rückwärts“

Zur Testung der Kurzzeitgedächtnisleistung unserer Probanden wurden zwei Untertests aus der deutschen Edition der revidierten Wechsler Memory Scale (WMS-R) eingesetzt (Härting et al. 2000).

Im Rahmen des Subtests „Zahlenspanne rückwärts“ werden dem Probanden Zahlenabfolgen mit einer Geschwindigkeit von einer Zahl pro Sekunde vorgelesen. Nach jeder dargebotenen Zahlenfolge, soll diese von der Testperson unmittelbar in rückwärtiger Reihenfolge wiederholt werden. Diese Aufgabenstellung verlangt von dem Probanden die Fähigkeit, nicht nur Informationen zu behalten, sondern

diese auch rasch zu bearbeiten, was ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Konzentration erfordert. Der Test umfasst insgesamt 12 verschiedene Abfolgen, die ausgehend von zwei Zahlen mit jeder zweiten Abfolge um eine Zahl länger werden. Die längsten Abfolgen bestehen somit aus sieben Zahlen. Der Test muss abgebrochen werden, wenn der Proband nacheinander zwei Folgen gleicher Länge nicht korrekt erinnern kann. Die Anzahl der erfolgreich wiedergegebenen Zahlenspannen wird zur Auswertung in einen altersnormierten Prozentrang transformiert.

Während im Rahmen der „Zahlenspanne rückwärts“ die verbale Behaltensleitung getestet wird, müssen bei der „Blockspanne rückwärts“ visuell-räumliche Inhalte erinnert und bearbeitet werden. Hierzu werden vom Testleiter auf einer Platte mit fixierten Blöcken standardisierte Abfolgen „vorgetippt“. Der Proband soll anschließend dieselben Blöcke in umgekehrter Reihenfolge berühren. Analog zur „Zahlenspanne rückwärts“ gibt es auch hier 12 verschiedene Abfolgen, die mit jeder zweiten Folge länger werden. Abbruchkriterien und Auswertung der beiden Untertests sind identisch.

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

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung ist eine Computersoftware, mit deren Hilfe die Funktionalität spezifischer Aufmerksamkeitsbereiche untersucht werden kann (Zimmermann und Fimm, 1992). Im Rahmen unserer Studie kam die aktuellste Version 2.2 zu Einsatz.

Das Arbeitsgedächtnis, als Bestandteil des menschlichen Erinnerungsvermögens, ist für den korrekten Ablauf einer Vielzahl aufmerksamkeitsgesteuerter Prozesse verantwortlich. Es befähigt zur Erfassung und Lösung komplex aufgebauter, mehrstufiger Problemsituationen.

Im Rahmen des Subtests „Arbeitsgedächtnis“ wird dem Probanden auf einem Bildschirm eine Abfolge einstelliger Zahlen dargeboten. Die Aufgabe besteht darin, jedes Mal schnellstmöglich mit Tastendruck zu reagieren, wenn die aktuell gezeigte Zahl mit der Vorletzten übereinstimmt. Der Test überprüft somit die Fähigkeit zur kontinuierlichen Aktualisierung des Gedächtnisinhaltes. Zur Auswertung der Testleistung wurden von der Software die Reaktionszeit der

Testperson, die Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen sowie die Zahl der Auslasser erfasst.

2.5.4 Lernen und Gedächtnis

2.5.4.1 Complex Figure Rey (CFR)

Ursprünglich im Jahre 1941 von André Rey entwickelt, wurde dieser Test wenige Jahre später von Paul Alexandre Osterrieth standardisiert (Osterrieth 1944).

Die CFR dient der Erfassung unmittelbarer und verzögerter non-verbaler, visueller Gedächtnisleistungen unter Beachtung der Fähigkeit zu räumlich visueller Rekonstruktion.

Die Testvorlage umfasst eine komplexe zweidimensionale Struktur, die in 18 Einheiten unterteilt werden kann. Diese Struktur soll der Proband insgesamt dreimal zeichnen: als unmittelbare Kopie der Vorlage, sowie nach einer zeitlichen Verzögerung von einer bzw. dreißig Minuten, ohne dabei jedoch die Vorlage erneut gezeigt zu bekommen. Es sollen dabei möglichst viele Details erfasst und die Proportionen der Figur bewahrt werden. Für die Anfertigung von Kopie und Reproduktionen gibt es für den Probanden keine zeitliche Begrenzung.

Die Auswertung des Tests erfolgte durch die Beurteilung der 18 Einzelkomponenten hinsichtlich ihres Vorhandenseins, ihrer Position und Proportion. Es konnten maximal 36 Punkte erreicht werden, wobei fehlende Strukturen bzw. eine falsche Positionierung oder verzerrte Darstellung zu Punktabzug führten.

2.5.4.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT (Helmstaedter et al. 2001) stellt die deutschsprachige Version des „Auditory Verbal Learning Test“ (AVLT) dar, der 1941 von André Rey entwickelt wurde.

Es handelt sich dabei um einen Gedächtnistest auf der Basis von Wörterlisten, mit dem das deklarative Verbalgedächtnis untersucht werden kann.

Dem Probanden wird eine Liste mit insgesamt 15 Hauptwörtern vorgelesen, von denen er direkt im Anschluss so viele wie möglich aus dem Gedächtnis wiederholen soll. Die Reihenfolge der Wörter spielt dabei keine Rolle, jedoch soll

jedes Wort nur einmal genannt werden. Dieselbe Liste wird insgesamt fünfmal vorgelesen und wiederholt, mit dem Ziel, dass die Testperson möglichst viele Wörter der Liste erlernt (=Durchgang 1-5).
Nach Abschluss des fünften Durchganges wird eine sogenannte „Interferenzliste“ vorgelesen. Diese umfasst ebenfalls 15 Hauptwörter, die sich aber alle von denen der Lernliste unterscheiden. Nach einmaliger Darbietung soll der Proband so viele Wörter der Interferenzliste wie möglich nennen. Werden dabei auch Wörter der Lernliste wiederholt, spricht man von einem Interferenzfehler.
Nach einmaligem Abfragen der Interferenzliste, wird der Proband dazu aufgefordert, nochmals die Wörter der Lernliste zu nennen, ohne dass diese zuvor wieder vorgelesen wird (=Durchgang 6). Ein letztes Abrufen der Lernliste ohne vorherige Darbietung erfolgt nach einer zeitlichen Verzögerung von 30 Minuten (=Durchgang 7).
Abschließend wird der Testperson eine Liste mit 50 Wörtern vorgelesen, die neben den Wörtern der Lernliste, die der Interferenzliste, sowie ganz neue Wörter enthält. Der Proband soll für jedes vorgelesene Wort entscheiden, ob es Teil der Lernliste war.
In die Auswertung dieses Tests flossen die Anzahl der korrekt genannten Wörter des 1. und 5. Durchganges, die Summe der in den Durchgängen 1-5 korrekt genannten Wörter und die Abrufleistung nach 30 Minuten (Durchgang 7) ein. Des Weiteren wurden der Verlust nach Interferenz (Differenz der korrekt genannten Wörter von Durchgang 5 und Durchgang 6) sowie der Verlust nach 30 Minuten Verzögerung (Differenz der korrekt genannten Wörter von Durchgang 5 und Durchgang 7) bestimmt. In der Auswertung berücksichtigt wurde außerdem die Wiedererkennungsleistung der Probanden.

2.5.5 Aufmerksamkeitsleistungen

2.5.5.1 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Dieser Test wurde erstmals im Rahmen einer Studie zur Erholung von Patienten nach Gehirnerschütterung vorgestellt (Gronwall 1977) und findet heute als Bestandteil der „Brief Repeatable Battery“ nach Rao häufige Anwendung in der klinischen Beurteilung kognitiver Funktionen bei MS-Patienten (Rao, 1990).

Der PASAT taxiert das Arbeitsgedächtnis und erfasst die Fähigkeit zu auditiver Informationsverarbeitung. Er stellt hohe Anforderungen an die Aufmerksamkeitsleistung der Testperson.
Dem Probanden wird eine Abfolge von 60 einstelligen Zahlen in einer standardisierten Geschwindigkeit vorgespielt. Im Rahmen unserer Studie wählten wir die Version „Zahlendarbietung alle drei Sekunden“. Die Aufgabe besteht für die Testperson darin, die jeweils beiden zuletzt gehörten Zahlen im Kopf zu addieren und das Ergebnis laut zu mitzuteilen. Der Test hängt somit auch von den rechnerischen Fähigkeiten des Probanden ab.
Zur Auswertung des PASAT wurde der Summenwert der korrekt genannten Ergebnisse ermittelt.

2.5.5.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung – Subtest „Alertness“ (TAP-AL)
Alertness beschreibt im weitesten Sinne den Wachheitszustand einer Person, der dazu befähigt, rasch und adäquat auf gegebene Anforderungen zu reagieren. Sie ist damit als Vorraussetzung für jede Art von Aufmerksamkeitsleistungen anzusehen.
Der Subtest „Alertness“ der TAP unterscheidet dabei zwischen „tonischer“ und „phasischer“ Alertness. Tonische Alertness meint dabei die allgemeine Wachheit, die tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, während phasische Alertness als erhöhte Reaktionsbereitschaft zu verstehen ist, die in Erwartung eines bevorstehenden Ereignisses auftritt.
Die Reaktionszeit wird dazu unter zwei verschiedenen Bedingungen gemessen. Zur Bestimmung der tonischen Alertness (allgemeine Reaktionszeit), soll der Proband so schnell wie möglich mittels Tastendruck reagieren, wenn auf einem Bildschirm ein Kreuz erscheint. Bei der zweiten Bedingung (phasische Alertness) erhält die Testperson kurz vor Erscheinen des Kreuzes einen Hinweis in Form eines Warntons. Jede Modalität wird zweimal getestet, wobei die Abfolge nach dem ABBA-Design (A=Reaktion ohne Warnton, B=Reaktion mit Warnton) durchgeführt wird, um Ermüdungseffekte auszugleichen. Bei jedem dieser Durchgänge wurden 20 Zielreize dargeboten.
Nach erfolgter Durchführung des Tests wurden die Mediane der Reaktionszeiten mit und ohne Warnton automatisch berechnet. Außerdem wurde der Kennwert der

phasischen Alertness angezeit, der sich aus der Differenz der mittleren Reaktionszeiten der Durchgänge mit und ohne Warnton berechnete.

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

Im Alltag, beispielsweise beim Autofahren, ist es häufig erforderlich, eine Vielzahl unterschiedlicher Informationen aufnehmen und verarbeiten zu können. Diese Fähigkeit kann mit Hilfe des Subtests „Geteilte Aufmerksamkeit“ der TAP untersucht werden.

Hierzu werden dem Probanden parallel visuelle und akustische Reize dargeboten. Der akustische Reiz umfasst die wechselnde Abfolge eines hohen und eines tiefen Tones. Immer wenn zwei hohe oder zwei tiefe Töne direkt hintereinander dargeboten werden, soll so schnell wie möglich mit Tastendruck reagiert werden. Als visueller Reiz erscheint gleichzeitig auf einem Bildschirm innerhalb eines Bereiches aus 16 quadratisch positionierten Punkten ein Muster aus kleinen Kreuzen. Immer wenn in diesem Muster ein Quadrat aus 4 Kreuzen zu erkennen ist, soll ebenfalls möglichst schnell die Reaktionstaste gedrückt werden. Während des Tests werden 100 visuelle und 200 akustische Reize dargeboten.

Zur Auswertung wurden die Reaktionszeiten der korrekten Reaktionen, für visuelle und akustische Reize getrennt, erfasst. Desweiteren wurde die Anzahl der Fehlreaktionen sowie der Auslasser bestimmt.

2.5.5.4 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung – Subtest „Flexibilität“ (TAP-FX)

Der Subtest „Flexibilität“ der TAP prüft die Fähigkeit einer Person, den Fokus der Aufmerksamkeit flexibel wechseln zu können. Dies ist im täglichen Leben beispielsweise bei der Planung von Arbeitsabläufen notwendig, die eine flexible Fokussierung auf einzelne Arbeitsschritte im Verlauf erfordern.

Der Test stellt den Probanden vor eine sogenannte „set-shifting“-Aufgabe. Auf einem Bildschirm werden in einigem Abstand nebeneinander immer eine Zahl und ein Buchstabe gezeigt. Der jeweilige Zielreiz wechselt dabei im Laufe der Reizdarbietung immer zwischen Buchstabe – Zahl – Buchstabe – Zahl, usw. Mit Hilfe zweier Reaktionstasten - eine für die linke, eine für die rechte Hand – soll der Proband immer diejenige Taste drücken, auf deren Seite der Zielreiz präsentiert

wird. Insgesamt werden 100 Reizpaare dargeboten, wobei Zahl und Buchstabe entweder links oder rechts der Bildschirmmitte erscheinen können.
Die Testsoftware erfasste die Reaktionszeiten des Probanden und die Anzahl der fehlerhaften Reaktionen.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Statistiksoftware SAS Version 9.2 vorgenommen. Bezüglich unserer Querschnittsdaten wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik für die neuropsychologischen und klinischen Untersuchungsparameter Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimale und maximale Ausprägung sowie die 25%- und 75%-Quantile bestimmt. Die Betrachtung der einzelnen Parameter erfolgte bei der Querschnittsanalyse für folgende Untergruppen:

1) Gesamtgruppe der RRMS-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelte + Switcher; CAUS),
2) Gruppe der therapietreuen Patienten (Copaxone® + Avonex®; CA),
3) Gruppe der Patienten unter Copaxone®- (C) bzw.
4) Avonex®-Therapie (A),
5) Gruppe der Therapieswitcher (S),
6) Gruppe der unbehandelten Patienten (U) sowie
7) Gruppe der gesunden Kontrollen (K).

Die individuellen Testleistungen der Studienteilnehmer wurden im Rahmen der Querschnittsuntersuchung nicht untersucht. Eine qualitative Bewertung der erreichten Prozentränge bzw. Punktwerte fand daher nicht statt.

Die statistische Querschnittsanalyse der Untergruppen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung umfasste vier Betrachtungsebenen:

1. Vergleich der Gesamtgruppe der RRMS-Patienten (CAUS) versus der Kontrollgruppe (K),
2. Vergleich der therapietreuen DMT-Patienten (CA) versus der unbehandelten Patienten (U),

3. Vergleich der therapietreuen DMT-Patienten (CA) versus der Therapieswitcher (S),
4. Vergleich der Patienten unter Copaxone®-Therapie (C) versus der Patienten unter Avonex®-Therapie (A).

Da bei der limitierten Größe der Untergruppen nicht von einer Normalverteilung der Daten auszugehen war, wurde zur statistischen Analyse der nicht-parametrische Wilcoxon-Mann-Whitney U Test durchgeführt. Der Test wurde zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau (alpha=5%) gerechnet. Dabei wurden p-Werte <0,05 als statistisch signifikant und p-Werte <0,1 als statistischer Trend bezeichnet.

Zur deskriptiven Darstellung der Longitudinalentwicklung kognitiver Defizite wurde der „Cognitive Impairment Index“ (CII) berechnet. Der CII wurde von Amato und Mitarbeitern entwickelten und wie folgt ermittelt: Für jeden Probanden wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten die Ergebnisse der einzelnen Tests betrachtet. Als Referenzwerte dienten die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollgruppe. War das Testergebnis des Probanden um bis zu eine Standardabweichung schlechter als der Referenzwert, wurde dafür ein Punkt vergeben. Bei einer negativen Abweichung zwischen einer und zwei Standardabweichungen wurden zwei Punkte berechnet usw. Testergebnisse, die besser waren als der Referenzwert, wurden nicht berücksichtigt (Amato et al. 2010).

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte die modifizierte Berechnung eines globalen CII nach Amato über 54 kognitive Variabeln. Dabei dienten die Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollguppe auch hier als Referenzwerte. Anschließend wurde wie folgt vorgegangen: Für Abweichungen vom Referenzwert um eine Standardabweichung wurde kein Punkt vergeben (Toleranzbereich). Negative Abweichungen zwischen einer und zwei Standardabweichungen ergaben einen Punkt, negative Abweichungen um zwei und mehr Standardabweichung ergaben zwei Punkte. Außerdem wurden positive Abweichungen berücksichtigt: lagen diese zwischen einer und zwei Standardabweichungen, so wurde ein Punkt abgezogen (-1), ab einer Abweichung von zwei oder mehr Standardabweichungen wurden zwei Punkte abgezogen (-2).

Ein Überblick über die modifizierte Berechnung des CII nach Amato ist in Abbildung 7 dargestellt.

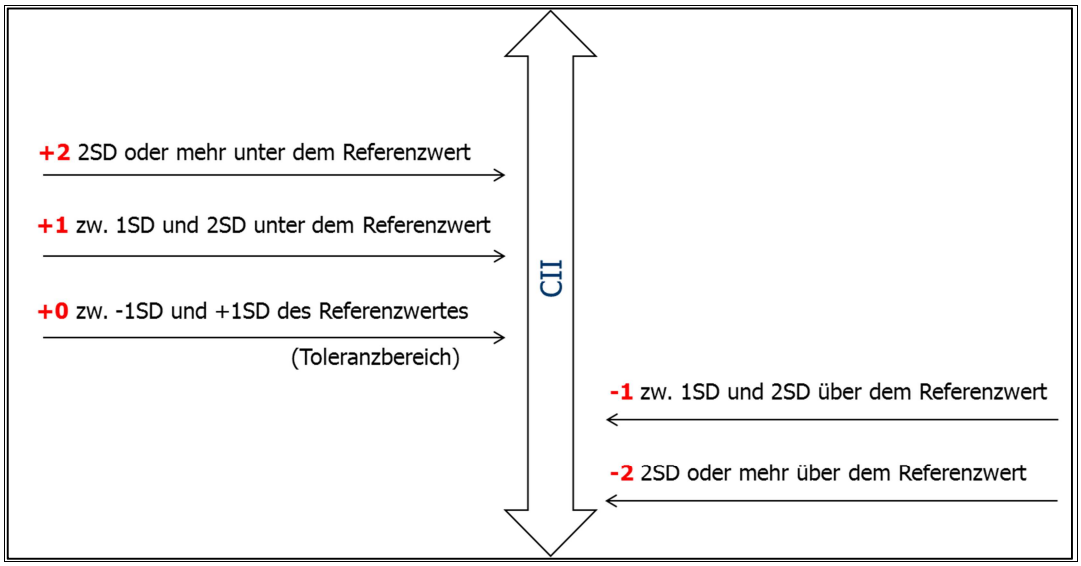

Abbildung 7: Modifizierte Berechnung des Cognitive Impairment Index nach Amato et. al (2010). CII=Cognitive Impairment Index, SD=Standardabweichung, zw.=zwischen

Durch Addition der Punktwerte aller kognitiven Variabeln wurde der globale CII (CII_{glob}) ermittelt, der somit Werte zwischen -108 und 108 annehmen konnte. Darüber hinaus wurden domänenspezifische CIIs (CII_{dom}) für die folgenden kognitiven Bereiche berechnet: Exekutive Funktionen (19 Variabeln; Punktwerte zwischen -38 und 38), Aufmerksamkeit (17 Variabeln; Punktwerte zwischen -34 und 34), Lernen und Gedächtnis (13 Variabeln; Punktwerte zwischen -26 und 26) sowie Arbeitsgedächtnis (5 Variabeln; Punktwerte zwischen -10 und 10).

Die jeweiligen CII-Werte wurden für folgende Subgruppen betrachtet:

1) Gesamtgruppe der RRMS-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher; CAUS),
2) Gruppe der therapietreuen Patienten (Copaxone® + Avonex®; CA)
3) Gruppe der Patienten unter Copaxone®- (C) bzw.
4) Avonex®-Therapie (A),
5) Gruppe der Unbehandelten Patienten (U),
6) Gruppe der Therapieswitcher und
7) Gruppe der gesunden Kontrollen (K).

Im Rahmen der Longitudinalanalyse wurden die Patienten der Switch-Gruppe bis zum Zeitpunkt der Therapieänderung innerhalb der Gruppe ihrer ursprünglichen Medikation (Copaxone® oder Avonex®) geführt. Für die Therapieswitcher als

eigenständige Gruppe lag daher lediglich der Wert der Abschlussuntersuchung (U4) vor. Eine Verlaufsanalyse der Switcher im Untergruppenvergleich war im Rahmen der gewählten Darstellung somit nicht möglich.
Die globalen CII-Werte der Gesamtgruppe der Patienten und der Kontrollgruppe wurden zu den vier Untersuchungszeitpunkten mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft.

Im Rahmen der Longitudinalanalyse wurden neben dem Zeitverlauf kognitiver Defizite auch die Entwicklung der Faktoren Depressivität, gemessen mittels BDI, Fatigue, gemessen mittels FSS und der Erkrankungsschwere, gemessen mittels EDSS, deskriptiv dargestellt. Bezüglich der Depressivität wurden zu allen vier Untersuchungszeitpunkten die Werte der Patienten unter Avonex®- und unter Copaxone®-Therapie mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests auf signifikante Unterschiede analysiert.

Um die Abhängigkeit des globalen CII von Gruppe, Zeit, Fatigue und Depressivität beurteilen zu können, wurde ein gemischtes lineares Modell gerechnet. Dieses entsprach im Kern einer Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit, adjustiert bezüglich der Variabeln Fatigue und Depressivität. Abhängigkeiten in den Daten wurden aufgrund von wiederholten Messungen an einer statistischen Einheit modelliert. Mit demselben Verfahren wurde auch die Abhängigkeit des domänenspezifischen CII von Gruppe, Zeit, Fatigue und Depressivität untersucht.

Alle statistischen Tests der Longitudinalanalyse wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau (alpha=5%) gerechnet. Als statistisch signifikant wurden p-Werte <0,05 bezeichnet, p-Werte <0,1 wurden als statistischer Trend bezeichnet.

Als weiterer Bestandteil der longitudinalen Untersuchung wurde außerdem eine deskriptive Drop-out-Analyse der aus der Studie ausgeschiedenen Patienten und Kontrollen durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Abschlussuntersuchung U4 (Querschnittsanalyse)

3.1.1 Statistischer Vergleich der RRMS-Patientengruppe (CAUS) mit der Kontrollgruppe (K)

3.1.1.1 Behaviorale Parameter

In Hinblick auf das allgemeine Intelligenzniveau, gemessen mit Hilfe des MWT-B **(MWT-B IQ)**, erreichte die Gesamtgruppe der RRMS-Patienten (CAUS) im Mittel (± SD) einen Wert von 110,6 (± 13,3) Punkten. Die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen (K) erreichte einen Mittelwert von 111,6 (± 13,7) Punkten und war damit fast identisch zu den Patienten. Dieser Unterschied erwies sich erwartungsgemäß als statistisch nicht signifikant.
Tabelle 5 gibt einen Überblick über die gruppenbezogenen Ergebnisse im Bereich der behavioralen Parameter.

Tabelle 5: Behaviorale Parameter im Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, MWT-B IQ=Intelligenzquotient, gemessen mittels des Mehrfachwahl- Wortschatz-Intelligenztestests Typ B, BDI=Beck Depressions-Inventar, EQ-5D VAS=visuelle Analogskala des EQ-5D (Fragebogen zur Lebensqualität der EuroQoL-Gruppe), EQ-5D Score=Summenwert des EQ-5D, FSS=Fatigue Severity Scale

	CAUS **MW (SD)**	**K** **MW (SD)**	**P**
MWT-B IQ	110,6 (13,3)	111,6 (13,7)	n.s.
BDI	7,7 (6,8)	5,5 (5,1)	n.s.
EQ-5D VAS	80,3 (16,3)	86,1 (9,8)	n.s.
EQ-5D Score	6,1 (1,3)	5,6 (0,7)	n.s.
FSS	3,5 (1,7)	2,2 (1,0)	**0,008**

Hinsichtlich der Depressivität, gemessen mittels des BDI **(Beck Depressions-Inventar)**, lag die Patientengruppe im Mittel mit 7,7 (± 6,8) Punkten über dem Wert der gesunden Kontrollen mit 5,5 (± 5,1). Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Beide Gruppen lagen mit ihren Punktwerten deutlich unter dem klinisch relevanten Cut-off-Wert für Depressivität von 18.

Im Bereich der Fatigue, gemessen mittels Fatigue Severity Scale **(FSS)**, lag die Gesamtgruppe der MS-Patienten mit einem Mittelwert (± SD) von 3,5 (± 1,7) erwartungsgemäß deutlich über der Kontrollgruppe mit 2,2 (± 1,0) Punkten. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (p=0,008). Dabei überschritt jedoch der Wert der Patientengruppe im Mittel nicht den Cut-off-Wert für das Vorliegen eines klinisch manifesten Fatigue-Syndroms von 4,0. Siehe auch Abbildung 8.

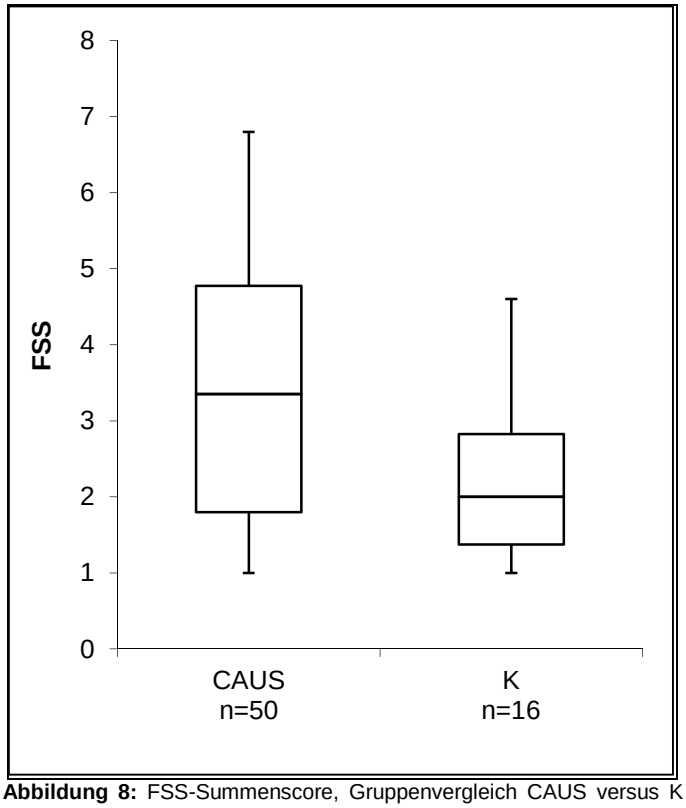

Abbildung 8: FSS-Summenscore, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. FSS=Fatigue Severity Scale, CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, n=Anzahl

3.1.1.2 Neuropsychologische Parameter

Exekutive Funktionen

Im Bereich der verbalen Fluency, die mit Hilfe des Regensburger Wortflüssigkeitstest **(RWT)** untersucht wurde, schnitten die Patienten durchweg schlechter ab als die Kontrollen. Diese Unterschiede waren jedoch weder für die formallexikalische noch für die semantische Modalität statistisch signifikant.
In Tabelle 6 sind die Ergebnisse aller Tests, die Exekutive Funktionen prüfen im Gruppenvergleich (CAUS gegen K) dargestellt.

Tabelle 6: Domäne Exekutive Funktionen, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, RWT-FLW=Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) Formallexikalische Flüssigkeit (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)

	CAUS **MW (SD)**	**K** **MW (SD)**	**p**
RWT-FLW	34,4 (29,6)	42,3 (25,8)	n.s.
RWT-FLKW	40,7 (31,9)	47,9 (34,8)	n.s.
RWT-SW	35,8 (28,6)	49,8 (32,1)	n.s.
RWT-SKW	32,2 (24,5)	40,5 (29,7)	n.s.
RFFT-tud	67,0 (26,4)	87,6 (15,1)	**0,004**
RFFT-er	48,1 (28,4)	55,0 (25,3)	n.s.
FWIT-FWL	54,7 (8,0)	61,9 (8,0)	**0,005**
FWIT-FSB	56,4 (8,8)	60,2 (12,1)	n.s.
FWIT-INT	58,7 (8,1)	62,1 (9,9)	n.s.

Auch bei der non-verbalen Flüssigkeit, die durch den Ruff Figural Fluency Test **(RFFT)** erfasst wurde, erzielten die Kontrollen bessere Ergebnisse als die Gesamtgruppe der RRMS-Patienten. Für den Parameter „total unique designs“ (RFFT-tud) zeigte sich der Unterschied statistisch signifikant (p=0,004). Siehe auch Abbildung 9. Keine Signifikanz fand sich hingegen im Bereich der „error ratio“ (RFFT-er).

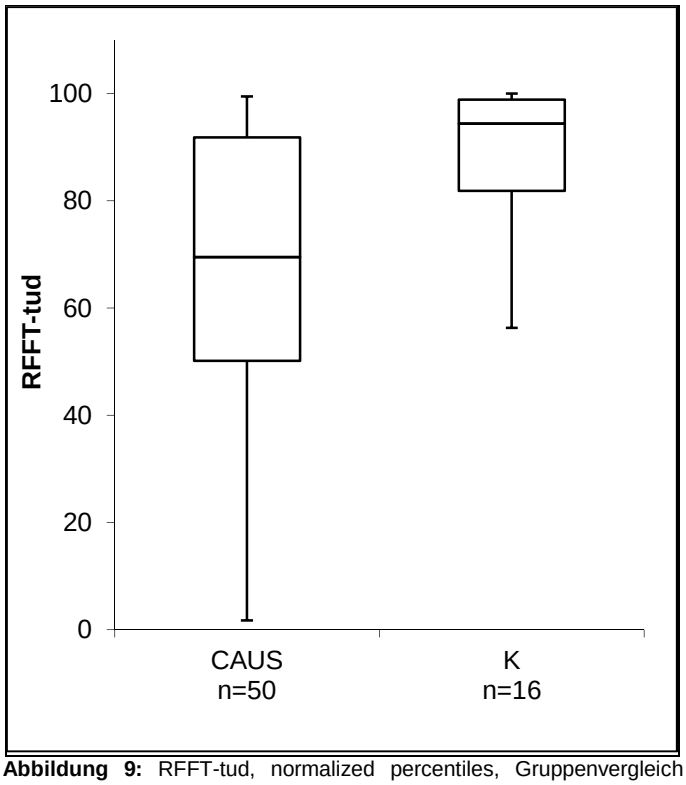

Abbildung 9: RFFT-tud, normalized percentiles, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. RFFT-tud=Ruff Figural Fluency Test total unique designs, CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, n=Anzahl

Auch in allen drei Subtests des Farbe-Wort Interferenztests **(FWIT)** erzielte die Kontrollgruppe bessere Ergebnisse als die Gesamtgruppe der Patienten. Für den Untertest „Farbwörterlesen“ erwies sich die Differenz als signifikant (p=0,005). Siehe auch Abbildung 10. Die Unterschiede in den Bereichen „Farbstrichebenennen“ und den „Interferenzversuch“ zeigten jedoch keine statistische Signifikanz zwischen den Untersuchungsgruppen.

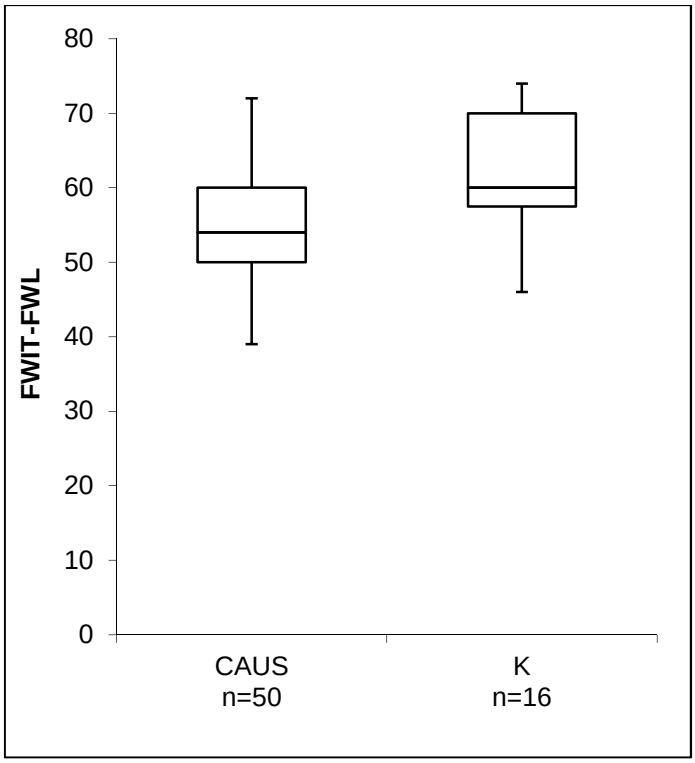

Abbildung 10: FWIT-FWL, T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. FWIT-FWL=Farbe-Wort-Interferenztest Subtest „Farbwörterlesen“, CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, n=Anzahl

Arbeitsgedächtnis

Sowohl in den verbal als auch non-verbal kodierten Gedächtnisspannen „Zahlenspanne rückwärts“ und „Blockspanne rückwärts“ der revidierten Wechsler-Memory-Scale **(WMS-R)** schnitt die Patientengruppe jeweils besser ab als die Kontrollgruppe. Beide Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant.
Sämtliche Ergebnisse der Tests zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Domäne Arbeitsgedächtnis, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, WMS-R-ZS=Wechsler-Memory-Scale revised (WMS-R) Subtest Zahlenspanne rückwärts, WMS-R-BS=WMS-R Subtest Blockpanne rückwärts, TAP-AG 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Arbeitsgedächtnis (AG) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-AG 2= Anzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-AG 3=Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

	CAUS **MW (SD)**	**K** **MW (SD)**	**p**
WMS-R-ZS	66,2 (27,8)	62,7 (30,6)	n.s.
WMS-R-BS	61,5 (30,7)	57,2 (27,6)	n.s.
TAP-AG 1	54,2 (26,8)	62,1 (20,8)	n.s.
TAP-AG 2	59,8 (28,5)	50,6 (26,6)	n.s.
TAP-AG 3	49,6 (28,2)	50,5 (28,2)	n.s.

Im Subtest „Arbeitsgedächtnis“ der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung **(TAP-AG)** zeigte die Kontrollgruppe bei geringerer Fehlerrate eine kürzere Reaktionszeit als die Patienten. Hinsichtlich der Anzahl der Auslasser schnitt die Patientengruppe jedoch besser ab als die gesunden Kontrollen. Keiner der Gruppenunterschiede erwies sich dabei als statistisch signifikant.

Lernen und Gedächtnis

Für den Bereich der visuellen Wahrnehmung, gemessen mit Hilfe der Complex Figure Rey **(CFR)**, zeigten die gesunden Kontrollen bei der unmittelbaren Reproduktion sowie bei der Wiedergabe nach einer und 30 Minuten Verzögerung durchgehend bessere Leistungen als die Gesamtgruppe der Patienten. Siehe auch Tabelle 8.

Tabelle 8: Domäne Lernen und Gedächtnis, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, CFR-copy=Complexe Figure Rey (CFR) unmittelbare Reproduktion (Punkte), CFR-1'd=Reproduktion nach einer Minute Verzögerung (Punkte), CFR-30'd=Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung (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 Minuten (Prozentrang), VLMT 6=Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Prozentrang), VLMT 7=Wiedererkennungsleistung (Prozentrang)

	CAUS **MW (SD)**	**K** **MW (SD)**	**p**
CFR-copy	30,1 (2,6)	31,6 (1,9)	**0,02**
CFR-1'd	21,7 (5,7)	23,8 (4,8)	n.s.
CFR-30'd	21,6 (5,1)	23,2 (3,7)	n.s.
VLMT 1	53,9 (29,4)	71,8 (22,4)	**0,03**
VLMT 2	52,9 (25,7)	68,9 (18,3)	**0,02**
VLMT 3	60,6 (31,9)	79,9 (20,0)	(0,07)
VLMT 4	49,6 (31,7)	51,6 (26,0)	n.s.
VLMT 5	51,3 (33,0)	68,8 (28,8)	(0,05)
VLMT 6	48,2 (31,9)	53,4 (25,6)	n.s.
VLMT 7	51,5 (22,5)	60,4 (8,6)	n.s.

Für die unmittelbare Kopierleistung erwies sich der Unterschied als statistisch signifikant (p=0,02), nicht jedoch für die Reproduktionsleistung nach zeitlicher Verzögerung. Siehe auch Abbildung 11.

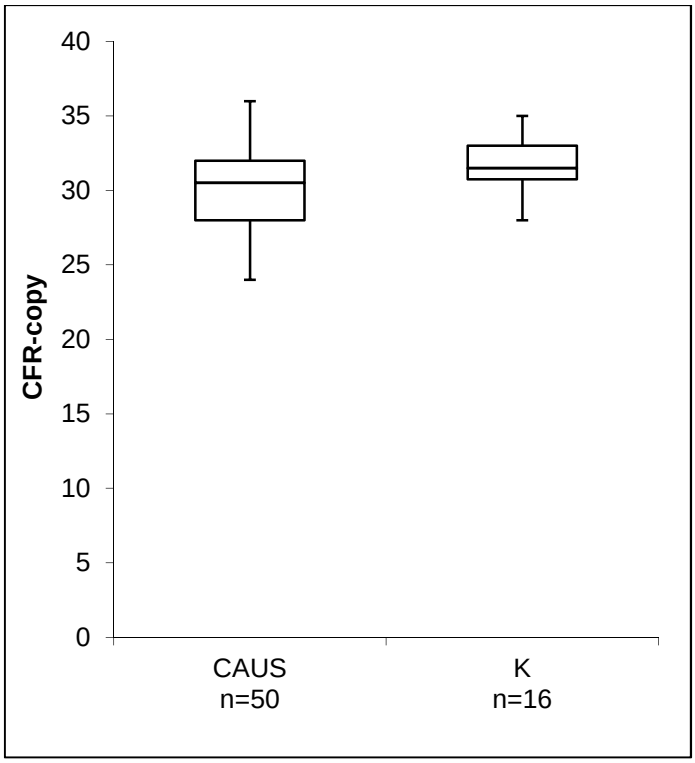

Abbildung 11: CFR-copy, Punktwert, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CFR-copy=Complex Figure Rey unmittelbare Kopierleistung, CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, n=Anzahl

Im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest **(VLMT)**, mit dem die verbale Gedächtnisleistung überprüft wurde, erzielten die MS-Patienten ebenfalls durchgehend schlechtere Ergebnisse. So konnten die Teilnehmer der Kontrollgruppe nach dem ersten Durchgang signifikant mehr Wörter wiedergeben, als die Patienten (p=0,03). Dasselbe gilt für die Lernleistung nach dem fünften Durchgang: auch hier erinnerten sich die Kontrollen an signifikant mehr Wörter als die Gesamtgruppe der Patienten (p=0,02). Siehe auch Tabelle 8, sowie Abbildungen 12 und 13.

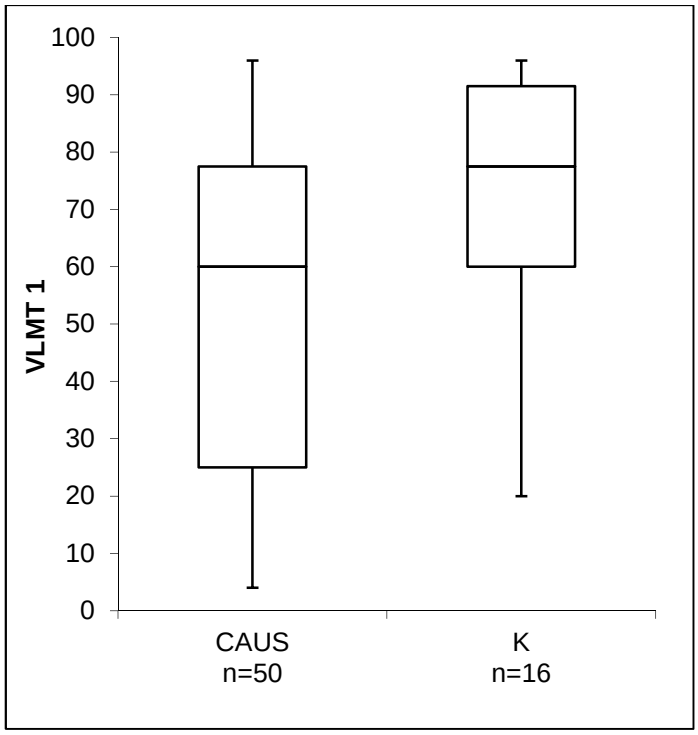

Abbildung 12: VLMT 1, Prozentrang, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. VLMT 1=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest 1. Durchgang, CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, n=Anzahl

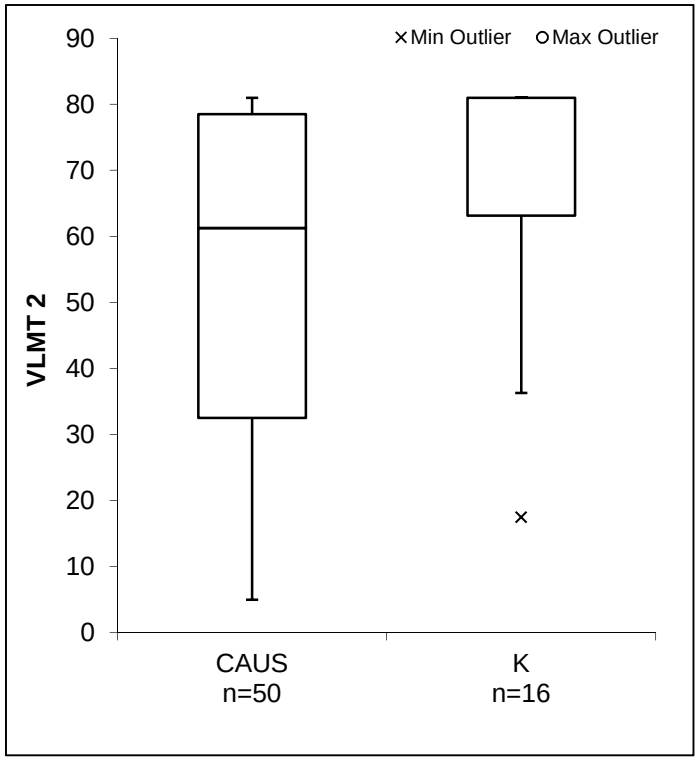

Abbildung 13: VLMT 2, Prozentrang, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. Bei der Kontrollgruppe fallen Median, Maximum und das 75%-Quartil zusammen. VLMT 2=Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest 5. Durchgang, CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, n=Anzahl, Min Outlier=Ausreißer im Bereich des Minimum, Max Outlier=Ausreißer im Bereich des Maximum

Für die Summe der erinnerten Wörter der Durchgänge eins bis fünf sowie für die Abrufleistung nach 30 Minuten zeigte der Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen einen statistischen Trend (p=0,07 bzw. p=0,05). In den übrigen Modalitäten „Verlust nach Interferenz“, „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ und die „Wiedererkennensleistung“ erwies sich der Unterschied als statistisch nicht signifikant.

Aufmerksamkeit

Hinsichtlich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, die mit Hilfe des Paced auditory serial addition test **(PASAT)** gemessen wurde, konnten die gesunden Kontrollen eine etwas höhere Anzahl richtiger Ergebnisse erzielen als die Gesamtgruppe der Patienten. Der Unterschied zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

Im Untertest „Alertness“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung **(TAP-AL)** zeigte die Kontrollgruppe eine raschere Reaktion im Bereich der tonischen (ohne Warnton) und phasischen (mit Warnton) Alertness als die Patientengruppe. Für den Parameter „Kennwert der phasischen Alertness“ erzielte jedoch die Gruppe der MS-Patienten ein etwas besseres Ergebnis als die gesunden Kontrollen. Keiner der Gruppenunterschiede erwies sich dabei als statistisch signifikant.

Im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit, der mit Hilfe des gleichnamigen Untertests der TAP **(TAP-GA)** erfasst wurde, schnitten die Patienten durchweg schlechter ab als die Kontrollen. So zeigte die Kontrollgruppe eine schnellere Reaktion auf die Zielreize „Quadrate“ und „Töne“, bei geringerer Fehlerrate und weniger Auslassern. Diese Unterschiede waren jedoch alle statistisch nicht relevant.

Die Ergebnisse aller Tests zur Überprüfung der Aufmerksamkeitsleistung sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Domäne Aufmerksamkeit, Gruppenvergleich CAUS versus K zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone®, Avonex®, Unbehandelt, Switcher), K=Kontrollgruppe, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, PASAT=Paced auditory serial addition test (Anzahl der Richtigen), TAP-AL 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Alertness (AL) ohne Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 2=TAP-AL mit Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 3=TAP-AL Kennwert der phasischen Alertness (Prozentrang), TAP-GA 1=TAP Subtest geteilte Aufmerksamkeit Gesamtzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-GA 2=TAP-GA Gesamtzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang), TAP-GA 3=TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Medians), TAP-GA 4=TAP-GA Reaktionszeit Töne (Prozentrang des Medians), TAP-FX 1=TAP Subtest Flexibilität (FX) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-FX 2=TAP-FX Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang).

	CAUS **MW (SD)**	**K** **MW (SD)**	**p**
PASAT	50,7 (8,6)	52,5 (8,8)	n.s.
TAP-AL 1	44,5 (25,7)	47,8 (22,7)	n.s.
TAP-AL 2	33,8 (24,1)	35,5 (18,5)	n.s.
TAP-AL 3	31,3 (19,1)	30,1 (13,6)	n.s.
TAP-GA 1	49,9 (25,2)	52,9 (22,8)	n.s.
TAP-GA 2	47,0 (28,5)	53,9 (23,8)	n.s.
TAP-GA 3	55,5 (28,2)	65,3 (17,2)	n.s.
TAP-GA 4	43,4 (27,7)	48,1 (24,3)	n.s.
TAP-FX 1	69,9 (23,5)	78,3 (18,9)	n.s.
TAP-FX 2	74,1 (19,8)	75,7 (18,6)	n.s.

Auch im Untertest „Flexibilität“ der TAP **(TAP-FX)**, der zur Messung der wechselnden Aufmerksamkeit durchgeführt wurde, erreichte die Kontrollgruppe bessere Ergebnisse als die Gesamtgruppe der Patienten. Die gesunden Kontrollen reagierten rascher auf die wechselnden Zielreize und machten dabei etwas weniger Fehler. Diese Unterschiede erwiesen sich ebenfalls als nicht sigifikant.

3.1.2 Statistischer Vergleich der therapietreuen Patienten (CA) mit der Gruppe der unbehandelten Patienten (U)

3.1.2.1 Klinische Parameter

Für die Krankheitsschwere, gemessen mittels **EDSS**, ergab sich für die Patienten unter Copaxone®- bzw. Avonex®-Therapie mit einem Mittelwert von 1,5 ± 1,4 ein etwas höherer Wert als für die unbehandelten Patienten mit 1,3 ± 0,9. Dieser geringe Unterschied zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.
Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der klinischen Parameter.

Tabelle 10: Klinische Parameter, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, U=Unbehandelte Multiple Sklerose-Patienten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, EDSS=Expanded Disability Status Scale, AI=Ambulation Index, FS p=Funktioneller Staus (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.

	CA **Median** **MW (SD)**	**U** **Median** **MW (SD)**	**p**
EDSS	1,5 1,5 (1,4)	1,0 1,3 (0,9)	n.s.
AI	0,0 0,3 (0,8)	0,0 0,4 (0,7)	n.s.
FS p	0,0 0,4 (1,0)	0,0 0,5 (0,9)	n.s.
FS k	0,0 0,7 (0,9)	0,0 0,5 (0,8)	n.s.
FS h	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,3 (0,5)	n.s.
FS s	0,0 0,5 (0,8)	0,0 0,5 (0,8)	n.s.
FS b	0,0 0,3 (0,7)	0,0 0,1 (0,4)	n.s.
FS v	0,0 0,4 (1,0)	0,0 0,4 (0,5)	n.s.
FS rh	0,0 0,1 (0,3)	0,0 0,1 (0,4)	n.s.
FS lh	0,0 0,1 (0,3)	0,0 0,1 (0,4)	n.s.

Beim Ambulation Index **(AI)**, mit dessen Hilfe die körperliche Mobilität beurteilt wurde, wies die Gruppe der unbehandelten Patienten einen etwas schlechteren Mittelwert auf, der statistisch jedoch keine Signifikanz im Vergleich zu den therapietreuen Patienten (CA) ergab.
Im Bereich des Funktionellen Status **(FS)** zeigten die unbehandelten Patienten in den Funktionssystemen Pyramidenbahn und Hirnstamm eine etwas stärkere Beeinträchtigung als die CA-Patienten. Diese wiederum zeigten eine größere Beeinträchtigung in den Bereiche Koordination und Blasen-Darm-Funktion. Alle diese Gruppenunterschiede waren jedoch sehr gering und erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Keinerlei statistisch relvante Unterschiede fanden sich auch für die Parameter Sensibilität, Visus, sowie rechte und linke Hand.

3.1.2.2 Behaviorale Parameter

Hinsichtlich des allgemeinen Intelligenzniveaus, das mit Hilfe des **MWT-B** ermittelt wurde, lagen die CA-Patienten mit einem Mittelwert (± SD) von 111,5 (± 14,2) Punkten etwas über dem Mittelwert der unbehandelten Patienten mit 107,4 (± 13,3) Punkten. Dieser Unterschied erwies sich aber als statistisch nicht signifikant.
Die gruppenspezifischen Ergebnisse der behavioralen Parameter zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Behaviorale Parameter, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie,U= Unbehandelte Multiple Sklerose-Patienten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, MWT-B IQ=Intelligenzquotient, gemessen mittels Mehrfachwahl- Wortschatz-Intelligenztestest Typ B, BDI=Beck Depressions-Inventar, EQ-5D VAS=visuelle Analogskala des EQ-5D (Fragebogen zur Lebensqualität der EuroQoL-Gruppe), EQ-5D Score=Summenwert des EQ-5D, FSS=Fatigue Severity Scale.

	CA **MW (SD)**	**U** **MW (SD)**	**p**
MWT-B IQ	111,5 (14,2)	107,4 (13,3)	n.s.
BDI	8,1 (7,5)	5,6 (4,3)	n.s.
EQ-5D VAS	81,9 (14,4)	79,6 (20,1)	n.s.
EQ-5D Score	6,0 (1,4)	6,0 (0,9)	n.s.
FSS	3,4 (1,7)	3,2 (1,7)	n.s.

Im mittels **BDI** erfassten Bereich der Depressivität, ergab sich für die therapietreuen Patienten mit 8,1 (± 7,5) ein deutlich höherer Wert als für die Gruppe der unbehandelten Patienten, die bei 5,6 (± 4,3) Punkten lagen. Die Werte beider Gruppen lagen dabei aber immer noch unter dem Grenzwert für leichte Depressivität von 11 Punkten und der Gruppenunterschied war zudem statistisch nicht signifikant.
Auf der visuellen Analogskala des **EQ-5D** schätzten die CA-Patienten ihre Lebensqualität geringfügig höher ein als die Patienten ohne Medikation,ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war. Bei der mittels Fragebogen eingeschätzten Lebensqualität zeigte sich für die beiden Gruppen kein Unterschied.
Im Bereich Fatigue, gemessen mittels **FSS**, lagen die therapietreuen Patienten mit einem Mittelwert 3,4 (± 1,7) Punkten nur minimal höher als die unbehandelten Patienten mit 3,2 (± 1,7) Punkten. Beide Gruppen überschritten jedoch nicht den Grenzwert für das Vorliegen eines klinisch relevanten Fatigue-Syndroms von vier Punkten, außerdem erwies sich der Unterschied des Scores als statistisch nicht signifikant.

3.1.2.3 Neuropsychologische Parameter

Exekutive Funktionen

Im Bereich der verbalen Flüssigkeit, die mit Hilfe des **RWT** untersucht wurde, schnitten die CA-Patienten in allen vier Untertests besser ab als die unbehandelten Patienten. Für den Unterschied bei der formallexikalischen Flüssigkeit zeigte sich dabei statistisch ein Trend (p=0,08) zugunsten der Behandlungsgruppe (CA). Die Unterschiede im formallexikalischen Kategorienwechsel und in den semantischen Modalitäten waren dagegen statistisch nicht relevant.
Anders als bei der verbalen Flüssigkeit, erreichten die Patienten ohne Medikation im Bereich der non-verbalen Flüssigkeit, erfasst mittels **RFFT**, bessere Werte als die therapietreuen Patienten. Eine statistische Signifikanz konnte für diese unterschiedlichen Ergebnisse jedoch auch nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Testscores der Domäne Exekutive Funktionen.

Tabelle 12: Domäne Exekutive Funktionen, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, U=Unbehandelte Multiple Sklerose-Patienten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, RWT-FLW=Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) Formallexikalische Flüssigkeit (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).

	CA **MW (SD)**	**U** **MW (SD)**	**p**
RWT-FLW	39,5 (31,2)	16,5 (13,7)	(0,08)
RWT-FLKW	42,5 (32,0)	24,1 (24,6)	n.s.
RWT-SW	41,3 (30,0)	30,9 (21,2)	n.s.
RWT-SKW	35,1 (23,9)	23,1 (16,2)	n.s.
RFFT-tud	68,6 (28,5)	72,2 (17,3)	n.s.
RFFT-er	47,6 (27,4)	48,7 (36,4)	n.s.
FWIT-FWL	56,8 (8,2)	51,6 (4,8)	**0,04**
FWIT-FSB	57,6 (8,6)	55,4 (6,4)	n.s.
FWIT-INT	59,7 (8,2)	56,3 (7,2)	n.s.

Beim **FWIT** erzielten wiederum die CA-Patienten in allen drei Testmodalitäten bessere Ergebnisse als die unbehandelten Patienten. Für den Untertest „Farbwörterlesen“ erwies sich der Unterschied zugunsten der Behandlungsgruppe (CA) als statistisch signifikant (p=0,04). Siehe auch Abbildung 14. Keine Signifikanzen fanden sich jedoch für die Modalitäten „Farbstrichebenennen“ und „Interferenzversuch“.

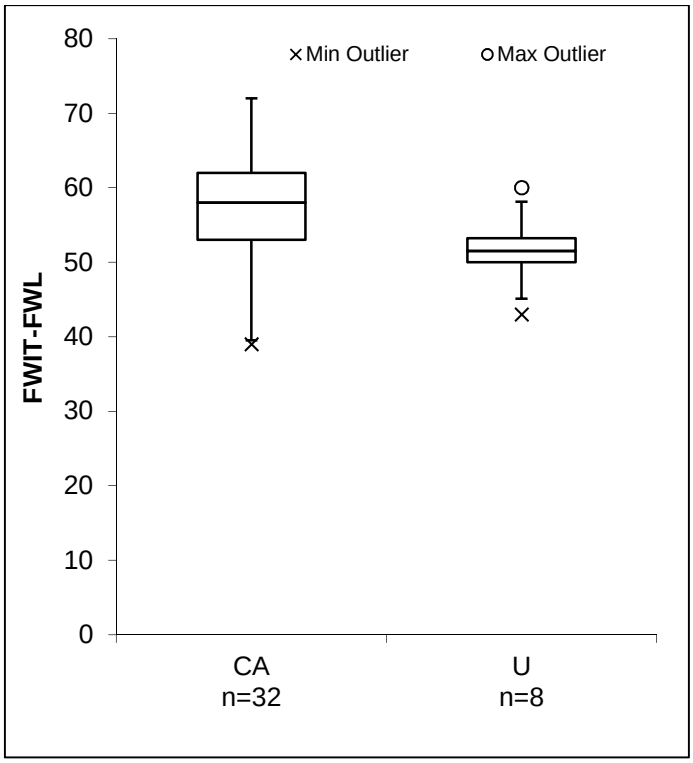

Abbildung 14: FWIT-FWL, T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. FWIT-FWL=Farbe-Wort-Interferenztest Subtest Farbwörterlesen, CA=Gruppe Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, U=Gruppe der unbehandelten Multiple Sklerose-Patienten, n=Anzahl, Min Outlier=Ausreißer im Bereich des Minimum, Max Outlier=Ausreißer im Bereich des Maximum

Arbeitsgedächtnis

Im Bereich Kurzzeitgedächtnis, der mit Hilfe der Gedächtnisspannen des **WMS-R** erfasst wurde, erzielte die Gruppe der CA-Patienten im Subtest „Zahlenspanne rückwärts“ ein besseres Ergebnis als die Patienten ohne Medikation. Letztere schnitten jedoch im Untertest „Blockspanne rückwärts“ etwas besser ab als die therapietreuen Patienten. Beide Gruppenunterschiede waren statistisch unauffällig.

Beim Untertest „Arbeitsgedächtnis“ der TAP **(TAP-AG)** zeigten die unbehandelten Patienten eine kürzere Reaktionszeit als die CA-Patienten. Die Patienten ohne Medikation machten dabei jedoch mehr Fehler bzw. kamen auf eine höhere Anzahl an Auslassern. Die Unterschiede bei allen drei Scores zeigten jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse aus dem Bereich Arbeitsgedächtnis sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Domäne Arbeitsgedächtnis, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, U= Unbehandelte Multiple Sklerose-Patienten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, WMS-R-ZS=Wechsler-Memory-Scale revised (WMS-R) Subtest Zahlenspanne rückwärts, WMS-R-BS=WMS-R Subtest Blockpanne rückwärts, TAP-AG 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Arbeitsgedächtnis (AG) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-AG 2= Anzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-AG 3=Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang).

	CA **MW (SD)**	**U** **MW (SD)**	**p**
WMS-R-ZS	69,0 (28,6)	59,6 (30,3)	n.s.
WMS-R-BS	62,4 (32,0)	65,1 (30,2)	n.s.
TAP-AG 1	52,8 (27,7)	67,0 (26,6)	n.s.
TAP-AG 2	54,0 (27,8)	47,3 (33,7)	n.s.
TAP-AG 3	49,7 (28,0)	43,7 (32,9)	n.s.

Lernen und Gedächtnis

Im Bereich der visuellen Gedächtnisleistung, gemessen mittels **CFR**, erreichten die CA-Patienten bessere Ergebnisse als die unbehandelten Patienten. Dies galt sowohl für die unmittelbare Kopierleistung, als auch die Reproduktion nach einer und 30 Minuten Verzögerung. Keiner dieser Unterschiede erwies sich jedoch als statistisch signifikant.

In Bezug auf das verbale Gedächtnis, das mit Hilfe des **VLMT** untersucht wurde, erzielten die behandelten Patienten bessere Werte in der Erinnerungsleistung nach dem ersten Durchgang, bei dem Verlust nach Interferenz, in der Abrufleistung nach 30 Minuten Verzögerung, bei dem Verlust nach zeitlicher Verzögerung sowie bei der Wiedererkennensleistung. Der Gruppenunterschied im Bereich des Parameters „Verlust nach Interferenz“ zeigte dabei einen statistischen Trend (p=0,08) zugunsten der Behandlungsgruppe (CA), während sich für alle anderen Unterschiede keine statistische Signifikanz fand. Die unbehandelten Patienten erzielten bessere Werte als die CA-Patienten in der Erinnerungsleistung nach dem fünften Durchgang und bei der Summe der erinnerten Wörter von Durchgang eins bis fünf. Die Unterschiede zeigten keine statistische Relevanz.

Tabelle 14 zeigt die Testergebnisse aus dem Bereich Lernen und Gedächtnis.

Tabelle 14: Domäne Lernen und Gedächtnis, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, U=Unbehandelte Multiple Sklerose-Patienten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, CFR-copy=Complexe Figure Rey (CFR) unmittelbare Reproduktion (Punkte), CFR-1'd=Reproduktion nach einer Minute Verzögerung (Punkte), CFR-3'd=Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung (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 Minuten (Prozentrang), VLMT 6=Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Prozentrang), VLMT 7=Wiedererkennungsleistung (Prozentrang).

	CA **MW (SD)**	**U** **MW (SD)**	**p**
CFR-copy	30,1 (2,5)	29,9 (2,1)	n.s.
CFR-1'd	22,0 (4,8)	21,9 (6,4)	n.s.
CFR-30'd	21,6 (4,6)	20,8 (4,2)	n.s.
VLMT 1	58,7 (29,1)	48,3 (31,7)	n.s.
VLMT 2	50,0 (25,0)	65,1 (20,1)	n.s.
VLMT 3	62,5 (33,4)	66,4 (26,3)	n.s.
VLMT 4	54,6 (29,5)	32,1 (36,0)	(0,08)
VLMT 5	50,9 (31,1)	47,8 (36,7)	n.s.
VLMT 6	50,0 (31,5)	36,8 (32,9)	n.s.
VLMT 7	50,4 (23,7)	46,8 (25,7)	n.s.

Aufmerksamkeit

Im Bereich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, die mit Hilfe des **PASAT** erfasst wurde, konnten die CA-Patienten mehr Aufgaben korrekt lösen als die unbehandelten Patienten. Der Unterschied wies jedoch keine statistische Signifikanz auf.

Im Subtest „Alertness" der TAP **(TAP-AL)** reagierten die therapietreuen Patienten schneller auf den Zielreiz mit und ohne Warnton. In Bezug auf den Kennwert der phasischen Alertness schnitten jedoch die Patienten ohne Medikation besser ab,

als die CA-Gruppe. Während sich der Unterschied in der Reaktionszeit bei Darbietung des Zielreizes mit und ohne Warnton als statistisch nicht signifikant erwies, fand sich für den Gruppenunterschied beim Kennwert der phasischen Alertness statistisch ein Trend (p=0,06).

Die Nachfolgende Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstests.

Tabelle 15: Domäne Aufmerksamkeit, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, U=Unbehandelte Multiple Sklerose-Patienten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, PASAT=Paced auditory serial addition test (Anzahl der Richtigen), TAP-AL 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Alertness (AL) ohne Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 2=TAP-AL mit Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 3=TAP-AL Kennwert der phasischen Alertness (Prozentrang), TAP-GA 1=TAP Subtest geteilte Aufmerksamkeit Gesamtzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-GA 2=TAP-GA Gesamtzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang), TAP-GA 3=TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Medians), TAP-GA 4=TAP-GA Reaktionszeit Töne (Prozentrang des Medians), TAP-FX 1=TAP Subtest Flexibilität (FX) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-FX 2=TAP-FX Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang)

	CA **MW (SD)**	**U** **MW (SD)**	**p**
PASAT	51,4 (8,8)	47,8 (9,3)	n.s.
TAP-AL 1	45,9 (25,6)	34,9 (29,2)	n.s.
TAP-AL 2	33,1 (24,7)	31,3 (26,4)	n.s.
TAP-AL 3	27,5 (20,4)	39,4 (12,3)	(0,06)
TAP-GA 1	54,7 (24,7)	41,4 (25,0)	n.s.
TAP-GA 2	46,4 (29,0)	49,0 (29,5)	n.s.
TAP-GA 3	55,4 (30,4)	63,4 (29,8)	n.s.
TAP-GA 4	37,8 (25,9)	52,0 (24,7)	n.s.
TAP-FX 1	70,3 (24,9)	63,3 (25,0)	n.s.
TAP-FX 2	74,2 (19,8)	83,1 (6,4)	n.s.

Bei dem TAP-Test „geteilte Aufmerksamkeit“ **(TAP-GA)** kamen die CA-Patienten auf eine geringere Anzahl an Auslassern als die unbehandelten Patienten. Letztere zeigten jedoch eine schnellere Reaktion auf die Zielreize „Quadrate“ und

„Töne“ und machten dabei weniger Fehler. Sämtliche Unterschiede in den vier Parametern waren statistisch unauffällig.
Hinblicklich der wechselnden Aufmerksamkeit, die mit dem Subtest „Flexibilität“ der TAP **(TAP-FX)** gemessen wurde, zeigte die Gruppe der therapietreuen DMT-Patienten eine raschere Reaktionszeit als die Patienten ohne Medikation, machte dabei jedoch auch häufiger Fehler. Die Gruppenunterschiede zeigten keine statistische Signifikanz.

3.1.3 Statistischer Vergleich der therapietreuen Patienten (CA) mit der Gruppe der Therapieswitcher (S)

3.1.3.1 Klinische Parameter

Da die im Rahmen der klinischen Untersuchung erhobenen Werte ordinal skaliert sind, ist für deren Ergebnisse neben Mittelwert und Standardabweichung auch der Median aufgeführt.
Hinsichtlich der Erkrankungsschwere, die mittels **EDSS** ermittelt wurde, ergab sich für die Gruppe der Switcher mit einem Mittelwert (± SD) von 1,9 (± 1,2) ein höherer Wert als für die CA-Patienten mit 1,5 (± 1,4). Dieser Unterschied zeigte keine statistische Signifikanz.
Auch in Bezug auf die körperliche Mobilität, die anhand des **AI** beurteilt wurde, zeigten die Therapieswitcher eine stärkere, allerdings statistisch nicht signifikante, Beeinträchtigung als die therapietreuen Patienten.
In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der klinischen Parameter zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 16: Klinische Parameter, Gruppenvergleich CA versus S zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, S=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, EDSS=Espanded Disability Status Scale, AI=Ambulation Index, FS p=Funktioneller Staus (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

	CA **Median** **MW (SD)**	**S** **Median** **MW (SD)**	**p**
EDSS	1,5 1,5 (1,4)	1,8 1,9 (1,2)	n.s.
AI	0,0 0,3 (0,8)	0,0 0,6 (0,7)	n.s.
FS p	0,0 0,4 (1,0)	1,0 1,1 (1,4)	**0,04**
FS k	0,0 0,7 (0,9)	1,0 1,1 (1,1)	n.s.
FS h	0,0 0,2 (0,5)	0,0 0,2 (0,4)	n.s.
FS s	0,0 0,5 (0,8)	1,0 0,6 (0,5)	n.s.
FS b	0,0 0,3 (0,7)	0,0 0,6 (1,0)	n.s.
FS v	0,0 0,4 (1,0)	0,0 0,2 (0,7)	n.s.
FS rh	0,0 0,1 (0,3)	0,0 0,3 (0,7)	n.s.
FS lh	0,0 0,1 (0,3)	0,0 0,2 (0,7)	n.s.

Im Bereich des Funktionellen Status **(FS)** fand sich bei der Gruppe der Switcher eine größere Beeinträchtigung in den Funktionssystemen Pyramidenbahn, Koordination, Sensibilität, Blasen-/Darmfunktion, rechte und linke Hand. Für das Funktionssystem Pyramidenbahn erwies sich der Gruppenunterschied als statistisch signifikant (p=0,04), während die übrigen Unterschiede statistisch insignifikant waren. Die CA-Patienten zeigten sich im Bereich des korrigierten Visus stärker beeinträchtigt als die Therapieswitcher. Dieser Unterschied zeigte ebenfalls keine statistische Signifikanz. Kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich auch in der Funktion des Hirnstamms.

3.1.3.2 Behaviorale Parameter

Im allgemeinen Intelligenzniveau, das mittels **MWT-B** bestimmte wurde, lagen die Switcher mit einem Mittelwert (± SD) von 110,5 (± 11,0) Punkten lediglich einen Punkt unter dem Wert der CA-Patienten mit 111,5 (± 14,2) Punkten. Der gemessene IQ der beiden Gruppen zeigte erwartungsgemäß keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 17 zeigte die Ergebnisse im Bereich der behavioralen Parameter.

Tabelle 17: Behaviorale Parameter, Gruppenvergleich CA versus S zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie,S=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, MWT-B IQ=Intelligenzquotient, gemessen mittels Mehrfachwahl- Wortschatz-Intelligenztestest Typ B, BDI=Beck Depressions-Inventar, EQ-5D VAS=visuelle Analogskala des EQ-5D (Fragebogen zur Lebensqualität der EuroQoL-Gruppe), EQ-5D Score=Summenwert des EQ-5D, FSS=Fatigue Severity Scale.

	CA **MW (SD)**	**S** **MW (SD)**	**p**
MWT-B IQ	111,5 (14,2)	110,5 (11,0)	n.s
BDI	8,1 (7,5)	8,0 (6,2)	n.s.
EQ-5D VAS	81,9 (14,4)	75,9 (19,8)	n.s.
EQ-5D Score	6,0 (1,4)	6,3 (1,5)	n.s.
FSS	3,4 (1,7)	4,1 (1,5)	n.s.

Im Bereich Depressivität, erfasst mit Hilfe des **BDI**, erreichten die therapietreuen Patienten mit 8,1 (± 7,5) einen minimal schlechteren Wert als die Switcher mit 8,0 (± 6,2). Beide Gruppen lagen somit unter dem Cut-off-Wert für eine klinisch relevante Depression von 18. Der Gruppenunterschied erwies sich außerdem als statistisch nicht signifikant.

Sowohl auf der visuellen Analogskala als auch im Fragebogen des **EQ-5D** schätzten die CA-Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität besser, jedoch nicht signifikant besser, ein als die Therapieswitcher.

Im Bereich Fatigue, der mittels **FSS** erfasst wurde, lag die Gruppe der Switcher mit 4,1 (± 1,5) deutlich über dem Wert der therapietreuen Patienten mi 3,4 (± 1,7). Der Unterschied in den Werten zeigte zwar keine statistische Signifikanz, der Wert

der Therapieswitcher lag jedoch knapp über der Grenze für das Vorliegen eines klinisch relevanten Fatigue-Syndroms von 4.

3.1.3.3 Neuropsychologische Parameter

Exekutive Funktionen

Bei der verbalen Fluency, die mit Hilfe des **RWT** untersucht wurde, erreichte die Gruppe der CA-Patienten in der formallexikalischen Flüssigkeit sowie in beiden semantischen Modalitäten bessere Ergebnisse als die Switcher. Für den Unterschied bei der einfachen semantischen Wortflüssigkeit zeigte sich dabei ein statistischer Trend ($p=0,07$). Die Gruppenunterschiede in den anderen beiden Testbedingungen waren dagegen statistisch nicht signifikant. In der Bedingung des formallexikalischen Kategorienwechsels schnitten die Therapieswitcher besser ab als die therapietreuen Patienten. Dieser Unterschied zeigte ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Im **RFFT**, mit dem die non-verbale Fluency erfasst wurde, zeichnete die Gruppe der CA-Patienten im Durchschnitt mehr einzigartige Figuren als die Therapieswitcher, machte dabei jedoch auch mehr Fehler. Die Gruppenunterschiede erwiesen sich aber als statistisch nicht signifikant.

Die Testergebnisse exekutiven Funktionen sind in Tabelle 18 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 18: Domäne Exekutive Funktionen, Gruppenvergleich CA versus S zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, S=Gruppe der Multiple Sklerose Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, RWT-FLW=Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) Formallexikalische Flüssigkeit (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)

	CA **MW (SD)**	**S** **MW (SD)**	**p**
RWT-FLW	39,5 (31,2)	32,6 (29,8)	n.s.
RWT-FLKW	42,5 (32,0)	48,1 (34,9)	n.s.
RWT-SW	41,3 (30,0)	22,2 (26,0)	(0,07)
RWT-SKW	35,1 (23,9)	30,1 (31,5)	n.s.
RFFT-tud	68,6 (28,5)	57,6 (25,1)	n.s.
RFFT-er	47,6 (27,4)	49,1 (27,5)	n.s.
FWIT-FWL	56,8 (8,2)	49,9 (7,3)	**0,03**
FWIT-FSB	57,6 (8,6)	52,8 (11,4)	(0,09)
FWIT-INT	59,7 (8,2)	57,4 (8,8)	n.s.

Auch in allen drei Untertests des **FWIT** konnten die CA-Patienten bessere Ergebnisse erzielen als die Switcher. Für die Modalität „Farbwörterlesen“ fand sich dabei sogar ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (p=0,03). Siehe auch Abbildung 15. Der Gruppenunterschied beim Subtest „Farbstrichebenennen“ zeigte statistisch einen Trend (p=0,09), während der Unterschied im „Interferenzversuch“ nicht signifikant war.

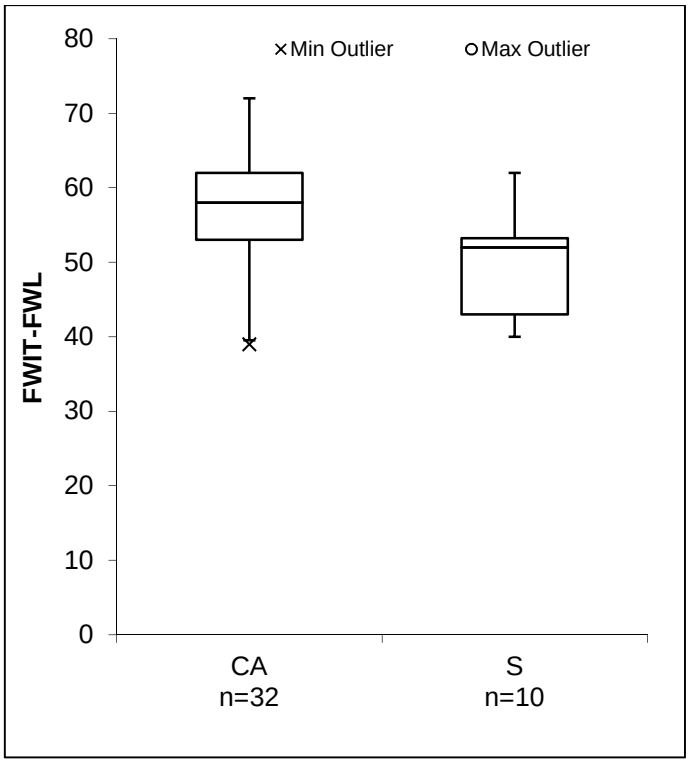

Abbildung 15: FWIT-FWL, T-Wert der allgemeinen Leistungsnorm, Gruppenvergleich CA versus S zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. FWIT-FWL=Farbe-Wort-Interferenztest subtest Farbwörterlesen, CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, S=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, n=Anzahl, Min Outlier=Ausreißer im Bereich des Minimum, Max Outlier=Ausreißer im Bereich des Maximum

Arbeitsgedächtnis

In den Gedächtnisspannen (verbal und non-verbal) des **WMS-R** schnitten die therapietreuen Patienten sowohl im Subtest „Zahlenspanne rückwärts“ als auch im Untertest „Blockspanne rückwärts“ besser ab als die Therapieswitcher. Die Unterschiede in den beiden Tests waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Im Subtest „Arbeitsgedächtnis“ der TAP **(TAP-AG)** zeigte die Gruppe der CA-Patienten eine schnellere Reaktionszeit bei weniger Auslassern als die Switcher. Letztere machten im Rahmen des Tests jedoch weniger Fehler. Alle gemessenen Gruppenunterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Tabelle 19 gibt einen Überblick über die Testergebnisse aus dem Bereich Arbeitsgedächtnis.

Tabelle 19: Domäne Arbeitsgedächtnis, Gruppenvergleich CA versus S zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, S=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, WMS-R-ZS=Wechsler-Memory-Scale revised (WMS-R) Subtest Zahlenspanne rückwärts, WMS-R-BS=WMS-R Subtest Blockpanne rückwärts, TAP-AG 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Arbeitsgedächtnis (AG) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-AG 2= Anzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-AG 3=Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang).

	CA **MW (SD)**	**S** **MW (SD)**	**p**
WMS-R-ZS	69,0 (28,6)	62,8 (24,2)	n.s.
WMS-R-BS	62,4 (32,0)	55,7 (29,0)	n.s.
TAP-AG 1	52,8 (27,7)	49,9 (23,9)	n.s.
TAP-AG 2	54,0 (27,8)	43,1 (28,5)	n.s.
TAP-AG 3	49,7 (28,0)	53,7 (27,6)	n.s.

Lernen und Gedächtnis

Im Bereich der visuellen Gedächtnisleitung, untersucht mittels **CFR**, erzielte die Gruppe der CA-Patienten in der unmittelbaren Kopierleistung sowie in der Reproduktion nach einer Minute Verzögerung bessere Werte als die Therapieswitcher. Im Rahmen der Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung schnitten jedoch die Switcher besser ab als die therapietreuen Patienten. Keiner der Gruppenunterschiede wies eine statistische Signifikanz auf.

Im Hinblick auf die visuelle Gedächtnisleistung, die mit Hilf des **VLMT** erfasst wurde, erinnerten die CA-Patienten nach dem 1. Durchgang und in der Summe nach den Durchgängen eins bis fünf mehr Wörter und vergaßen infolge des Interferenzversuchs weniger Wörter als die Switcher. Letztere konnten nach Durchgang fünf mehr Wörter wiedergeben und zeigten in der Abrufleistung nach 30 Minuten, beim Verlust nach zeitlicher Verzögerung und in der Wiedererkennungsleistung bessere Ergebnisse als die therapietreuen Patienten. Keiner der Gruppenunterschiede war dabei statistisch auffällig.

In Tabelle 20 sind die Testergebnisse zur Erfassung von Lernen und Gedächtnis zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 20: Domäne Lernen und Gedächtnis, Gruppenvergleich CA versus S zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, S=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, CFR-copy=Complexe Figure Rey (CFR) unmittelbare Reproduktion (Punkte), CFR-1'd=Reproduktion nach einer Minute Verzögerung (Punkte), CFR-30'd=Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung (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 Minuten (Prozentrang), VLMT 6=Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Prozentrang), VLMT 7=Wiedererkennungsleistung (Prozentrang).

	CA **MW (SD)**	**S** **MW (SD)**	**p**
CFR-copy	30,1 (2,5)	29,9 (3,3)	n.s.
CFR-1'd	22,0 (4,8)	20,7 (7,9)	n.s.
CFR-30'd	21,6 (4,6)	21,9 (7,2)	n.s.
VLMT 1	58,7 (29,1)	43,3 (27,6)	n.s.
VLMT 2	50,0 (25,0)	52,5 (31,0)	n.s.
VLMT 3	62,5 (33,4)	50,0 (31,7)	n.s.
VLMT 4	54,6 (29,5)	47,9 (33,1)	n.s.
VLMT 5	50,9 (31,1)	55,2 (39,1)	n.s.
VLMT 6	50,0 (31,5)	51,4 (33,7)	n.s.
VLMT 7	50,4 (23,7)	58,7 (15,1)	n.s.

Aufmerksamkeit

Im **PASAT**, mit dessen Hilfe die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit gemessen wurde, löste die Gruppe der CA-Patienten mehr Aufgaben korrekt als die Gruppe der Switcher. Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant.
Beim Subtest „Alertness" der TAP **(TAP-AL)** zeigten die Switcher raschere Reaktionszeiten und erreichten bessere Werte für den Kennwert der phasischen Alertness als die therapietreuen Patienten. Keiner dieser Gruppenunterschiede war jedoch statistisch signifikant.

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse für die Tests zur Untersuchung der Aufmerksamkeit.

Tabelle 21: Domäne Aufmerksamkeit, Gruppenvergleich CA versus U zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, S=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, PASAT=Paced auditory serial addition test (Anzahl der Richtigen), TAP-AL 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Alertness (AL) ohne Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 2=TAP-AL mit Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 3=TAP-AL Kennwert der phasischen Alertness (Prozentrang), TAP-GA 1=TAP Subtest geteilte Aufmerksamkeit Gesamtzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-GA 2=TAP-GA Gesamtzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang), TAP-GA 3=TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Medians), TAP-GA 4=TAP-GA Reaktionszeit Töne (Prozentrang des Medians), TAP-FX 1=TAP Subtest Flexibilität (FX) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-FX 2=TAP-FX Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang).

	CA **MW (SD)**	**S** **MW (SD)**	**p**
PASAT	51,4 (8,8)	50,7 (7,7)	n.s.
TAP-AL 1	45,9 (25,6)	47,3 (24,8)	n.s.
TAP-AL 2	33,1 (24,7)	38,1 (22,3)	n.s.
TAP-AL 3	27,5 (20,4)	37,3 (16,5)	n.s.
TAP-GA 1	54,7 (24,7)	40,9 (25,5)	(0,09)
TAP-GA 2	46,4 (29,0)	47,5 (29,5)	n.s.
TAP-GA 3	55,4 (30,4)	50,4 (19,6)	n.s.
TAP-GA 4	37,8 (25,9)	54,8 (32,5)	n.s.
TAP-FX 1	70,3 (24,9)	73,1 (18,8)	n.s.
TAP-FX 2	74,2 (19,8)	67,5 (24,6)	n.s.

Im Bereich der „geteilten Aufmerksamkeit“ **(TAP-GA)** reagierten die CA-Patienten rascher auf den Zielreizt „Quadrate“ als die Switcher und kamen insgesamt auf eine geringere Zahl von Auslassern. Die Gruppe der Therapieswitcher wiederum zeigten eine schnellere Reaktion auf den Zielreiz „Töne“ und machten weniger Fehler als die therapietreuen Patienten. Lediglich für den Unterschied im Prozentrang der Anzahl der Auslasser zeigte sich statistisch ein Trend (p=0,09); alle weiteren Gruppenunterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Im Subtest „Flexibilität“ der TAP **(TAP-FX)** reagierten die Switcher schneller auf den wechselnden Zielreiz als die CA-Patienten. Letztere machten dabei jedoch deutlich weniger Fehler. Beide Ergebnisunterschiede zeigten keine statistische Signifikanz.

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

3.1.4.1 Klinische Parameter

Hinsichtlich der Krankheitsschwere, die mit Hilfe des **EDSS** bestimmt wurde, lag die Gruppe der Avonex®-Patienten mit einem Mittelwert (± SD) von 2,0 (± 1,6) deutlich über der Gruppe der Patienten unter Copaxone-Therapie® mit 1,2 (± 1,2). Der Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.
Im Bereich der Mobilität, gemessen mittels **AI**, zeigten die Copaxone®-Patienten eine etwas geringere Beeinträchtigung als die Patienten unter Avonex®-Therapie. Auch hier war der Gruppenunterschied statistisch nicht relevant.
Bei Erhebung des Funktionellen Status **(FS)**, ergab sich für die Avonex®-Patienten eine stärkere mittlere Beeinträchtigung in den Funktionssystemen Pyramidenbahn, Koordination, Hirnstamm, Blasen-/Darmfunktion, Visus sowie rechte und linke Hand. Für die letzten beiden Parameter war der Gruppenunterschied statistisch signifikant ($p<0,05$ und $p<0,05$). Die Unterschiede in den anderen Funktionssystemen waren statistisch unauffällig. Die Gruppe der Copaxone®-Patienten zeigte im Bereich des (korrigierten) Visus eine größere Beeinträchtigung als die Patienten unter Avonex®-Therapie, ohne dass der Gruppenunterschied statistische Signifikanz erreichte.
Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der klinischen Parameter.

Tabelle 22: Klinische Parameter, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, EDSS=Espanded Disability Status Scale, AI=Ambulation Index, FS p=Funktioneller Staus (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.

	C **Median** **MW (SD)**	**A** **Median** **MW (SD)**	**p**
EDSS	1,0 1,2 (1,2)	1,8 2,0 (1,6)	n.s.
AI	0,0 0,2 (0,6)	0,0 0,4 (1,1)	n.s.
FS p	0,0 0,3 (0,8)	0,0 0,6 (1,3)	n.s.
FS k	0,0 0,5 (0,7)	1,0 0,9 (1,1)	n.s.
FS h	0,0 0,1 (0,5)	0,0 0,2 (0,6)	n.s.
FS s	0,0 0,6 (0,9)	0,0 0,4 (0,5)	n.s.
FS b	0,0 0,2 (0,6)	0,0 0,4 (0,9)	n.s.
FS v	0,0 0,3 (0,6)	0,0 0,6 (1,4)	n.s.
FS rh	0,0 0,0 (0,0)	0,0 0,2 (0,4)	**<0,05**
FS lh	0,0 0,0 (0,0)	0,0 0,2 (0,4)	**<0,05**

3.1.4.2 Behaviorale Parameter

Beim allgemeinen Intelligenzniveau, das mittels **MWT-B** erfasst wurde, lag die Gruppe der Copaxone®-Patienten mit einem Mittelwert (± SD) von 114,7 (± 13,7) Punkten über dem Mittelwert der Avonex®-Gruppe mit 107,4 (± 14,3). Dieser Unterschied von 7,3 Punkten zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse der Tests im Bereich der behavioralen Parameter sind in Tabelle 23 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 23: Behaviorale Parameter, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, MWT-B IQ=Intelligenzquotient, gemessen mittels Mehrfachwahl- Wortschatz-Intelligenztestest Typ B, BDI=Beck Depressions-Inventar, EQ-5D VAS=visuelle Analogskala des EQ-5D (Fragebogen zur Lebensqualität der EuroQoL-Gruppe), EQ-5D Score=Summenwert des EQ-5D, FSS=Fatigue Severity Scale

	C **MW (SD)**	**A** **MW (SD)**	**p**
MWT-B IQ	114,7 (13,7)	107,4 (14,3)	n.s.
BDI	5,1 (4,3)	11,9 (9,0)	**<0,05**
EQ-5D VAS	86,8 (11,4)	75,6 (15,8)	**0,03**
EQ-5D Score	5,8 (1,2)	6,4 (1,6)	n.s.
FSS	3,0 (1,4)	3,8 (2,1)	n.s.

Hinsichtlich der Depressivität, gemessen mit Hilfe des **BDI**, lag die Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie mit einem Wert von 11,9 (± 9,0) deutlich über dem Wert der Copaxone®-Gruppe mit 5,1 (± 4,3). Damit überschritt der Gruppenwert der Avonex®-Patienten den Cut-off-Wert für das Vorliegen einer leichten Depression von 11, lag dabei jedoch noch deutlich unter dem Grenzwert für eine klinisch manifeste Depression von 18. Der Gruppenunterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p<0,05$). Siehe auch Abbildung 16.

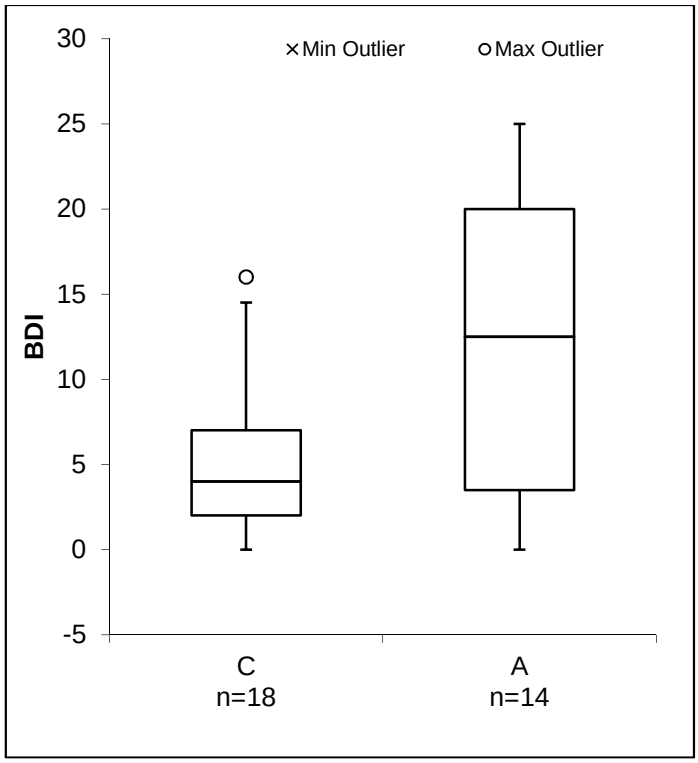

Abbildung 16: BDI, Punktwert, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. BDI=Beck Depressions-Inventar, C= Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, n=Anzahl, Min Outlier=Ausreißer im Bereich des Minimum, Max Outlier=Ausreißer im Bereich des Maximum

Im Bereich der Lebensqualität, die mittels **EQ-5D** untersucht wurde, schätzten die Avonex®-Patienten sowohl auf der visuellen Analogskala als auch bei Beantwortung des Fragebogens die eigene Lebensqualität geringer ein, als die Copaxone®-Gruppe. Der Gruppenunterschied der visuellen Analogskala, nicht jedoch des Fragebogens, erwies sich dabei als statistisch signifikant (p=0,03). Siehe auch Abbildung 17.

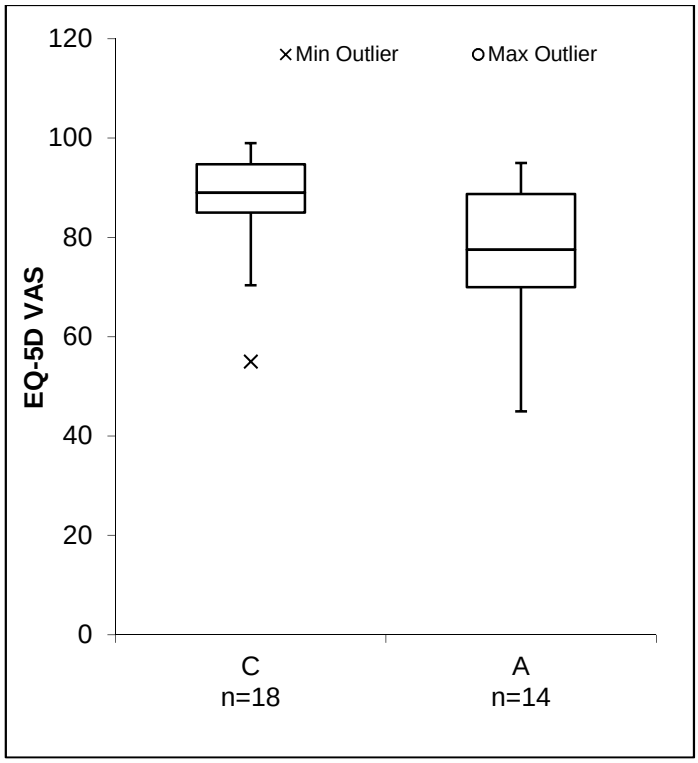

Abbildung 17: EQ-5D VAS, Prozentwert, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. EQ-5D VAS=Fragebogen zur Lebensqualität der EuroQoL-Gruppe, visuelle Analogskala, C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, n=Anzahl, Min Outlier=Ausreißer im Bereich des Minimum, Max Outlier=Ausreißer im Bereich des Maximum

In Hinblick auf Fatigue, die mittels **FSS** gemessen wurde, lagen die Avonex®-Patienten mit einem Mittelwert (± SD) von 3,8 (± 2,1) knapp unter dem Cut-off-Wert für das Vorliegen eines Fatigue-Syndroms. Im Vergleich dazu ergab sich für die Copaxone®-Gruppe ein Wert von 3,0 (± 1,4). Der Gruppenunterschied blieb statistisch insignifikant.

3.1.4.3 Neuropsychologische Parameter

Exekutive Funktionen

Im **RWT**, mit dessen Hilfe die verbale Fluency getestet wurde, schnitten die Copaxone®-Patienten in den formallexikalischen Kategorien und der einfachen semantischen Modalität besser ab, als die Avonex®-Gruppe. Letztere erzielten jedoch im semantischen Kategorienwechsel ein besseres Ergebnis. Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten keine statistische Signifikanz.

Tabelle 24 gibt einen Überblick über die Testergebnisse zur Untersuchung der Exekutiven Funktionen.

Tabelle 24: Domäne Exekutive Funktionen, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, RWT-FLW=Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) Formallexikalische Flüssigkeit (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).

	C **MW (SD)**	**A** **MW (SD)**	**p**
RWT-FLW	45,8 (31,8)	31,4 (30,4)	n.s.
RWT-FLKW	43,2 (33,8)	41,6 (30,8)	n.s.
RWT-SW	44,5 (27,2)	37,1 (33,9)	n.s.
RWT-SKW	31,6 (21,8)	39,5 (26,5)	n.s.
RFFT-tud	73,8 (25,2)	61,9 (32,0)	n.s.
RFFT-er	42,0 (27,6)	54,9 (26,3)	n.s.
FWIT-FWL	58,9 (7,9)	53,9 (7,9)	n.s.
FWIT-FSB	59,6 (9,3)	54,9 (7,1)	n.s.
FWIT-INT	61,3 (8,0)	57,5 (8,3)	n.s.

Bei der non-verbalen Flüssigkeit, gemessen mittels **RFFT**, konnten die Patienten unter Copaxone®-Therapie mehr einzigartige Figuren zeichnen als die Avonex®-Gruppe, kamen dabei jedoch auch auf eine höhere Fehlerrate. Auch hier, im Bereich der non-verbalen Fluency, erwiesen sich die Gruppenunterschiede als statistisch nicht signifikant.

Im Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop **(FWIT)**, schnitten die Copaxone®-Patienten in allen drei Subtests etwas besser ab als die Avonex®-Gruppe. Diese Unterschiede waren statistisch ebenfalls insignifikant.

Arbeitsgedächtnis

In den Gedächtnisspannen des **WMS-R**, mit deren Hilfe die Kurzzeitgedächtnisleistung untersucht wurde, erreichten die Copaxone®-Gruppe sowohl im Untertest „Zahlenspanne rückwärts“ als auch bei der „Blockspanne rückwärts“ bessere Ergebnisse als die Avonex®-Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich als statistisch nicht signifikant.
Die Ergebnisse aus dem Bereich Arbeitsgedächtnis sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Domäne Arbeitsgedächtnis, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, WMS-R-ZS=Wechsler-Memory-Scale revised (WMS-R) Subtest Zahlenspanne rückwärts, WMS-R-BS=WMS-R Subtest Blockpanne rückwärts, TAP-AG 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Arbeitsgedächtnis (AG) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-AG 2= Anzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-AG 3=Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang).

	C **MW (SD)**	**A** **MW (SD)**	**p**
WMS-R-ZS	72,6 (26,4)	64,3 (31,6)	n.s.
WMS-R-BS	69,7 (23,7)	53,0 (39,2)	n.s.
TAP-AG 1	47,8 (29,8)	59,2 (24,3)	n.s.
TAP-AG 2	55,1 (27,5)	52,5 (29,0)	n.s.
TAP-AG 3	51,8 (28,0)	46,9 (28,9)	n.s.

Beim Subtest „Arbeitsgedächtnis“ der TAP **(TAP-AG)**, zeigten die Patienten unter Avonex®-Therapie eine raschere Reaktion auf den Zielreiz. Sie machten dabei jedoch mehr Fehlaer und kamen auf eine höhere Anzahl an Auslassern als die Copaxone®-Patienten. Sämtliche Gruppenunterschiede blieben ohne statistische Signifikanz.

Lernen und Gedächtnis

In der visuellen Gedächtnisleistung, die mittels **CFR** untersucht wurde, erreichten die Patienten unter Copaxone®-Therapie in allen drei Modalitäten bessere Werte als die Avonex®-Gruppe.

Tabelle 26 fasst die Ergebnisse der Tests aus dem Bereich Lernen und Gedächtnis zusammen.

Tabelle 26: Domäne Lernen und Gedächtnis, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, CFR-copy=Complexe Figure Rey (CFR) unmittelbare Reproduktion (Punkte), CFR-1'd=Reproduktion nach einer Minute Verzögerung (Punkte), CFR-3'd=Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung (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 Minuten (Prozentrang), VLMT 6=Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Prozentrang), VLMT 7=Wiedererkennungsleistung (Prozentrang).

	C **MW (SD)**	**A** **MW (SD)**	**p**
CFR-copy	30,5 (2,4)	29,7 (2,7)	n.s.
CFR-1'd	23,8 (3,1)	19,8 (5,7)	(0,08)
CFR-30'd	23,4 (2,8)	19,4 (5,6)	**<0,05**
VLMT 1	50,6 (31,3)	69,0 (23,2)	(0,09)
VLMT 2	50,8 (24,4)	49,0 (26,7)	n.s.
VLMT 3	61,9 (34,9)	63,4 (32,7)	n.s.
VLMT 4	55,5 (27,9)	53,4 (32,5)	n.s.
VLMT 5	49,9 (31,0)	52,2 (32,4)	n.s.
VLMT 6	48,1 (31,3)	52,5 (32,7)	n.s.
VLMT 7	47,9 (24,2)	53,7 (23,6)	n.s.

Der Gruppenunterschied im Bereich der unmittelbaren Kopierleistung des CFR war dabei unauffällig. Jedoch erwies sich der Unterschied bei der CFR-

Reproduktionsleistung nach 30 Minuten Verzögerung als statistisch signifikant (p<0,05). Siehe auch Abbildung 18. Für die CFR-Reproduktionsleistungen nach einer Minute Verzögerung fand sich noch ein statistischer Trend (p=0,08).

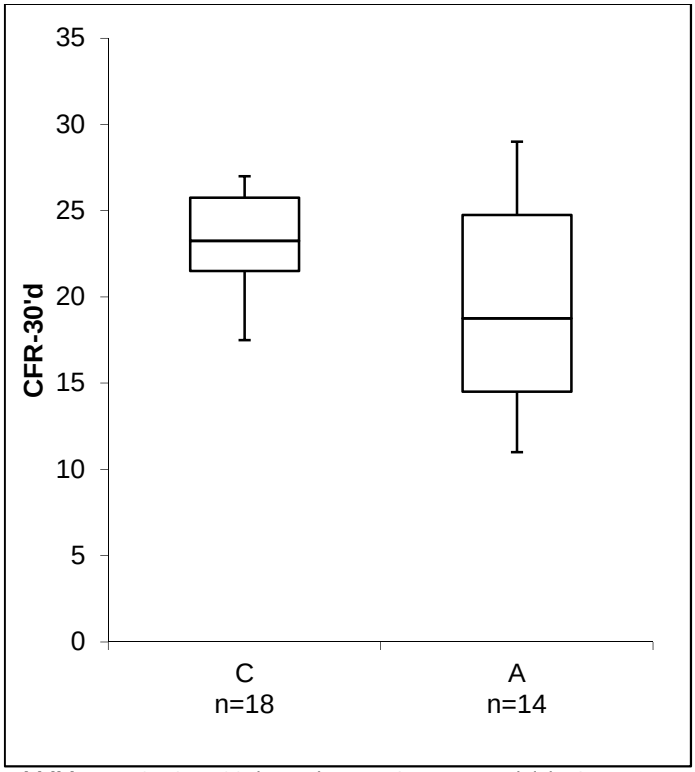

Abbildung 18: CFR-30'd, Punktwert, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. CFR-30'd=Complexe Figure Rey Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung, C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, n=Anzahl

Im Bereich des verbalen Gedächtnisses, gemessen mit Hilfe des **VLMT**, konnten die Avonex®-Patienten nach dem 1. Durchgang, in der Summe der Durchgänge eins bis fünf sowie in der Abrufleistung nach 30 Minuten mehr Wörter erinnern als die Copaxone®-Gruppe. Außerdem vergaßen sie im Laufe der Verzögerung weniger Worte und zeigten eine bessere Wiedererkennenleistung. Für den Gruppenunterschied in der Erinnerungsleistung nach Durchgang eins zeigte sich statistisch ein Trend (p=0,09) zugunsten der Avonex-Gruppe, die anderen Unterschiede waren statistisch unauffällig. Die Copaxone®-Patienten wiederum konnten sich nach dem 5. Durchgang an mehr Wörter erinnern und vergaßen im Rahmen des Interferenzversuches weniger Worte als die Patienten unter Avonex®-Therapie. Die gemessenen Gruppenunterschiede erwiesen sich ebenfalls als statistisch nicht signifikant.

Aufmerksamkeit

Im **PASAT**, mit dessen Hilfe die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit untersucht wurde, konnte die Copaxone®-Gruppe mehr Aufgaben korrakt lösen als die Avonex®-Patienten. Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstests sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Domäne Aufmerksamkeit, Gruppenvergleich C versus A zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4, 2010/2011) der Multicenterstudie. C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant, PASAT=Paced auditory serial addition test (Anzahl der Richtigen), TAP-AL 1=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Subtest Alertness (AL) ohne Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 2=TAP-AL mit Warnton (Prozentrang des Rohwertes), TAP-AL 3=TAP-AL Kennwert der phasischen Alertness (Prozentrang), TAP-GA 1=TAP Subtest geteilte Aufmerksamkeit Gesamtzahl der Auslasser (Prozentrang), TAP-GA 2=TAP-GA Gesamtzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang), TAP-GA 3=TAP-GA Reaktionszeit Quadrate (Prozentrang des Medians), TAP-GA 4=TAP-GA Reaktionszeit Töne (Prozentrang des Medians), TAP-FX 1=TAP Subtest Flexibilität (FX) Reaktionszeit (Prozentrang des Medians), TAP-FX 2=TAP-FX Anzahl der Fehlreaktionen (Prozentrang).

	C **MW (SD)**	**A** **MW (SD)**	**p**
PASAT	53,0 (7,6)	49,3 (10,0)	n.s.
TAP-AL 1	44,9 (26,1)	47,2 (25,9)	n.s.
TAP-AL 2	31,1 (24,1)	35,8 (26,2)	n.s.
TAP-AL 3	25,1 (18,2)	30,5 (23,3)	n.s.
TAP-GA 1	57,9 (22,7)	50,8 (27,3)	n.s.
TAP-GA 2	50,1 (30,1)	41,9 (27,9)	n.s.
TAP-GA 3	56,6 (33,5)	53,9 (27,4)	n.s.
TAP-GA 4	42,5 (26,8)	32,1 (24,5)	n.s.
TAP-FX 1	71,4 (23,0)	69,1 (27,9)	n.s.
TAP-FX 2	76,3 (15,1)	71,7 (24,8)	n.s.

Beim Subtest „Alertness“ der TAP **(TAP-AL)**, reagierte die Gruppe der Avonex®-Patienten schneller auf den Zielreiz mit und ohne Warnton und erreichte einen

besseren Kennwert der phasischen Alertness als die Copaxone®-Gruppe. Die Gruppenunterschiede aller drei Bedingungen waren jedoch statistisch insignifikant. Die Copaxone®-Patienten schnitten bei der geteilten Aufmerksamkeit **(TAP-GA)** durchgehend besser ab: sie reagierten schneller auf die Zielreize Quadrate und Töne, machten dabei weniger Fehler und kamen auf eine geringere Anzahl an Auslassern als die Gruppe unter Avonex®-Therapie. Keiner der Gruppenunterschiede erwies sich dabei jedoch als statistisch signifikant.
Beim Test zur Untersuchung des Aufmerksamkeitsshifts **(TAP-FX)** reagierten die Copaxone®-Patienten schneller auf die Zielreize und machten dabei weniger Fehler als die Avonex®-Gruppe. Die Gruppenunterschiede beider Bedingungen zeigten jedoch keine statistische Signifikanz.

3.2 Ergebnisse der Longitudinalanalyse (U1-U4)

3.2.1 Entwicklung klinischer Parameter

Insgesamt zeigte sich die Erkrankungsschwere, gemessen am EDSS, bei allen Untergruppen über die Zeit relativ stabil. Diese Entwicklung spiegelte sich auch in den im Methodenteil dargestellten jährlichen Schubraten wieder, die im Zeitverlauf deutlich sanken (siehe Tabelle 1 und 3).
Die Erkrankungsschwere zeigte bei den Patienten unter Copaxone®-Therapie zu den ersten drei Untersuchungszeitpunkten nur geringe Schwankungen, mit einer minimalen Verschlechterung von U1-U3. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4) zeigten die verbliebenen Patienten dieser Gruppe jedoch wieder einen besseren Wert.
Tabelle 28 zeigt die Entwicklung der Erkrankungsschwere der Subgruppen der RRMS-Patienten über die Zeit.

Tabelle 28: Entwicklung der Erkrankungsschwere innerhalb der Multiple Sklerose-Patientensubgruppen im Laufe der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=unbehandelte Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher, EDSS=Expanded Disability Status Scale, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	C	A	U	S
EDSS U1 MW (SD)	1,9 (1,0)	1,7 (1,4)	1,7 (0,9)	-
EDSS U2 MW (SD)	1,7 (1,4)	1,7 (1,4)	2,0 (0,9)	-
EDSS U3 MW (SD)	2,0 (1,6)	2,0 (1,5)	2,5 (1,0)	-
EDSS U4 MW (SD)	1,2 (1,2)	2,0 (1,6)	1,3 (0,9)	1,9 (1,2)

Nach anfänglicher Konstanz der Erkrankungsschwere über die ersten 12 Monate nach Studieneinschluss, konnte für die Avonex®-Patienten im Verlauf nach 24 Monaten eine geringe Zunahme der Erkrankungsschwere beobachtet werden, die bis zur Abschlussuntersuchung stabil blieb.

Die Gruppe der unbehandelten Patienten zeigte über die ersten zwei Jahren der Studie eine Zunahme der Erkrankungsschwere. Für die Patienten, die nach sechs Jahren immer noch ohne Medikation auskamen, ergab sich jedoch zum Zeitpunkt U4 im Mittel wieder ein niedrigerer EDSS-Wert.

Die Therapieswitcher zeigten zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung nach den Avonex®-Patienten den zweithöchsten EDSS-Wert.

3.2.2 Entwicklung der behavioralen Parameter

3.2.2.1 Entwicklung der Fatigue

Hinsichtlich der Fatigue, gemessen mit Hilfe des FSS, erreichten die Copaxone®-Patienten zu den ersten drei Untersuchungszeitpunkten fast gleichbleibende Werte um den Cut-off Wert für ein Fatigue-Syndrom von vier Punkten. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung lag der Gruppenwert jedoch wieder deutlich unter diesem Grenzwert.

Bei der Avonex®-Gruppe zeigte der FSS im Verlauf von U1-U3 zunächst eine leichte Verschlechterung, wobei die Werte immer oberhalb des Grenzwertes für das Vorliegen eines Fatigue-Syndromes lagen. Von U3-U4 war auch hier der

Gruppenwert wieder rückläufig und lag zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung unter dem Cut-off Wert von vier Punkten.
Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Langzeitentwicklung im Bereich Fatigue.

Tabelle 29: Entwicklung des FSS innerhalb der vier Multiple Sklerose Patientensubgruppen und der Kontrollgruppe im Laufe der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=unbehandelte Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher K=Kontrollgruppe, FSS=Fatigue Severity Scale, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	C	A	U	S	K
FSS U1 MW (SD)	3,9 (1,7)	4,2 (1,7)	3,8 (1,8)	-	3,2 (1,4)
FSS U2 MW (SD)	3,9 (1,6)	4,4 (1,8)	4,3 (1,6)	-	2,5 (1,1)
FSS U3 MW (SD)	4,0 (2,1)	4,5 (1,7)	3,9 (1,6)	-	2,3 (1,1)
FSS U4 MW (SD)	3,0 (1,4)	3,8 (2,1)	3,2 (1,7)	4,1 (1,5)	2,2 (1,0)

Für die Gruppe der unbehandelten Patienten fand sich im Verlauf von U1-U2 zunächst eine Verschlechterung des FSS-Wertes, wobei der zunächst noch unauffällige Wert nach 12 Monaten die Grenze für das Vorliegen eines Fatigue-Syndroms überschritt. Im weiteren Verlauf der Studie verbesserte sich der Gruppenwert jedoch wieder.
Die Therapieswitcher zeigten zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung den höchsten FSS-Gruppenwert und lagen dabei etwas oberhalb des Cut-off Wertes für ein Fatigue-Syndrom.
Bei der Kontrollgruppe lag der FSS-Wert zu allen Untersuchungszeitpunkten erwartungsgemäß deutlich unterhalb der Fatigue-Grenze und zeigte darüber hinaus sogar eine weitere Reduktion über die Zeit.

3.2.2.2 Entwicklung der Depressivität

Keine der Untergruppen erreichte im Studienverlauf einen BDI-Mittelwert, der über dem Grenzwert für eine klinisch manifesten Depression von 18 lag.
Im Bereich Depressivität, gemessen mittels BDI, zeigten die Copaxone®-Patienten bei der Baselineuntersuchung den zweithöchsten Gruppenwert. Nach Schwankungen im Verlauf über U2 und U3 wurde zum Zeitpunkt U4 der niedrigste

Wert ermittelt. Sämtliche BDI-Werte lagen dabei unterhalb des Grenzwertes für eine klinisch manifeste Depression.

Tabelle 30 zeigt den Verlauf des BDI der einzelnen Untergruppen.

Tabelle 30: Entwicklung des BDI innerhalb der vier Multiple Sklerose Patientensubrgruppen und der Kontrollgruppe im Laufe der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=unbehandelte Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher, K=Kontrollgruppe, BDI=Beck Depressionsinventar, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	C	A	U	S	K
BDI U1 MW (SD)	8,2 (5,8)	9,3 (7,1)	8,2 (7,0)	-	5,3 (6,6)
BDI U2 MW (SD)	6,7 (6,6)	10,2 (8,3)	9,1 (8,5)	-	3,9 (5,3)
BDI U3 MW (SD)	7,3 (7,3)	11,5 (9,4)	7,5 (7,1)	-	3,2 (4,0)
BDI U4 MW (SD)	5,1 (4,3)	11,9 (9,0)	5,6 (4,3)	8,0 (6,2)	5,5 (5,1)

Die Avonex®-Gruppe wies bereits zu Studienbeginn den höchsten BDI-Mittelwert aller Untergruppen auf. Im Verlauf der Studie stieg der BDI-Wert kontinuierlich an. Ab dem Zeitpunkt U3 lagen die Avonex®-Patienten knapp über dem Grenzwert für eine leichte Depression von 11. Im Gruppenvergleich der therapietreuen Patienten zeigten die Avonex®-Gruppe dabei zu den Untersuchungszeitpunkten nach 12, 24 und 72 Monaten signifikant höhere BDI-Mittelwerte als die Copaxone®-Patienten ($p<0,05$). Siehe auch Abbildung 19.

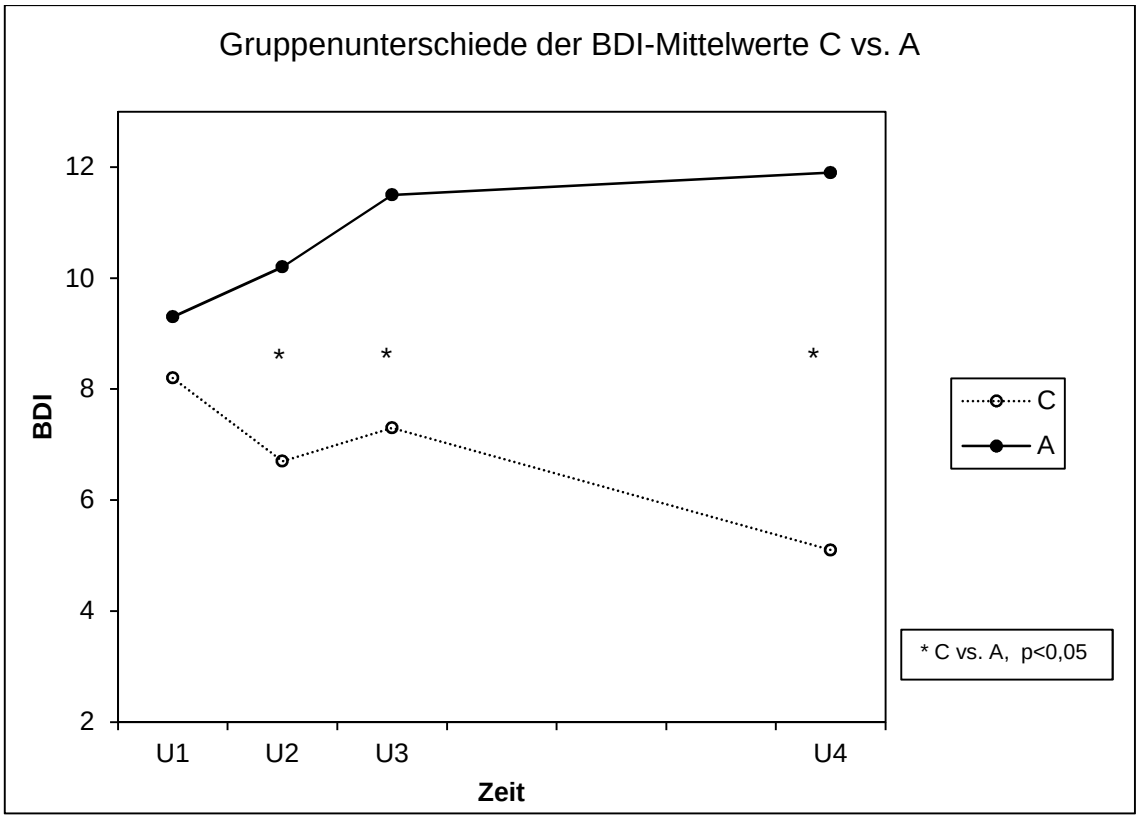

Abbildung 19: Gruppenunterschiede der BDI-Mittelwerte C versus A im Laufe der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). BDI=Beck Depressions Inventar, C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie. U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, vs.=versus, p=Signifikanzniveau

Bei den Patienten ohne Medikation nahm der BDI-Wert von U1 bis U2 zunächst zu, fiel im weiteren Verlauf bis zur Abschlussuntersuchung jedoch wieder ab. Der Grenzwert für leichte Depression von 11 Punkten wurde zu keinem Untersuchungszeitpunkt überschritten.

Die Gruppe der Therapieswitcher wies zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung den zweithöchsten BDI-Wert auf, lag jedoch noch unter dem Cut-off für leichte Depressivität von 11 Punkten.

Innerhalb der Kontrollgruppe war der BDI-Wert stets unauffällig. Nach einer anfänglichen Verminderung des BDI über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte kam es schließlich wieder zu einem Anstieg des Gruppenwertes bei der Abschlussuntersuchung, der etwas höher lag als bei der Einschlussuntersuchung.

3.2.3 Entwicklung des Globalmaßes der Kognition (CII_{glob})

Bei Betrachtung der Entwicklung des globalen CII zeigte die Gesamtgruppe der Patienten (CAUS) schon zu Beginn (U1) und über die drei folgenden Untersuchungszeitpunkte (U2-U4) hinweg deutlich höhere Werte als die Kontrollgruppe (K). Über die gesamte Beobachtungszeit hinweg verschlechterte sich der globale CII der Patientengruppe um 2,4 Punkte. Dies entspricht einer prozentualen Verschlechterung von 47%. Während sich der CII_{glob} innerhalb der ersten 12 Monate (U1-U2) zunächst deutlich verschlechterte, zeigte er zum Zeitpunkt U3 sogar eine vorübergehende leichte Verbesserung der kognitiven Leistung an. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung (U4) fand sich für die Gesamtgruppe der RRMS-Patienten jedoch wieder ein Abfall der kognitiven Entwicklung.
Tabelle 31 stellt die zeitliche Entwicklung des globalen CII der Gesamtgruppe der RRMS-Patienten (CAUS) und der gesunden Kontrollpersonen (K) gegenüber.

Tabelle 28: CII global, Gruppenvergleich CAUS versus K im Laufe der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, CII_{glob}=Cognitive impairment index global, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	CAUS	**K**
CII_{glob} U1	5,1	0,6
MW (SD)	(12,1)	(12,8)
CII_{glob} U2	7,0	1,6
MW (SD)	(13,1)	(9,6)
CII_{glob} U3	6,4	1,4
MW (SD)	(13,0)	(10,3)
CII_{glob} U4	7,5	-2,4
MW (SD)	(13,1)	(9,8)

Die Gruppe der gesunden Kontrollen zeigte zu allen Untersuchungszeitpunkten deutlich niedrigere CII_{glob}-Werte, also eine besere kognitive Entwicklung, als die Gesamtgruppe der RRMS-Patienten (CAUS). Im Gesamtverlauf der Studie verbesserte sich der Gruppenwert des CII global der Kontrollen (K) sogar um 3 Punkte. Auf eine anfängliche Verschlechterung der kognitiven Leistung innerhalb des ersten Studienjahres folgte eine kontinuierliche Verbesserung des globalen CII über die folgenden Jahre.

Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zuungunsten der RRMS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden sich dabei zum Zeitpunkt U2 nach 12 Monaten ($p<0,05$) und zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung U4 ($p<0,001$). Siehe auch Abbildung 20.

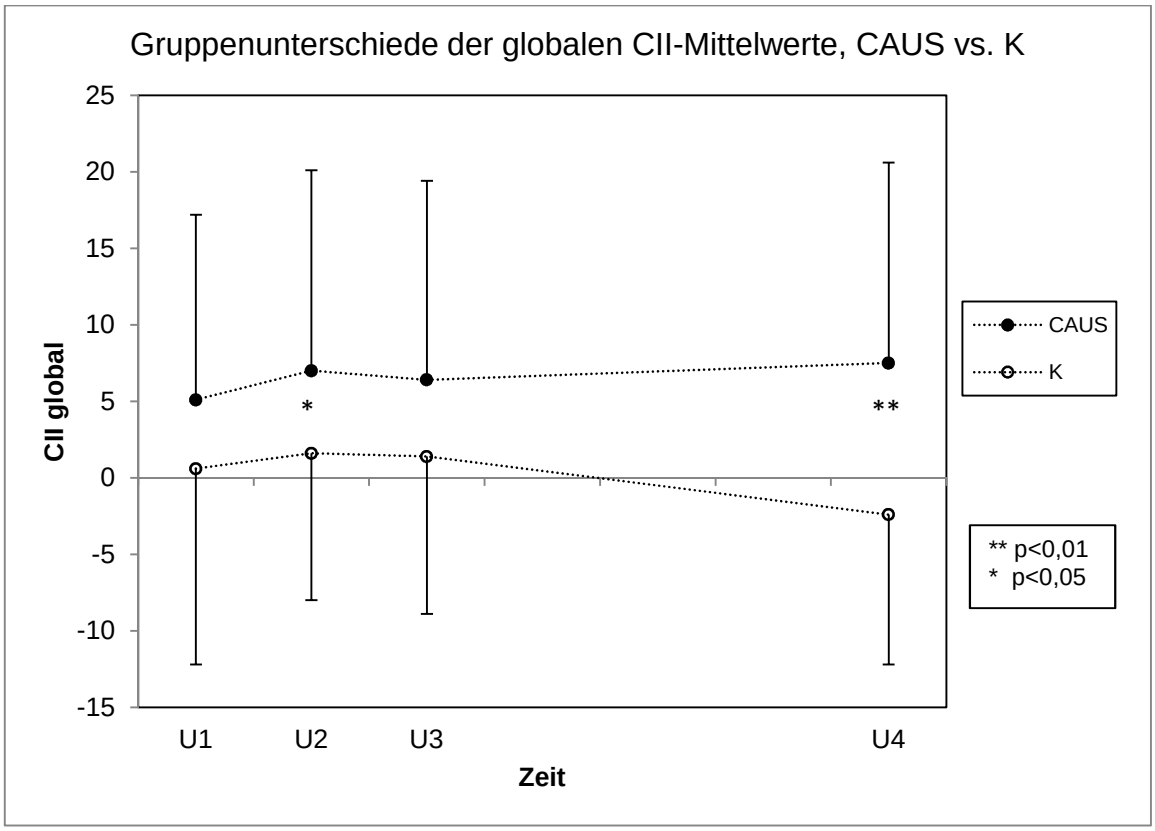

Abbildung 20: Gruppenunterschiede der globalen CII-Mittelwerte, CAUS versus K im Laufe der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). CII=Cognitive Impairment Index, CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, p=Signifikanzniveau.

Eine detaillierte Subgruppenanalyse der Patientenuntergruppen zeigte, dass der globale CII der Patienten unter Copaxone®-Therapie (C) ausgehend von einem Mittelwert (± SD) von 2,8 (± 12,1) Punkten innerhalb der ersten 12 Monate um fast zwei Punkte anstieg, sich also verschlechterte. Im weiteren Verlauf zeigte die Copaxone®-Gruppe jedoch wieder eine Verbesserung. Der CII_{glob}-Wert blieb aber zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung noch geringfügig schlechter als zu Studieneinschluss.

Für die Avonex®-Gruppe fand sich mit 6,0 (± 12,9) Punkten bereits zu Studieneinschluss eine deutliche allgemeine kognitive Einschränkung. Der CII_{glob}-Wert stieg im Verlauf der ersten 12 Monate um weitere 2,3 Punkte an, zeigte zum Zeitpunkt U3 eine vorübergehende leichte Verbesserung und lag bei der

Abschlussuntersuchung mit 9,6 (± 16,6) Punkten deutlich über dem Wert zu Studieneinschluss.

In Tabelle 32 sind die Werte des CII global nach Untergruppen getrennt für alle vier Untersuchungszeitpunkte dargestellt.

Tabelle 32: Entwicklung des CII global der Multiple Sklerose Patientensubgruppen und Kontrollgruppe getrennt, im Laufe der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=Gruppe der unbehandelten Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher, K=Kontrollgruppe, CII_{glob}=Cognitive Impairment Index global, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	C	A	U	S	K
CII_{glob} U1	2,8	6,0	8,5	-	0,6
MW (SD)	(12,1)	(12,9)	(9,1)		(12,8)
CII_{glob} U2	4,7	8,3	9,7	-	1,6
MW (SD)	(10,3)	(15,5)	(12,3)		(9,6)
CII_{glob} U3	4,0	7,1	10,8	-	1,4
MW (SD)	(9,4)	(15,3)	(14,5)		(10,3)
CII_{glob} U4	3,1	9,6	9,9	10,7	-2,4
MW (SD)	(9,3)	(16,6)	(11,6)	(14,5)	(9,8)

Mit 8,5 (± 9,1) Punkten wies die Gruppe der unbehandelten Patienten bereits zu Studieneinschluss (U1) den höchsten CII_{glob}-Wert auf, was der höchsten kognitiven Einschränkung entsprach. Dieser Ausgangswert verschlechterte sich zunächst innerhalb der ersten 24 Monate deutlich, zeigte zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung jedoch wieder eine Verbesserung. Mit 9,9 (± 11,6) Punkten hatte die unbehandelte Gruppe auch bei Abschluss der Studie (U4) den schlechtesten CII_{glob}-Wert.

Nur die Gruppe der Therapieswitcher wies mit 10,7 (± 14,5) Punkten zu Studienabschluss einen noch höheren CII-Wert auf.

Neben der oben dargestellten absoluten Verschlechterung ließ sich für die Untergruppen der Copaxone®- bzw. Avonex®-Patienten, sowie für die unbehandelten Patienten auch eine jeweilige relative kognitive Verschlechterung des globalen CII (U1-U4) ermitteln. Mit 10,7% lag diese bei den mit Copaxone® behandelten Probanden am niedrigsten. Eine ausgeprägtere relative Verschlechterung fand sich für die unbehandelten Patienten mit 16,5%. Die ausgeprägteste kognitive Verschlechterung zeigten mit 60,0% jedoch die Probanden unter Avonex®-Therapie, allerdings bei einem vergleichsweise hohen

Ausgangswert des CII_{glob}. In Abbildung 21 sind die ermittelten prozentualen Verschlechterungen der globalen Kognition dargestellt.

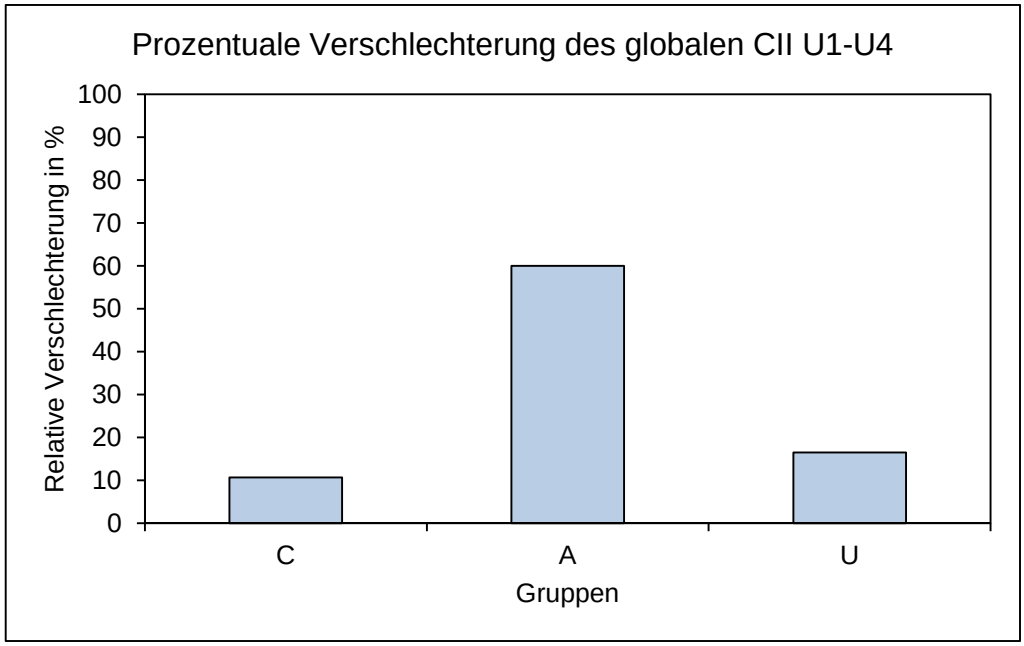

Abbildung 21: Relative Verschlechterung des globalen CII der Copaxone®-, Avonex®- und unbehandelten Multiple sklerose-Patienten im Studienverlauf (U1-U4) der Multicenterstudie von Januar 2004 bis Januar 2011. CII=Cognitive Impairment Index, C=Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Patienten unter Avonex®-Therapie, U=unbehandelte Patienten

Im Folgenden wurden Unterschiede in der Entwicklung des globalen CII über den gesamten Untersuchungszeitraum (U1-U4) hinweg für verschiedene Subgruppenvergleiche analysiert. Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse dieser longitudinalen Analyse.

Tabelle 33: Analyse von Gruppenunterschieden in der Entwicklung des globalen CII über den gesamten Beobachtungszeitraum der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011) hinweg. CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, C=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie, S=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten mit Switch innerhalb der Basistherapie, U=Gruppe der unbehandelten Multiple Sklerose-Patienten, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant.

Gruppenvergleich	Schätzwert	Standardfehler	T-Wert	p
CAUS vs. K	0,09	0,05	2,0	**<0,05**
CA vs. K	0,05	0,05	1,1	n.s.
CA vs. S	-0,06	0,07	-0,9	n.s.
CA vs. U	-0,1	0,06	-1,7	n.s.
C vs. A	0,07	0,05	1,4	n.s.

Beim statistischen Vergleich der Entwicklung der globalen CII-Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg zeigte die Gesamtgruppe der Patienten

(CAUS) gegenüber den gesunden Kontrollen (K) eine signifikante Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit ($p<0,05$).

Im Vergleich der stabil mit Avonex® oder Copaxone® behandelten Patienten mit den gesunden Kontrollen zeigten die therapietreuen Patienten bei durchgehend schlechteren CII_{glob}-Werten und einer Tendenz zur Verschlechterung auf der Zeitachse über den gesamten Studienverlauf hinweg jedoch kein sich statistisch signifikant entwickelndes kognitives Defizit. Siehe auch Abbildung 22.

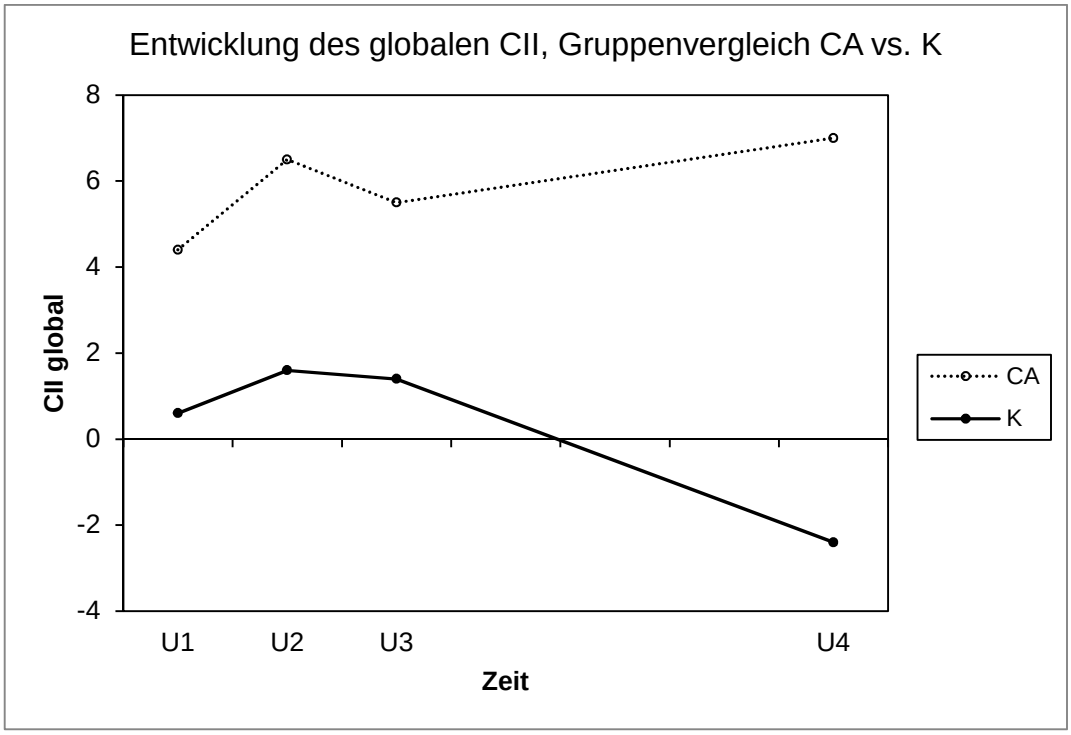

Abbildung 22: Entwicklung der globalen CII-Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011) hinweg, Gruppenvergleich CA vs. K. CII=Cognitive Impairment Index, CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- beziehungsweise Avonex®-Therapie, K=Kontrollgruppe, vs.=versus, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten.

Interessanterweise zeigte sich auch in der Subgruppenanalyse der therapietreuen Patienten (CA) versus der Patienten ohne Behandlung (U) über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg gerechnet kein statistisch signifikanter Unterschied in der kognitiven Leistungsfähigkeit. Siehe auch Abbildung 23. Allerdings waren die unbehandelten Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten kognitiv mehr beeinträchtigt. Die Patienten ohne Medikation verschlechterten sich zunächst im Zeitverlauf U1-U3, konnten dann aber bei U4 eine kognitive Verbesserung erzielen.

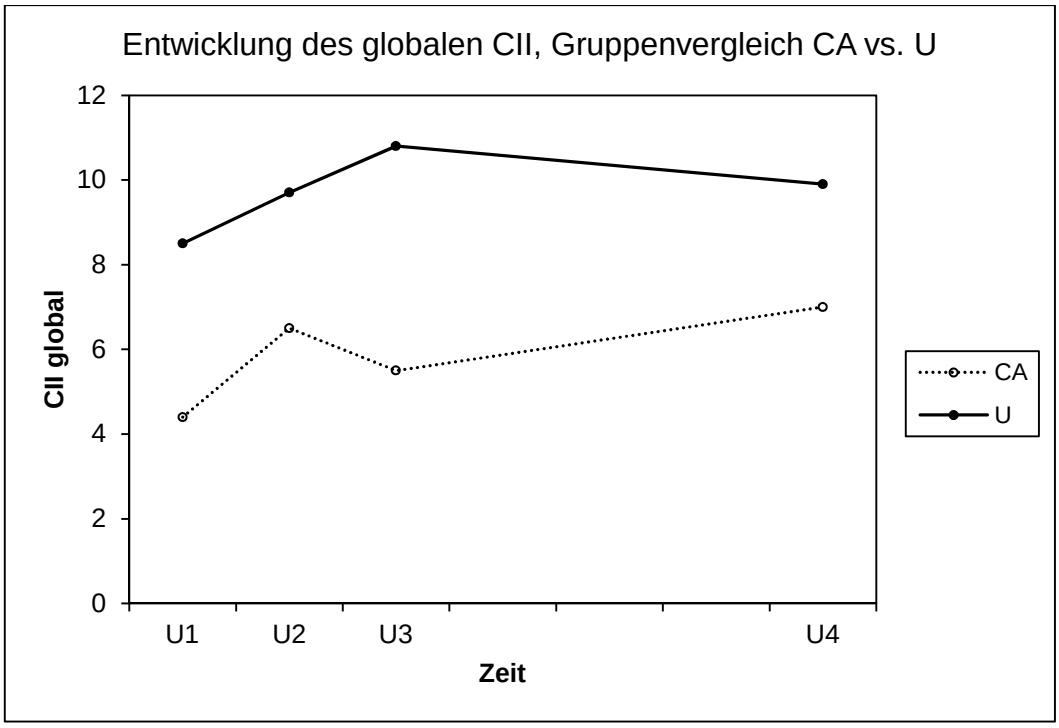

Abbildung 23: Entwicklung der globalen CII-Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011) hinweg, Gruppenvergleich CA vs. U. CII=Cognitive Impairment Index, CA=Gruppe der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®- bieziehungsweise Avonex®-Therapie, U=Gruppe der unbehandelten Multiple Sklerose-Patienten, vs.=versus, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten.

Auch eine weitere Subgruppenanalysen für therapietreue Patienten (CA) versus Switcher (S) sowie Avonex®- (A) versus Copaxone®-Patienten (C) zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg gerechnet keine signifikanten Unterschiede in der globalen Kognition.

3.2.4 Entwicklung des CII-global in Abhängigkeit von Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue

Die statistische Longitudinalanalyse betrachtete die Abhängigkeit der Entwicklung des globalen CII von Gruppe und Zeit unter der Berücksichtigung der potentiellen kovariaten Einflüsse von Depressivität und Fatigue.

Dabei konnte ein statistisch signifikanter Zeiteffekt (p=0,01) gemittelt über alle Gruppen auf die Entwicklung der Kognition nachgewiesen werden. Ein dezidierter Gruppeneffekt im Sinne einer Zeit-Gruppen-Interaktion fand sich jedoch nicht.

Tabelle 34 zeigt die Entwicklung des CII-global in Abhängigkeit von Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue.

Tabelle 34: Entwicklung des CII-global in Abhängigkeit von Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue, über den gesamten Zeitraum der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011) hinweg. BDI=Beck Depressions-Inventar, FSS=Fatigue Severity Scale, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant.

Effekt	**p**
Zeit	**0,01**
Gruppe	n.s.
BDI	(0,6)
FSS	**0,004**

Hinsichtlich der potentiellen kovariaten Einflussfaktoren Depression und Fatigue, zeigte sich die Depressivität, gemessen mittels BDI, gemittelt über alle Gruppen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des globalen CII. Allerdings konnte ein Trend (p=0,6) nachgewiesen werden. Anders verhielt es sich mit dem Faktor Fatigue, der mit Hilfe der Fatigue Severity Scale erfasst wurde. Hier konnte, wieder gemittelt über alle Gruppen, ein statistisch signifikanter Einfluss auf die globale Kognition (p=0,004) nachgewiesen werden.

Bezüglich der Entwicklung des globalen CII in Abhängigkeit von der Zeit zeigte sich für alle vier Untersuchungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Effekt. Für die Untersuchungen nach 12, 24 und 72 Monaten erwies sich dieser Effekt sogar als hochsignifikant (p<0,0001). Tabelle 35 zeigt die Zeiteffekte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 35: Zeiteffekte auf die Entwicklung des CII global zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten der Multicenterstudie (U1, U2, U3 und U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, p=Signifikanzniveau

Mittelwerte der kleinsten Quadrate					
Effekt	**Zeitpunkt**	**Schätzwert**	**Standardfehler**	**T-Wert**	**p**
Zeit	U1	5,0	1,3	3,8	**0,0002**
Zeit	U2	7,1	1,3	5,3	**<0,0001**
Zeit	U3	6,8	1,4	5,0	**<0,0001**
Zeit	U4	7,1	1,4	4,9	**<0,0001**

3.2.5 Entwicklung der domänenspezifischen CII-Werte (CII_{dom})

3.2.5.1 Deskriptive Darstellung der domänenspezifischen CII-Werte der Gesamtgruppe der Patienten (CAUS) und der gesunden Kontrollen

Abgesehen von vereinzelten Parametern im Bereich des Arbeitsgedächtnisses zeigten die gesunden Kontrollen zu allen Untersuchungszeitpunkten niedrigere domänenspezifische CII-Werte und damit eine bessere kognitive Leistung als die RRMS-Patienten.

Tabelle 36 stellt die Entwicklung des domänenspezifischen CII der Gesamtgruppe der Patienten und der gesunden Kontrollen gegenüber.

Tabelle 36: Entwicklung des domänenpezifischen CII im Zeitverlauf der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011), Gruppenvergleich CAUS versus Kontrollen. CAUS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelt + Switcher), K=Kontrollgruppe, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, CII_{dom}=domänenspezifischer Cognitive Impairment Index, $CII_{dom}EF=CII_{dom}$ der exekutiven Funktionen, $CII_{dom}AG=CII_{dom}$ des Arbeitsgedächtnisses, $CII_{dom}LG=CII_{dom}$ von Lernen und Gedächtnis, $CII_{dom}AU=CII_{dom}$ der Aufmerksamkeit, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	CAUS				**K**			
	U1	U2	U3	U4	U1	U2	U3	U4
$CII_{dom}EF$	1,7	3,2	2,5	1,8	-0,6	-0,4	-0,8	-2,2
MW (SD)	(6,2)	(6,6)	(7,0)	(6,4)	(6,4)	(5,8)	(6,2)	(7,2)
$CII_{dom}AG$	0,1	-0,1	0,4	-0,1	-0,1	0,0	0,4	0,1
MW (SD)	(1,8)	(1,9)	(2,0)	(2,0)	(1,7)	(2,0)	(1,5)	(1,4)
$CII_{dom}LG$	2,1	2,9	3,5	4,4	1,0	1,6	1,8	-0,2
MW (SD)	(5,0)	(6,5)	(5,2)	(6,9)	(5,4)	(4,6)	(5,1)	(4,7)
$CII_{dom}AU$	1,1	1,0	0,2	1,4	0,2	0,4	0,1	-0,1
MW (SD)	(3,4)	(3,5)	(3,4)	(3,0)	(3,3)	(3,0)	(3,0)	(2,1)

Hinsichtlich der exekutiven Funktionen zeigten sowohl die RRMS-Patienten (CAUS) als auch die Kontrollen (K) nach den ersten 12 Monaten zunächst eine Verschlechterung, wobei der $CII_{dom}EF$-Anstieg der Patienten ausgeprägter war als jener der Kontrollgruppe. Im weiteren Verlauf der Studie kam es in beiden Gruppen zu einer Verbesserung der exekutiven Funktionen. Während sich die Gesamtgruppe der Patienten im gesamten Studienverlauf (U1-U4) geringfügig verschlechterte, zeigten die gesunden Kontrollen eine ausgeprägte Verbesserung im Bereich der exekutiven Funktionen.

Im Bereich des Arbeitsgedächtnisses wichen die CII_{dom}AG-Werte beider Gruppen zu allen Zeitpunkten nur geringfügig vom Nullwert ab. Während zu Studieneinschluss die Kontrollgruppe eine minimal bessere kognitive Leistung in diesem Bereich aufwies, schnitten die Patienten zu den Zeitpunkten U2 und U4 etwas besser ab. Im Rahmen der Untersuchung nach 24 Monaten wies der CII_{dom}AG der beiden Gruppen keinen Unterschied auf. Die Gruppe der RRMS-Patienten zeigte über die Gesamtzeit der Studie hinweg betrachtet eine minimale Verbesserung, die Kontrollgruppe hingegen eine minimale Verschlechterung der kognitiven Funktion des Arbeitsgedächtnisses.

In Hinblick auf Lernen und Gedächtnis zeigte die Patientengruppe bereits zu Studieneinschluss einen relativ hohen domänenspezifischen CII_{dom}LG-Wert, der ein Leistungsdefizit in diesem Bereich wiederspiegelte und der sich im Verlauf der Studie um mehr als zwei Punkte verschlechterte. Verglichen mit den anderen Funktionssystemen, wiesen die Patienten in diesem Bereich über die Zeit die stärkste kognitive Beeinträchtigung auf. Bei den gesunden Kontrollpersonen (K) fand sich im Verlauf der Untersuchungszeitpunkte U1-U3 zunächst ebenfalls eine Verschlechterung des CII_{dom}LG, die jedoch deutlich geringer ausfiel als bei den Patienten. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung zeigte sich bei Ihnen wieder eine Verbesserung der kognitiven Leistungim Vergleich zum Ausgangswert.

Im Bereich der Aufmerksamkeit verbesserte sich die Gesamtgruppe der Patienten (CAUS) innerhalb der ersten 24 Monate merklich. Im Verlauf von U3 zu U4 verschlechterte sich der CII_{dom}AU-Wert jedoch wieder um mehr als einen Punkt und lag damit nur etwas über dem Ausgangswert zu Studieneinschluss. Für die Kontrollgruppe (K) fand sich innerhalb der ersten 12 Monate eine leichte Verschlechterung des CII_{dom}AU in diesem Bereich. Bis zum Abschluss der Studie verbesserte sich die kognitive Leistung hier jedoch wieder.

Zusammenfassend fanden sich für die RRMS-Patienten Verschlechterungen der kognitiven Leistung über die Zeit vor allem in den Bereichen (1) Lernen und Gedächtnis, (2) exekutive Funktionen und (3) Aufmerksamkeit. Für das Arbeitsgedächtnis zeigte sich sogar eine leichte Verbesserung.

Die gesunden Kontrollen zeigten eine Steigerung der kognitiven Leistung für die exekutiven Funktionen, Lernen und Gedächtnis und Aufmerksamkeit. Eine geringfügige Verschlechterung fand sich im Bereich des Arbeitsgedächtnisses.

3.2.5.2 Deskriptive Darstellung der domänenspezifischen CII-Werte der Patientensubgruppen

Exekutive Funktionen:

Hinsichtlich des domänenspezifischen CII der exekutiven Funktionen zeigte die Gruppe der Copaxone®-Patienten (C) nach einer anfänglichen Verschlechterung innerhalb der ersten 12 Monate im weiteren Verlauf eine Verbesserung.

Bei den Avonex®-Patienten (A) verschlechterte sich der $CII_{dom}EF$-Wert von U1 bis U2 ebenfalls. Trotz einer sich anschließenden Verbesserung im Studienverlauf zeigte die Gruppe insgesamt eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen in diesem Bereich.

Tabelle 37 gibt einen Überblick über die Entwicklung des domänenspezifischen CII der verschiedenen Patientenuntergruppen für die exekutiven Funktionen.

Tabelle 37: Entwicklung des domänenspezifischen CII der exekutiven Funktionen im Verlauf der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011), Vergleich der Multiple Sklerose-Patientensubgruppen. C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=Gruppe der unbehandelten Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher, $CII_{dom}EF$=domänenspezifischer Cognitive Impairment Index der exekutiven Funktionen, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

	C	**A**	**U**	**S**
$CII_{dom}EF$ U1	0,8	2,2	2,9	-
MW (SD)	(6,2)	(6,9)	(4,3)	
$CII_{dom}EF$ U2	2,6	3,6	3,9	-
MW (SD)	(6,3)	(7,7)	(3,5)	
$CII_{dom}EF$ U3	1,2	3,1	4,4	-
MW (SD)	(5,7)	(8,3)	(6,6)	
$CII_{dom}EF$ U4	-0,6	2,9	3,8	2,9
MW (SD)	(5,8)	(8,1)	(3,7)	(6,1)

Die unbehandelten Patienten (U) wiesen zu allen Untersuchungszeitpunkten die schlechtesten $CII_{dom}EF$-Werte auf. Nach einer deutlichen Verschlechterung innerhalb der ersten 24 Monate, kam es im Bereich der exekutiven Funktionen von U3 zu U4 wieder zu einer Verbesserung des domänenspezifischen CII. Insgesamt zeigten die Patienten ohne Medikation jedoch zu Studienabschluss einen schlechteren Wert als bei der Baselineuntersuchung.

Die Gruppe der Therapieswitcher (S) erreichte zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung im Bereich der exekutiven Funktionen einen

domänenspezifischen CII-Mittelwert, der ebenso hoch war wie der Wert der Avonex®-Patienten, aber deutlich unter dem der unbehandelten Patienten lag.

Arbeitsgedächtnis:

Die Gruppe der Copaxone®-Patienten (C) zeigte über die Gesamtdauer der Studie eine leichte Verbesserung der kognitiven Leistung im Bereich Arbeitsgedächtnis. Dabei kam es im Verlauf von U1 zu U2 zunächst zu einer minimalen Verbesserung und im Anschluss daran zum Zeitpunkt U3 zu einer leichten Verschlechterung dieses domäenenspezifischen CII.

Bei der Avonex®-Gruppe (A) zeigten die $CII_{dom}AG$-Werte zum Zeitpunkt U1 und U4 identische Werte. Zwischenzeitlich kam es zu einer minimalen Verbesserung des Wertes nach 12 Monaten (U2) und einer anschließenden Verschlechterung zum Zeitpunkt U3.

In Tabelle 38 ist der Verlauf des domänenspezifischen CII der Patientengruppen für den Bereich Arbeitsgedächtnis dargestellt.

Tabelle 38: Verlauf des domänenspezifischen CII für den Bereich Arbeitsgedächtnis im Verlauf der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011), Vergleich der Multiple Sklerose-Patientensubgruppen. C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=Gruppe der unbehandelten Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher, $CII_{dom}AG$=domänenspezifischer Cognitive Impairment Index des Arbeitsgedächtnisses, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	C	**A**	**U**	**S**
$CII_{dom}AG$ U1	-0,2	0,1	0,7	-
MW (SD)	(1,7)	(1,9)	(1,5)	
$CII_{dom}AG$ U2	-0,3	0,0	0,7	-
MW (SD)	(1,7)	(2,0)	(2,1)	
$CII_{dom}AG$ U3	0,1	0,7	0,7	-
MW (SD)	(2,1)	(1,9)	(1,7)	
$CII_{dom}AG$ U4	-0,4	0,1	-0,4	0,4
MW (SD)	(1,7)	(2,7)	(1,6)	(1,7)

Der domänenspezifische CII_{dom}-Wert im Bereich Arbeitsgedächtnis blieb bei der Gruppe der unbehandelten Patienten über die ersten 24 Monate konstant. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung hin entwickelte sich jedoch eine Verbesserung dieses domänenspezifischen CII um 1,1 Punkte.

Für die Gruppe der Therapieswitcher (S) fand sich zum Zeitpunkt U4 der höchste $CII_{dom}AG$-Wert aller Patienten. Im Bereich Arbeitsgedächtis schnitten die Switcher

damit im Rahmen der Abschlussuntersuchung von allen Patientengruppen am schlechtesten ab.

Lernen und Gedächtnis:

Im domänenspezifischen CII des Bereiches Lernen und Gedächtnis zeigten die Copaxone®-Patienten über die Gesamtzeit der Studie eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Leistung. Dabei kam es innerhalb der ersten 12 Monaten zunächst zu einer leichten Verbesserung des $CII_{dom}LG$-Wertes, der sich jedoch im Verlauf eine kontinuierliche Verschlechterung anschloß.

Die Gruppenverlaufwerte des domänenspezifischen CII für Lernen und Gedächtnis sind in Tabelle 39 abgebildet.

Tabelle 39: Zeitverlauf des domänenspezifischen CII für Lernen und Gedächtnis im Verlauf der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011), Vergleich der Multiple Sklerose-Patientensubgruppen. C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=Gruppe der unbehandelten Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher, $CII_{dom}LG$=domänenspezifischer Cognitive Impairment Index für Lernen und Gedächtnis, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchun nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

	C	**A**	**U**	**S**
$CII_{dom}LG$ U1	1,5	2,4	3,1	-
MW (SD)	(4,4)	(5,3)	(5,7)	
$CII_{dom}LG$ U2	1,3	3,8	4,9	-
MW (SD)	(5,0)	(7,3)	(7,4)	
$CII_{dom}LG$ U3	2,8	3,8	4,4	-
MW (SD)	(3,6)	(6,0)	(6,6)	
$CII_{dom}LG$ U4	3,1	4,6	5,5	5,6
MW (SD)	(6,0)	(7,1)	(7,3)	(8,4)

Die kognitive Leistung der Avonex®-Patienten (A) im Bereich Lernen und Gedächtnis verschlechterte sich im Studienverlauf ebenfalls. Zwischen den Untersuchungen U2 und U3 blieb der $CII_{dom}LG$ stabil.

Auch die unbehandelten Patienten (U) zeigten über die Zeit eine Verschlechterung im Bereich Lernen und Gedächtnis. Lediglich zwischen den Untersuchungszeitpunkten U2 und U3 kam es zu einer vorübergehenden Verbesserung der $CII_{dom}LG$-Mittelwerte.

Den höchsten $CII_{dom}LG$-Mittelwert und damit die größte Beeinträchtigung im Bereich Lernen und Gedächtnis zum Zeitpunkt U4 zeigte die Gruppe der Therapieswitcher (S).

Aufmerksamkeit:

Nach anfänglicher Verschlechterung dieses domänenspezifischen CII innerhalb der ersten 12 Monate, stabilisierte sich die Copaxone®-Gruppe (C) bis zum Zeitpunkt U3 im Bereich der Aufmerksamkeit. Von U3 bis U4 verschlechterte sich hier die kognitive Leistung jedoch wieder um fast einen Punkt. Insgesamt kam es zu einer nur minimalen Verschlechterung des CII_{dom} AU über die Gesamtstudienzeit (U1-U4).

Die Avonex®-Patienten (A) zeigten innerhalb der ersten 24 Monate (U1-U3) eine Verbesserung des CII_{dom}AU-Wertes. Zwischen den Untersuchungszeitpunkten U3 und U4 kam es jedoch zu einer rasanten Verschlechterung des CII_{dom}AU um mehr als zwei Punkte.

Tabelle 40 gibt einen Überblick über den Verlauf der domänenspezifischen CII-Werte für die Aufmerksamkeit.

Tabelle 40: Zeitverlauf des CII der Aufmerksamkeit im Verlauf der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011), Vergleich der Multiple Sklerose-Patientensubgruppen. C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U=Gruppe der unbehandelten Patienten, S=Gruppe der Therapieswitcher, CII_{dom}AU=domänenspezifischer Cognitive Impairment Index der Aufmerksamkeit, U1=Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten, U4=Abschlussuntersuchung nach 72 Monaten, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

	C	**A**	**U**	**S**
CII_{dom}AU U1	0,7	1,3	1,8	-
MW (SD)	(3,4)	(3,3)	(3,5)	
CII_{dom}AU U2	1,2	1,0	0,2	-
MW (SD)	(3,3)	(3,5)	(4,1)	
CII_{dom}AU U3	0,0	-0,4	1,6	-
MW (SD)	(3,0)	(3,6)	(3,9)	
CII_{dom}AU U4	0,9	1,9	1,0	1,8
MW (SD)	(3,1)	(3,9)	(2,0)	(2,2)

Die Gruppe der unbehandelten Patienten (U) zeigte über die Gesamtstudienzeit einen wechselnden Verlauf im Bereich Aufmerksamkeit. Dabei kam es zunächst zu einer Verbesserung des CII_{dom}AU innerhalb der ersten 12 Monate, gefolgt von einer Verschlechterung zum Zeitpunkt U3 und einer anschließenden Verbesserung zu U4.

Für die Therapieswitcher (S) ergab sich zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung ein CII_{dom}AU-Mittelwert, der nur geringfügig besser war als jener der Avonex®-Gruppe.

3.2.6 Entwicklung des CII in Abhängigkeit von Domäne, Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue.

Betrachtet man die Entwicklung des CII nicht nur in Abhängigkeit von Gruppe und Zeit, sondern auch in Abhängigkeit von den neuropsychologischen Domänen, so findet sich weder für den Zeit- noch Gruppeneffekt eine statistische Signifikanz. Es kann jedoch ein signifikanter Domäneneffekt nachgewiesen werden (p=0,002).
Tabelle 41 zeigt die Entwicklung des CII abhängig von Domäne, Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue.

Tabelle 41: Entwicklung des Cognitive Impairment Index in Abhängigkeit von Domänen, Gruppe und Zeit, adjustiert für Depressivität und Fatigue, im Verlauf der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). BDI=Beck Depressions-Inventar, FSS=Fatigue Severity Scale, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant.

Effekt	**p**
Zeit	n.s.
Domäne	**0,002**
Gruppe	n.s.
BDI	(0,08)
FSS	n.s.

Hinsichtlich potentieller kovariater Einflüsse auf die Kognition kann unter Berücksichtigung der Faktoren Domäne, Gruppe und Zeit keine Beeinflussung durch Fatigue, gemessen mittels FSS nachgewiesen werden. Für die Depression, gemessen mittels BDI, findet sich lediglich ein statistischer Trend (p=0,08).

Besonders für die Domäne Lernen und Gedächtnis konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Entwicklung des CII nachgewiesen werden, welcher hochsignifikant (p<0,0001) ausfiel. Hier wird die Möglichkeit einer domänenspezifischen Vulnerabiltät zu diskutieren sein.
Auch die Domäne der exekutiven Funktionen zeigte noch eine statistisch signifikante (p=0,01) Beeinflussung des CII.
Eine differenzierte Betrachtung des Domäneneffektes ist in Tabelle 42 und Tabelle 43 dargestellt.

Tabelle 42: Effekt der Domänen auf die Entwicklung des Cognitive Impairment Index im Verlauf der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011). EF=exekutive Funktionen, AG=Arbeitsgedächtnis, LG=Lernen und Gedächtnis, AU=Aufmerksamkeit, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant.

Domäne	Schätzwert	Standardfehler	T-Wert	p
EF	0,1	0,04	2,5	**0,01**
AG	0,03	0,04	0,7	n.s.
LG	0,2	0,04	5,9	**<0,0001**
AU	0,06	0,04	1,7	n.s.

Keine statistisch signifikante Beeinflussung des CII fand sich dagegen für die Domänen Arbeitsgedächtnis sowie Aufmerksamkeit.

Diese Beobachtungen wurden bestätigt bei Gegenüberstellung der einzelnen Domänen. Hierbei zeigte sich für den Bereich Lernen und Gedächtnis im Vergleich zu allen anderen Domänen eine statistisch signifikant höhere Beeinträchtigung. Dies galt sowohl für den Vergleich mit den exekutiven Funktionen (p=0,02) als auch in der Gegenüberstellung mit den Bereichen Arbeitsgedächtnis (p=0,0002) und Aufmerksamkeit (p=0,003). Für den Vergleich der anderen Domänen untereinander (Exekutive Funktionen vs. Arbeitsgedächtnis, Exekutive Funktionen vs. Aufmerksamkeit sowie Arbeitsgedächtnis vs. Aufmerksamkeit) zeigten die Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Tabelle 43: Gegenüberstellung der Domänen, die im Rahmen der Multicenterstudie (U1-U4, von Januar 2004 bis Januar 2011) untersucht wurden. EF=Exekutive Funktionen, AG=Arbeitsgedächtnis, LG=Lernen und Gedächtnis, AU=Aufmerksamkeit, vs.=versus, p=Signifikanzniveau, n.s.=nicht signifikant.

Domänenvergleich	Schätzwert	Standardfehler	T-Wert	p
EF vs. AG	0,07	0,04	1,5	n.s.
EF vs. LG	-0,1	0,04	-2,3	**0,02**
EF vs. AU	0,03	0,05	0,7	n.s.
AG vs. LG	-0.17	0,04	-3,8	**0,0002**
AG vs. AU	-0,04	0,04	-0,8	n.s.
LG vs. AU	0,13	0,04	3,0	**0,003**

Aus den Tabellen 42 und 43 wird ersichtlich, dass sich kognitive Defizite vorwiegend im Bereich Lernen und Gedächtnis sowie in den exekutiven Funktionen manifestierten. Dabei zeigte sich für den CII der Domäne „Lernen und Gedächtis“ die größte Zunahme im Zeitverlauf.

Anhand der Schätzer aus Tabelle 43 lässt sich für die Domänen folgendes statistisches Vulnerabilitätsranking erstellen: 1. Lernen und Gedächtnis, 2. Exekutive Funktionen, 3. Aufmerksamkeit, 4. Arbeitsgedächtnis.

3.3 Ergebnisse der Drop-out-Analyse

3.3.1 Vergleich der allgemeinen Intelligenzniveaus

Bei der Gesamtgruppe der RRMS-Patienten fand sich im Bereich der kristallinen Intelligenz kein Unterschied zwischen Drop-out- und Non-drop-out-Patienten. Siehe auch Abbildung 24.

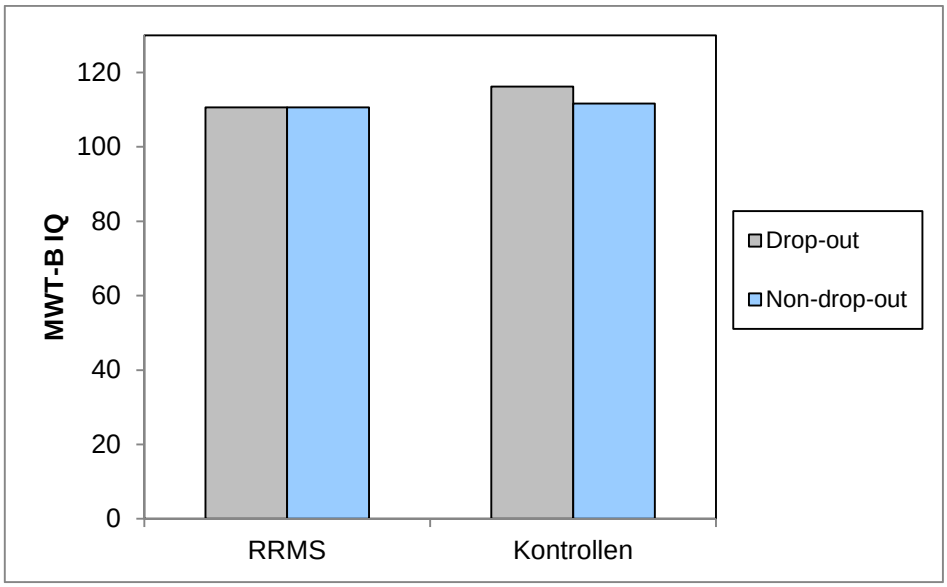

Abbildung 24: MWT-B IQ der Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten und der gesunden Kontrollen zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung (U1, 2004) der Multicenterstudie, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. MWT-B=Mehrfachfahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B, IQ=Intelligenz-Quotient.

Bei den gesunden Kontrollen zeigten die aus der Studie ausgeschiedenen Probanden sogar einen etwas höheren IQ-Wert als die in der Studie verbliebenen Kontrollen. Auch hier lagen die mittels MWT-B ermittelten Werte jedoch nahe beieinander.

Bezogen auf die einzelnen Patientensubgruppen zeigten sich zwischen Drop-outs und in der Studie verbliebenen Probanden ebenfalls nur sehr geringe Unterschiede im kristallinen Intelligenzniveau.
Der geringste Unterschied im IQ-Wert fand sich für die Copaxone®-Patienten, bei denen Drop-outs und Non-Drop-outs fast gleich gut abschnitten. Siehe auch Abbildung 25.

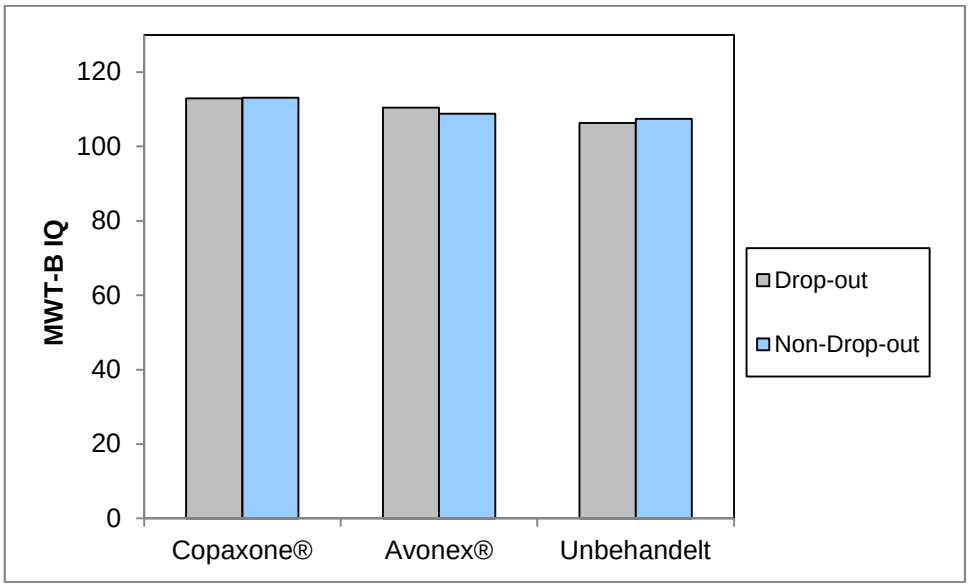

Abbildung 25: MWT-B IQ der Multiple Sklerose-Patientensubgruppen zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung (U1, 2004) der Multicenterstudie, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. MWT-B=Mehrfachfahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B, IQ=Intelligenz-Quotient.

Bei den Avonex®-Patienten zeigten die Drop-outs einen minimal höheren IQ-Wert als die in der Studie verbliebenen Probanden.
Für die Gruppe der unbehandelten Patienten fand sich hingegen bei den Non-drop-outs ein gering höherer IQ-Wert als bei den Drop-out-Probanden.
Relevante Unterschiede waren in allen Subgruppen nicht vorhanden.

3.3.2 Vergleich der Entwicklung des Schweregrads der Erkrankung

In Hinblick auf den Schweregrad der Erkrankung, gemessen mittels EDSS, zeigten die Drop-out-Copaxone®-Patienten im Vergleich zu den in der Studie verbliebenen Probanden zu allen Untersuchungszeitpunkten (U1-U3) erwartungsgemäß höhere Werte. Im Verlauf ergab sich bei den aus der Studie ausgeschiedenen Copaxone®-Patienen ein kontinuierlicher Anstieg der

Erkrankungsschwere. Demgegenüber sank der EDSS-Mittelwert jener Copaxone®-Patienten, die bis zu Abschlussuntersuchung in der Studie verblieben waren in den ersten 12 Monaten ab und blieb dann im Verlauf (U2-U3) stabil. Siehe auch Abbildung 26.

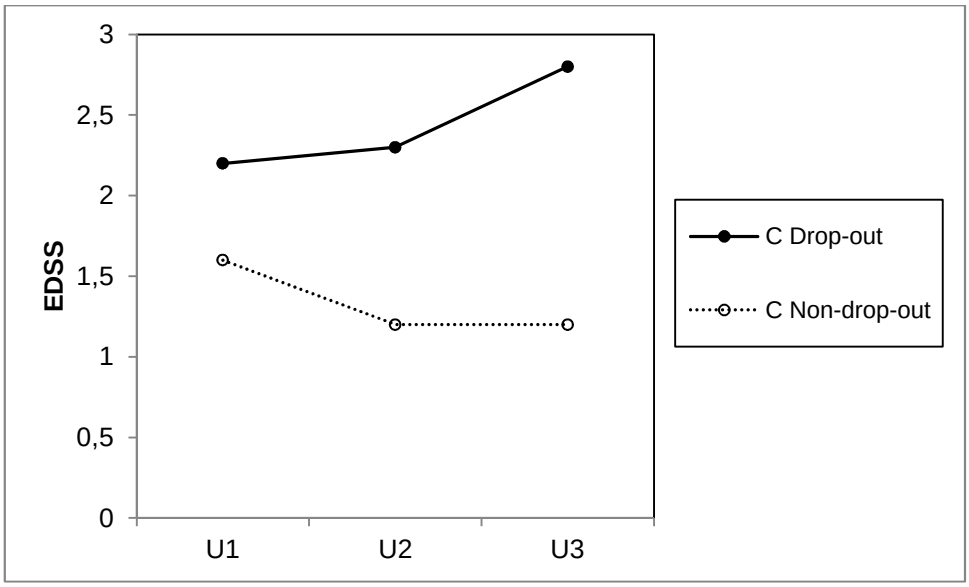

Abbildung 26: Entwicklung der EDSS-Mittelwerte der Multiple Sklerose unter Copaxone®-Therapie über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3, 2004 bis 2007) der Multicenterstudie hinweg, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. C=Patienten unter Copaxone®-Thrapie, EDSS=Expanded disability status scale. U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten

Auch jene Avonex®-Patienten, die aus der Studie ausschieden, zeigten erwartungsgemäß zu allen Untersuchungszeitpunkten höhere EDSS-Werte als die Non-Drop-outs. Während die Erkrankungsschwere der in der Studie verbliebenen Avonex®-Patienten über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3) weitgehend stabil blieb, zeigten die Drop-out-Avonex®-Patienten von U2 zu U3 dabei einen Anstieg des EDSS um einen halben Punkt.

Siehe auch Abbildung 27.

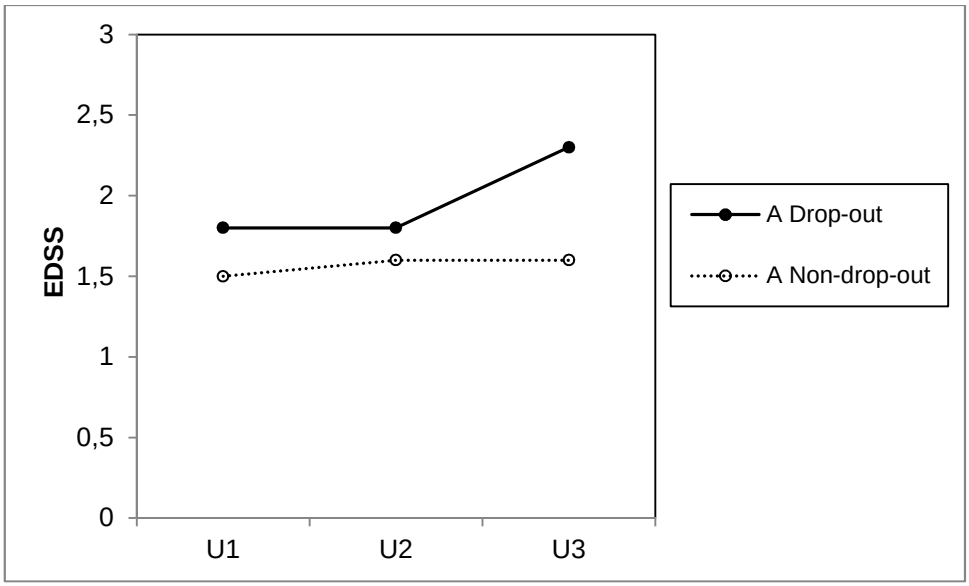

Abbildung 27: Entwicklung der EDSS-Mittelwerte der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3, 2004 bis 2007) der Multicenterstudie hinweg, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. A=Patienten unter Avonex®-Thrapie, EDSS=Expanded disability status scale. U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten

Bei Betrachtung der EDSS-Entwicklung der unbehandelten Drop-out- und Non-Drop-out-Patienten fällt auf, dass beide Kurven sehr nah beeinander liegen. Dabei zeigte sich für die unbehandelten Drop-out-Patienten zu Studienbeginn (U1) ein etwas niedrigerer EDSS-Wert als für die in der Studie verbliebenen Patienten. Siehe auch Abbildung 28.

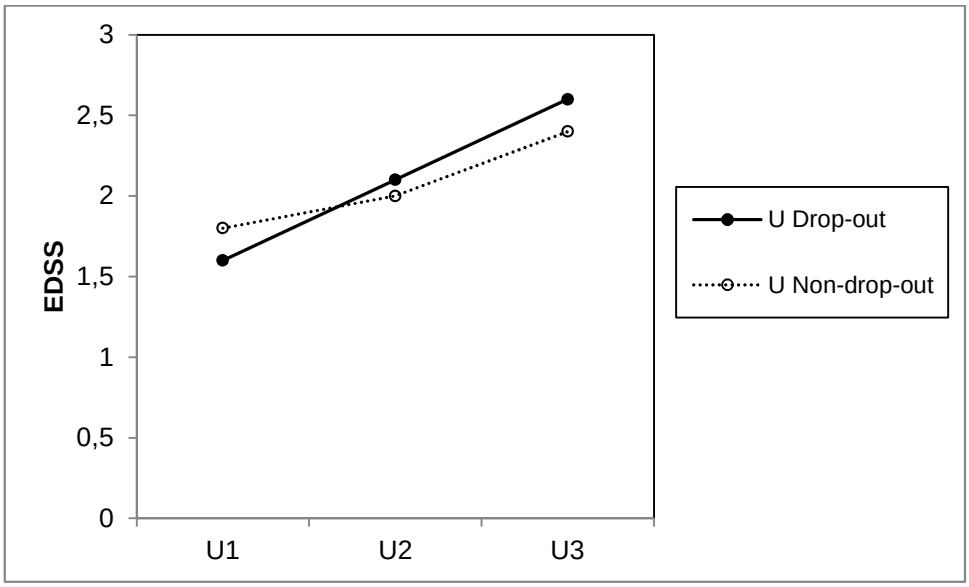

Abbildung 28: Entwicklung der EDSS-Mittelwerte der unbehandelten Multiple Sklerose-Patienten über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3, 2004 bis 2007) der Multicenterstudie hinweg, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. U=Patienten ohne Medikation, EDSS=Expanded disability status scale. U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten

Beide Patientengruppen zeigten im Zeitverlauf einen kontinuierlichen Anstieg des EDSS-Mittelwertes, der bei den Drop-out-Patienten jedoch ausgeprägter war, als bei den in der Studie verbliebenen Patienten.

3.3.3 Vergleich der Entwicklung der Kognition

Zu Studienbeginn (U1) zeigten die in der Studie verbliebenen RRMS-Patienten eine etwas schlechtere kognitive Leistung als die Drop-out-Patienten. Nach einer anfänglichen Verschlechterung über die ersten 12 Monate (U2), verbesserte sich die kognitive Leistung der Non-Drop-out-Patienten wieder und lag zum Zeitpunkt U3 leicht höher als zur Baselinuntersuchung. Jene Patienten, die im Zeitverlauf aus der Studie ausschieden (Drop-outs) zeigten über die ersten 24 Monate eine kontinuierliche Verschlechterung. Insgesamt lagen jedoch die globalen CII-Mittelwerte bei beiden Gruppen zu den ersten drei Untersuchungszeitpunkten (U1-U3) nahe beieinander. Siehe auch Abbildung 29.

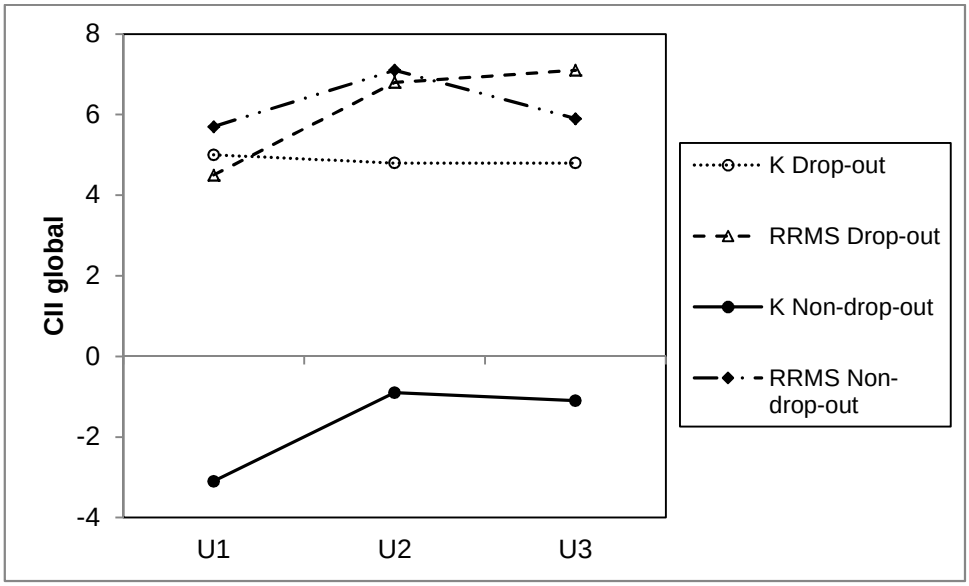

Abbildung 29: Entwicklung der globalen CII-Mittelwerte der Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten und der Kontrollgruppe über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3, 2004 bis 2007) der Multicenterstudie hinweg, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. CII=Cognitive Impairment Index; RRMS=Gesamtgruppe der Multiple Sklerose-Patienten (Copaxone® + Avonex® + Unbehandelte), K=Kontrollgruppe, U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten

Bemerkenswert sind die Kurvenverläufe der Kontrollgruppen. Jene Kontrollen, die aus der Studie ausschieden zeigten zu den ersten drei Untersuchungszeitpunkten (U1-U3) eine deutlich schlechtere kognitive Leistung als die Kontrollpersonen,

welche in der Studie veblieben waren. Hier zeigte sich also eine Positivselektion innerhalb der Kontrollgruppe. Dabei fand sich für die Drop-out-Kontrollen zu Studienbeginn (U1) sogar eine schlechtere kognitive Leistung als bei den Drop-out-RRMS-Patienten. Im Studienverlauf (U1-U3) zeigten die aus der Studie ausgeschiedenen Kontrollen aber eine minimale Verbesserung des globalen CII. Die Non-Drop-out-Kontrollen verschlechterten sich dagegen in Ihrer kognitiven Leistung im Studienverlauf (U1-U3).

Auf Ebene der Patientenuntergruppen zeigten jene Copaxone®-Patienten, die aus der Studie ausschieden, über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3) eine kontinuierliche Verschlechterung ihrer globalen kognitiven Leistung. Dabei schnitten sie jedoch zu den Zeitpunkten U1 und U2 noch besser ab als die in der Studie verbliebenen Copaxone®-Patienten. Letztere zeigten nach einer anfänglichen Verschlechterung des globalen CII von U1 zu U2 zum Zeitpunkt U3 wieder eine kognitive Leistung entsprechend ihrem Ausgangsniveau. Siehe auch Abb. 30.

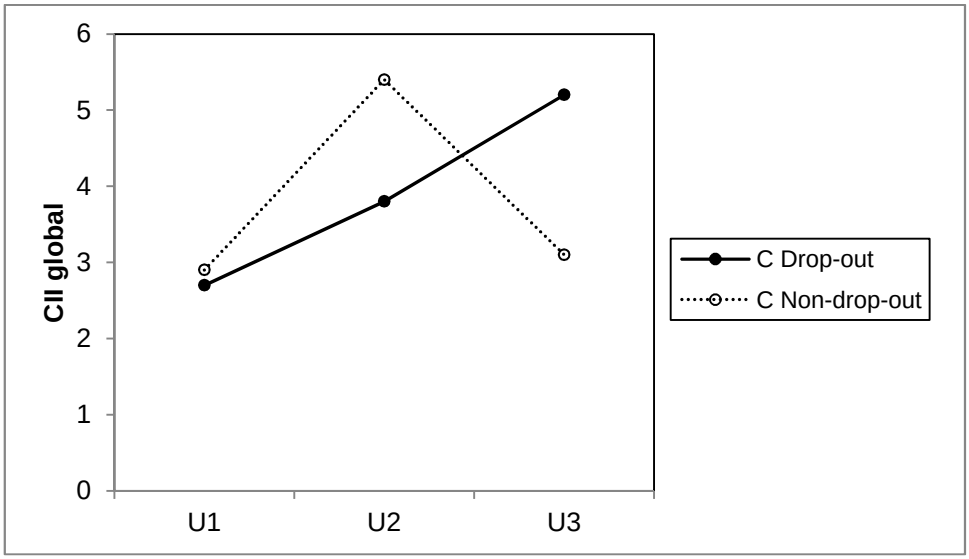

Abbildung 30: Entwicklung der globalen CII-Mittelwerte der Multiple Sklerose-Patienten unter Copaxone®-Therapie über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3, 2004 bis 2007) der Multicenterstudie hinweg, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. CII=Cognitive Impairment Index; C=Gruppe der Patienten unter Copaxone®-Therapie, U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten

Bei den Patienten unter Avonex®-Therapie zeigten die Drop-outs über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3) etwas niedrigere CII-Werte als die in der Studie verbliebenen Avonex®-Patienten. Über die Zeit trat eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Drop-outs auf. Siehe auch Abbildung 31.

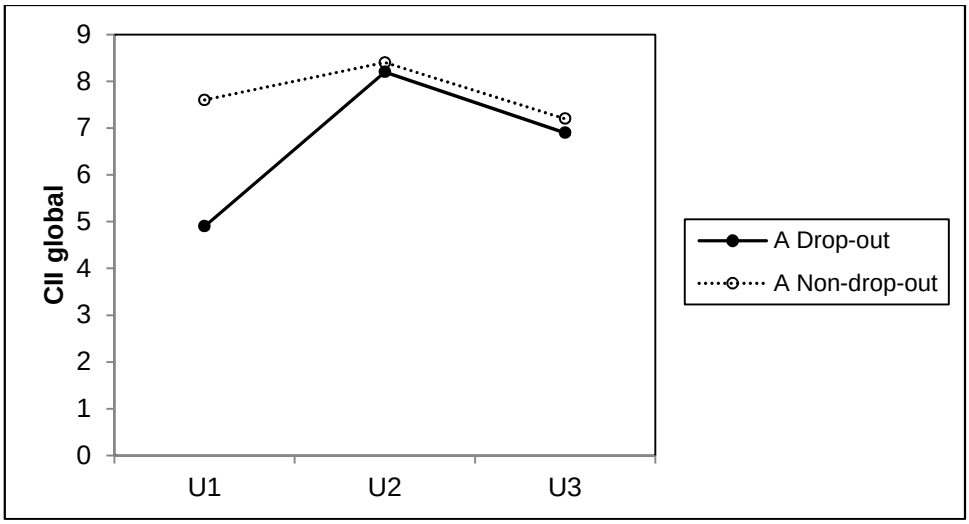

Abbildung 31: Entwicklung der globalen CII-Mittelwerte der Multiple Sklerose-Patienten unter Avonex®-Therapie über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3, 2004 bis 2007) der Multicenterstudie hinweg, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. CII=Cognitive Impairment Index; A=Gruppe der Patienten unter Avonex®-Therapie, U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten

Die Non-Drop-out-Avonex®-Patienten zeigten zunächst (U1-U2) eine Verschlechterung des globalen CII. Im weiteren Verlauf (U2-U3) kam es jedoch wieder zu einer Verbesserung in der globalen kognitiven Leistung. Im gesamten Zeitverlauf bedeutete dies in etwa gleichbleibende Kognitionswerte.

Die unbehandelten Drop-out-Patienten zeigten zu Beginn der Studie eine etwas höhere kognitive Leistung als die unbehandelten Non-drop-outs. Über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3) hinweg ebenfalls eine kontinuierliche Verschlechterung ihrer globalen kognitiven Leistung. Dabei lag der CII-Wert zu Studienbeginn niedriger als der Wert der unbehandelten Non-Drop-outs. Die in der Studie verbliebenen unbehandelten Patienten zeigten im Verlauf der Studie von U1 bis U2 zunächst eine leichte Verbesserung der kognitiven Leistung. Zum Zeitpunkt U3 erreichten die Non-Drop-outs jedoch wieder einen höheren globalen CII-Wert, der nahe dem Ausgangswert zu Studienbeginn lag. Siehe auch Abbildung 32. Insgesamt ergab sich eine leichte Positivselektion der in der Studie vebliebenen unbehandelten Patienten.

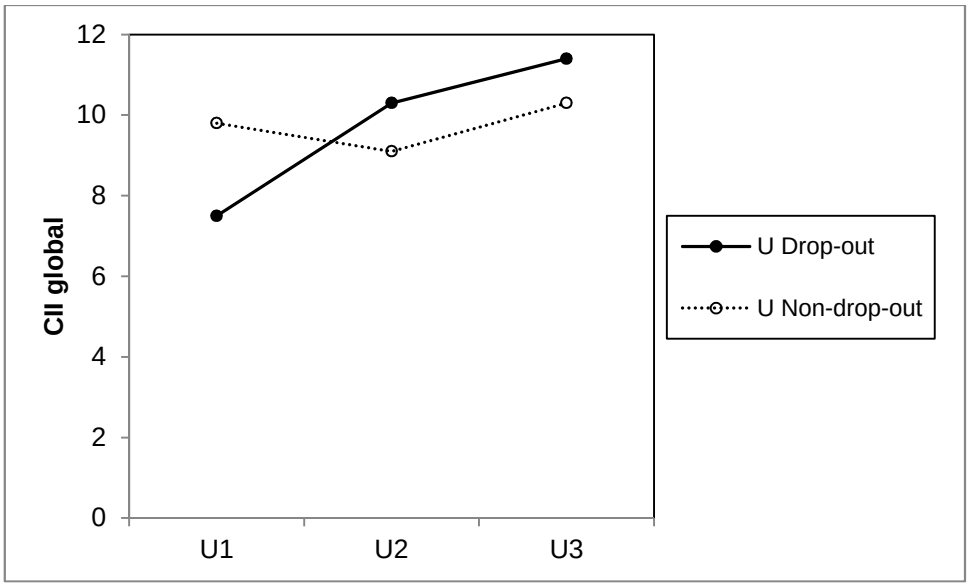

Abbildung 32: Entwicklung der globalen CII-Mittelwerte der unbehandelten Multiple Sklerose-Patienten über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3, 2004 bis 2007) der Multicenterstudie hinweg, Vergleich Drop-out versus Non-drop-out. CII=Cognitive Impairment Index; U=Gruppe der Patienten ohne Medikation, U1=Untersuchung zu Studieneinschluss (Baseline), U2=Untersuchung nach 12 Monaten, U3=Untersuchung nach 24 Monaten

4. Diskussion

Eine der Hauptzielsetzungen der vorliegenden Longitudinalstudie war es zu ermitteln, wie sich das Profil kognitiver Funktionen von RRMS-Patienten, ausgehend von einem frühen Krankheitsstadium darstellt und im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen über die Zeit entwickelt. Die im Rahmen der Studie untersuchten RRMS-Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe bei gleicher Intelligenz von Studienbeginn an ein niedrigeres allgemeines kognitives Leistungsprofil, welches sich im weiteren Krankheitsverlauf noch weiter verschlechterte. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zuungunsten der Patientengruppe fanden sich im Rahmen von Querschnittsanalysen zu den Untersuchungszeitpunkten nach 12 und 72 Monaten. Aber auch über den gesamten Beobachungszeitraum hinweg gerechnet waren die RRMS-Patienten kognitiv schlechter als die gesunden Kontrollen, wobei sich die Unterschiede vergrößerten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es neben der eher diskret ausgeprägten Verschlechterung in der kognitiven Leistung der Patientengruppe auch zu einer deutlichen kognitiven Verbesserung innerhalb der Kontrollgruppe kam. Die beobachteten kognitiven Defizite unserer RRMS-Patienten begründeten sich also auf dem Zusammenwirken einer absoluten und einer relativen Verschlechterung gegenüber den gesunden Probanden.

Die RRMS-Patienten der vorliegenden Studie zeigten kognitive Defizite bereits in einem frühen Erkrankungsstadium. Wie ist dieses Ergebnis einzuordnen?
Kognitive Defizite, die bereits früh im Erkrankungsvelauf auftreten, sind nicht nur bei Patienten mit Multipler Sklerose zu finden. Auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Morbus Huntington oder der Amyotrophen Lateralsklerose können vergleichbare, frühzeitig auftretende Defizite beobachtet werden (Caine et al. 1986, Schreiber et al. 2005). Dabei ist es nochmals wichtig zu betonen, dass kognitive Defizite bei Multipler Sklerose typischerweise einzelne Teilbereiche der Kognition betreffen und sich nur in seltenen Fällen in Form einer Demenz manifestieren (Chiaravalloti und DeLuca 2008).

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, also nach Auftreten des ersten Erkrankungsschubes, können bei einem Teil der MS-Patienten kognitive Beeinträchtigungen gefunden werden (Jønsson et al. 2006, Glanz et al. 2007). Das bedeutet, dass bereits vor der klinischen Manifestation der Erkrankung die Entstehung subklinischer kognitiver Defizite möglich ist. Auch gibt es Hinweise darauf, dass sich insbesondere innerhalb der ersten fünf Erkrankungsjahre kognitive Defizite vermehrt entwickeln (Reuter et al. 2011).

Bezüglich der anatomischen Korrelate kognitiver Defizite konnte speziell für Patienten mit Multipler Sklerose gezeigt werden, dass sowohl Schädigungen im Marklager als auch besonders in der grauen Hirnsubstanz zu der Entwicklung solcher Defizite beitragen (Sanfilipo et al. 2006, Calabrese et al. 2012). Die Zerstörung von Fasersystemen in der weißen Substanz einerseits führt dabei zu interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägten kognitiven Störungen, die sich nach Calabrese und Penner als „multiples Diskonnektionssyndrom“ beschreiben lassen (Calabrese und Penner 2007). Der Begriff des „multiplen Diskonnektionssyndrom“ trägt dabei der pathoanatomischen Entstehung dieser Defizite Rechnung, die in einer Störung komplexer zusammenhängender und interagierender Fasersysteme besteht (Rocca et al. 2012). Eine überproportionale Beeinträchtigung der funktionellen Integrität solcher neuronaler Bahnsysteme ist dabei bereits durch kleinste Entmarkungsherde möglich, sofern diese in strategisch wichtigen Positionen gelegen sind (Audoin et al. 2006). Dies erklärt auch, weshalb selbst Patienten mit nur geringer Läsionslast, bzw. in einem frühen Erkrankungsstadium, Beeinträchtigungen ihrer kognitiven Fähigkeiten zeigen können. Neben den pathologischen Veränderungen im Bereich der weißen Substanz tragen auch Läsionen in der grauen Substanz zu der Entstehung kognitiver Defizite bei. Diese kortikalen Schäden gehen mit einer Atrophie der grauen Substanz einher, wobei es teilweise möglich ist, spezifische kognitive Beeinträchtigungen kortikalen Läsionen zuzuordnen (Calabrese et al. 2011 und 2012, Horakova et al. 2012). Schädigungen der grauen und weißen Substanz tragen letztendlich additiv, jedoch unabhängig voneinander zu der Entstehung kognitiver Defizite bei Multipler Sklerose bei (Papadopoulou et al. 2013).

Die im Rahmen der vorliegenden Studie beobachteten Defizite lassen sich am zutreffendsten als kognitive Teilleistungsschwächen beschreiben. Hier stellt sich natürlich die Frage, in welchen Domänen sich diese Defizite manifestierten.

Auf Ebene der domänenspezifischen kognitiven Teilleistungen erwies sich bei den MS-Patienten der Bereich Lernen und Gedächtnis als besonders vulnerabel. Die Anfälligkeit des Gedächtnisses von RRMS-Patienten gegenüber kognitiven Defiziten wurde bereits in früheren Studien beschrieben (Amato et al. 2001, Prakash et al. 2008). Im Rahmen der Abschlussuntersuchung (U4) zeigte sich dabei vor allem das verbale Gedächtnis betroffen. So erzielten die MS-Patienten im VLMT durchweg schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollen. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede bei den kurzfristigen Wiedergabeleistungen im Rahmen der Lerndurchgänge, wohingegen der verzögerte Abruf lediglich einen statistischen Trend aufwies. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Kognitionsstudien, in denen Defizite in der Wiedergabeleistung von MS-Patienten nachgewiesen werden konnten. Die Hauptproblematik scheint hier in defizitären Lernvorgängen zu liegen, wohingegen der Abruf von Gedächtnisinhalten nicht wesentlich beeinträchtigt zu sein scheint (DeLuca et al. 1994, Brissart et al. 2012, Lafosse et al. 2013). Dabei gibt es Hinweise darauf, dass auf anatomischer Ebene eine Demyelinisierung präfrontaler Fasernetzwerke mit einem Defizit in der Kodierung von verbalen Gedächtnisinhalten assoziiert ist und einen entscheidenden Beitrag zu der Entwicklung kognitiver Defizite im Bereich des verbalen Gedächtnisses leistet (Fink et al. 2010).

Bei der Untersuchung des visuell-räumlichen Gedächtnisses, gemessen mittels CFR, erreichten die MS-Patienten zu Studienabschluss (U4) ebenfalls stets schlechtere Werte als die gesunden Kontrollen. Statistisch signifikant war der Unterschied jedoch nur für die unmittelbare Kopierleistung. Visuell-räumliche Gedächtnisleistungen wurden auch in anderen Langzeitstudien als vulnerabel beschrieben und schienen im Vergleich zum verbalen Gedächtnis sogar häufiger beeinträchtigt zu sein (García et al. 2009, Glanz et al. 2012). Demgegenüber stehen jedoch auch Untersuchungen, in denen sich wiederum das verbale Gedächtnis als anfälliger für kognitive Defizite erwies und im Verlauf bereits lange vor dem non-verbalen Gedächtnis Beeinträchtigungen aufzeigte (Amato et al. 2010). Hier kommt eine Heterogenität kognitiver Defizite bei Multipler Sklerose

zum Ausdruck, welche es erschwert, ein klar definiertes Profil dieser Beeinträchtigungen zu erstellen.

Nach Lernen und Gedächtnis erwiesen sich in unserer Studie auch die exekutiven Funktionen und die mentale Flexibilität als vulnerabel gegenüber kognitiven Defiziten. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung (U4) erzielte die Gesamtgruppe der Patienten in allen Subtests schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede dabei im Bereich der non-verbalen Flüssigkeit, während die verbale Flüssigkeit keine signifikanten Defizite aufzeigte. Die von uns beobachtete Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen deckt sich dabei mit Voruntersuchungen, in denen diese Domäne ebenfalls als anfällig identifiziert wurde (Rao 1995, Schulz et al. 2006). Bemerkenswert ist jedoch die in der vorliegenden Studie gefundene besondere Beeinträchtigung der non-verbalen Fluency bei nicht signifikant gestörter verbaler Flüssigkeit. In vorangegangenen Studien wurde insbesondere die verbale Fluency als sensitives Instrument zur Erfassung kognitiver Defizite bei Multipler Sklerose beschrieben (Beatty 2002, Henry und Beatty 2006).

Auch hier spiegelt sich das bereits angesprochenen Phänomen der Heterogenität kognitiver Defizite bei Multipler Sklerose wieder. Letztendlich spielt die individuelle Last und Lokalisation zerebraler Läsionen eine entscheidende Rolle für das resultierende kognitive Defizit. So spiegelt die verbale Fluency eine linkshemisphärische frontotemporale Funktion wieder, wohingegen die non-verbale Fluency als eine primär rechtshemisphärische frontotemporale Leistung anzusehen ist.

Bemerkenswert waren unsere Ergebnisse in den Bereichen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis. Beide Domänen zeigten sich bei den Patienten unserer Studie weder zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (U4) noch im Rahmen der Longitudinalanalyse als statistisch signifikant beeinträchtigt. Dabei wurden gerade diese beiden Bereiche bereits in verschiedenen Studien als besonders vulnerabel identifiziert (Dujardin et al. 1998, Glanz et al. 2007, Urbanek et al. 2010). Zwar erreichte die Gesamtgruppe der Patienten auch hier in der Mehrzahl der Tests schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollen. Doch selbst der PASAT, welcher als geeigneter Screening-Test für kognitive Defizite im Bereich von Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung angesehen wird (Engel et al. 2007, Rosti et al. 2007), konnte im Rahmen unserer

Abschlussuntersuchung nicht adäquat zwischen gesunden und kranken Probanden differenzieren. In Hinblick auf die Ergebnisse des PASAT könnte sich das nur geringfügig schlechtere Abschneiden der MS-Patienten dadurch erklären, dass das von uns gewählte Schwierigkeitsniveau (Zahlendarbietung alle 3 Sekunden) zu niedrig war. Möglicherweise hätten sich die Unterschiede bei Anwendung einer Testversion höheren Schwierigkeitsgrades (Zahlendarbietung im verkürzten Zeitintervall alle 2 Sekunden) im signifikanten Bereich verstärkt. Eine andere mögliche Erklärung für unsere Beobachtung könnten die Ergebnisse vorangeganener Untersuchungen liefern. So konnte bei wiederholter Durchführung des PASAT, selbst nach halbjährlichen Intervallen, sowohl bei gesunden Probanden als auch bei RRMS-Patienten ein deutlicher Übungseffekt aufgezeigt werden (Solari et al. 2005, Tombaugh 2006, Cardinal et al. 2008).

Im Langzeitverlauf konnte eine kognitive Verschlechterung der Patientengruppe beobachtet werden, die jedoch insgesamt diskret ausgebildet war. Wie ist dieses Ergebnis zu bewerten, insbesondere in Hinblick auf bereits vorliegende Erkenntnisse vorangegangener Studien?

Bezüglich Entwicklung und Ausprägung kognitiver Defizite bei Multipler Sklerose spielt die Verlaufsform der Erkrankung eine ganz entscheidende Rolle. So zeigen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose seltener kognitive Defizite, als Patienten mit primär oder sekundär progressiver Verlaufsform (Amato et al. 2006, Potagas et al. 2008). Treten kognitive Beeinträchtigungen auf, so sind diese in der Regel bei den RRMS-Patienten auch weniger ausgeprägt als bei der primär oder sekundär progressiven MS (Huijbregts et al. 2004, Ruet et al. 2013).

Voruntersuchungen, die sich mit dem Profil und Verlauf kognitiver Defizite bei MS-Patienten beschäftigten, sind relativ selten und kamen in der Vergangenheit zu uneinheitlichen Ergebnissen. So zeigte sich die kognitive Performance von RRMS-Patienten in einer Longitudinalstudie über zehn Jahre weitestgehend stabil (Schwid et al. 2007). Smestad et al. fanden bei MS-Patienten mit einer jahrzehntelangen Erkrankungsdauer lediglich moderate Beeinträchtigungen in den Bereichen Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Smestad et al. 2010). In einer Langzeitstudie über zehn Jahre konnten Amato und Mitarbeiter bei MS-Patienten in frühen Erkrankungsstadien eine initiale Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis sowie von abstrakten Denkabläufen nachweisen. Im

Studienverlauf kamen noch Defizite in den Aufmerksamkeitsleistungen und Sprachfunktionen hinzu. Dabei waren 56% des Patientenkollektivs zum Abschluss der Studie von kognitiven Defiziten betroffen (Amato et al. 2001). Demgegenüber kamen Amato und Mitarbeiter in einer jüngeren Studie zu dem Schluss, dass bei etwa einem Drittel der MS-Patienten innerhalb von drei Jahren mit einer deutlichen Verschlechterung der Kognition gerechnet werden muss. Bei einem Drittel der Studienpatienten fand sich keine Veränderung des kognitiven Leistungsniveaus und ein weiteres Drittel zeigte sogar eine Verbesserung. Dabei wies die Patientengruppe bereits zu Studieneinschluss signifikante Defizite im Bereich des verbalen Gedächtnisses auf. Über den Studienzeitraum hinweg traten bei den Patienten, die sich verschlechterten außerdem Beeinträchtigungen der komplexen Aufmerksamkeitsleistungen, des non-verbalen Gedächtnisses sowie der exekutiven Funktionen auf (Amato et al. 2010).
In einer aktuellen Langzeitstudie über fünf Jahre konnten Glanz und Mitarbeiter wiederum bei MS-Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium das Auftreten von kognitiven Defiziten im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und des visuo-spatialen Gedächtnisses beobachten (Glanz et al 2012).

Die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Kognitionsstudien miteinander unterliegt dabei natürlich gewissen Einschränkungen. So ist neben Unterschieden bezüglich klinischem Status, medikamentöser Therapie, Größe und Zusammensetzung der Untersuchungskollektive auch der Einsatz unterschiedlich aufgebauter Testbatterien zu beachten. Doch selbst bei dem Einsatz identischer kognitiver Tests können im Einzelnen Probleme bei der Vergleichbarkeit auftreten. Ein gutes Beispiel hierfür ist der PASAT, der im Bereich der kognitiven Testung von MS-Patienten weit verbreitet Anwendung findet. So konnten Balzano und Mitarbeiter zeigen, dass Unterschiede im Bewertungsverfahren hinsichtlich einer Wertung bzw. Nichtwertung zeitlich verzögerter Antworten signifikante Auswirkungen auf das Ergebnis des PASAT haben (Balzano et al. 2006). Probleme in der Vergleichbarkeit finden sich außerdem bei allen Tests, deren Bewertung subjektive Kriterien eine Rolle spielen. Ein Beispiel hierfür ist die „Complexe Figure Rey“, bei deren Auswertung neben dem Vorhandensein auch die Proportion und Lage grafischer Strukturen beurteilt werden muss.

Wie aber lässt sich die positive Entwicklung der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie erklären? Eine naheliegende Ursache könnte ein durch repetitive Testung erzeugter Lern- bzw. Übungseffekt sein, der bei den gesunden Kontrollen aufgrund einer höheren mentalen Flexibilität vermehrt zu Tage trat. Vorangehende Studien konnten bei gesunden Erwachsenen deutliche Lerneffekte, auch über Jahre hinweg, bei wiederholter Durchführung kognitiver Testbatterien nachweisen (Salthouse et al. 2004, Portaccio et al. 2010). Gegen das Vorliegen eines solchen Übungseffekts sprechen jedoch die Ergebnisse unserer Drop-out-Analyse: Hier zeigte sich, dass jene Kontrollen, die im Laufe der Zeit aus der Studie ausschieden, zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U3 eine deutlich schlechtere kognitive Leistung erbrachten als die in der Studie verbliebenen Kontrollen. Es kam also über die Zeit zu einer ausgeprägten Positivselektion innerhalb der Kontrollgruppe. Dabei zeigten die Drop-out-Kontrollen ein vergleichbares allgemeines Intelligenzniveau und einen vergleichbar hohen Bildungsscore wie die Non-drop-outs. Ein Grund für das schlechtere Abschneiden der aus der Studie ausgeschiedenen Kontrollen könnte in einer mangelhaften Motivation dieser Teilnehmer liegen, wodurch sich auch die fehlende Bereitschaft zur Teilnahme an der Abschlussuntersuchung erklären ließe. Ob dies jedoch tatsächlich die Ursache für die Diskrepanz zwischen Drop-out- und Non-drop-out-Kontrollen ist, oder ob dem Unterschied andere Faktoren zugrunde liegen, lässt sich auch mit Hilfe unserer Analyse nicht abschließend klären.

Bei der Einordnung der kognitiven Longitudinalentwicklung unserer RRMS-Patienten müssen desweiteren die Veränderungen des Studienkollektivs über den Beobachtungszeitraum hinweg berücksichtigt werden. So leistete zum Einen die bereits beschriebene Positivselektion innerhalb der Kontrollgruppe einen nicht zu unterschätzenden Beitrag zu der Differenz in der kognitiven Leistung zwischen RRMS-Patienten und Gesunden im Rahmen der Abschlussuntersuchung (U4). Dabei ist es jedoch durchaus möglich, dass es im Studienverlauf auch zu einer Positivselektion innerhalb der MS-Gesamtgruppe kam. Dafür spräche die Umsetzung unserer Ausschlusskriterien, die beispielsweise zu einem Ausscheiden derjenigen Patienten führte, die von der Basismedikation in die Eskalationstherapie wechselten. Gerade bei diesen Patienten ist von einem schwereren Krankheitsverlauf mit ausgeprägteren neuronalen Schäden

auszugehen. Im Umkehrschluss ließe sich folgern, dass nur Patienten mit einem guten Ansprechen der Erkrankung auf die Basistherapeutika, beziehungsweise einem benignen Erkrankungsverlauf, über Jahre hinweg innerhalb der Basistherapie verblieben. Im Rahmen unserer Drop-out-Analyse zeigten die aus der Studie ausgeschiedenen Patienten über die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (U1-U3) hinweg in allen Patientensubgruppen eine negativere Entwicklung in der Erkrankungsschwere, gemessen mittels EDSS, als die Non-drop-outs. Weniger eindeutig stellten sich jedoch die Ergebnisse der Drop-out-Analyse für die Entwicklung der globalen kognitiven Leistung dar. Hier zeigten die Drop-out- und Non-drop-out-Patienten zu den ersten drei Untersuchungszeitpunkten nur geringe Unterschiede. Bei der Interpretation dieser Analyse darf jedoch nicht vergessen werden, dass sich die Aussagekraft lediglich auf die ersten 24 Monaten der Studie beschränkt. Wie sich die Drop-out-Patienten in den folgendenden vier Jahren unserer Studie in ihrer globalen Kognition entwickelten und ob es in dieser Folgezeit vielleicht zu einer deutlichen Verschlechterung kam, ist also unklar. Die Frage, ob es innerhalb unseres Patientenkollektivs tatsächlich zu einer Positivselektion kam kann somit nicht abschließend geklärt werden.

Ein weiterer Punkt, der bei der Einordnung unserer Studienergebnisse berücksichtigt werden muss, ist die im Zeitverlauf deutlich abnehmende Anzahl der Probanden. Neben den bereits angesprochenen Ausschlusskriterien führten weitere Gründe, wie beispielsweise mangelnde Compliance, zu einem Rückgang der Teilnehmeranzahl. Davon betroffen war nicht nur die Gesamtgruppe der Patienten, sondern auch die Kontrollgruppe. Dies führte dazu, dass die Untergruppen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung niedrige Probandenanzahlen aufwiesen. Die damit einhergehende Vergrößerung der Varianzen könnte signifikante Unterschiede verschleiert haben, die sich erst durch größere Teilnehmerzahlen demaskieren ließen.

Neben dem Vergleich der kognitiven Leistung von MS-Patienten und gesunden Kontrollen war es auch Ziel der vorliegenden Studie, eventuell auftretende Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen herauszuarbeiten.

Ein erster Untergruppenvergleich stellte die Ergebnisse der therapietreuen Patienten (CA) denen der unbehandelten Patienten (U) gegenüber. Bezogen auf

das globale kognitive Leistungsprofil zeigte die Gruppe der Patienten ohne Medikation verglichen mit den stabil behandelten Patienten über die gesamte Studie hinweg schlechtere Ergebnisse. Auch hier erwiesen sich jedoch die Unterschiede als statistisch nicht signifikant. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung erzielten die unbehandelten Patienten lediglich in dem Subtest „Farbwörterlesen“ des FWIT ein signifikant schlechteres Testergebnis als die therapietreuen Patienten. Diese Ergebnisse sind zunächst überraschend, da sie auf den ersten Blick scheinbar keinen Vorteil einer immunmodulatorischen Basistherapie auf die kognitive Entwicklung von MS-Patienten aufzeigen. Bei der Interpretation müssen jedoch unbedingt die bereits diskutierten Limitationen unserer Studie beachtet werden. So könnte auch hier die geringe Probandenanzahl, insbesondere in der Gruppe der unbehandelten Patienten, eine Ursache für die mangelnde Signifikanz der Gruppenunterschiede sein. Desweiteren stellt sich natürlich auch an dieser Stelle wieder die Frage nach einer möglichen Positivselektion innerhalb des Patientenkollektivs. Wie bereits beschrieben kann hier unsere Drop-out-Analyse keine abschließende Klärung liefern. Die Mehrzahl der behandelten und unbehandelten Patienten schied in der Zeit nach der 24-Monats Follow-up Untersuchung aus der Studie aus (siehe auch Abbildung 6 im Abschnitt „Material und Methoden“). So führte unter anderem der Beginn einer medikamentösen Therapie zu einem Ausscheiden initial unbehandelter Patienten aus unserer Studie. Es ist also wahrscheinlich, dass die verbliebenen Patienten ohne Behandlung einen primär benignen Erkrankungsverlauf aufwiesen, der es auch nach sechs Jahren nicht erforderlich machte, mit einer immunmodulatorischen Basistherapie zu beginnen. Eine ähnliche Positivselektion könnte dabei natürlich auch für all jene Patienten angenommen werden, die aufgrund eines guten Ansprechens ihres Basistherapeutikums keinen Therapiewechsel benötigten.

Es wäre jedoch mit Sicherheit fatal, aus dieser Subgruppenanalyse Schlüsse über die Wirksamkeit der immunmodulatorischen Basistherapie zu ziehen. Vielmehr muss in den Limitationen unserer Studie die Ursache für die fehlende Signifikanz der Gruppenunterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten gesehen werden.

Im direkten Subgruppenvergleich der globalen CII-Werte zeigten die Patienten unter Avonex®-Therapie von Studienbeginn an ein schlechteres kognitives Leistungsprofil als die Copaxone®-Patienten. Diese Unterschiede waren dabei jedoch weder zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, noch über den Zeitverlauf hinweg gerechnet statistisch signifikant. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung erzielte die Avonex®-Gruppe lediglich in dem Subtest „Reproduktion nach 30 Minuten Verzögerung“ der CFR ein statistisch signifikant schlechteres Ergebnis als die Patienten unter Copaxone®-Therapie. Diese Ergebnisse sind, insbesondere in Hinblick auf die aktuelle Studienlage, bemerkenswert. Für die Therapie mit Interferonen konnte in diversen Studien ein positiver Behandlungseffekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden nachgewiesen werden (Fischer et al 2000, Patti et al. 2010, Lacy et al. 2013). Demgegenüber ist die Beeinflussung der kognitiven Entwicklung durch eine Therapie mit Glatirameracetat noch nicht abschließend geklärt. Zwar konnten einige Untersuchungen keinen positiven Effekt von Glatirameracetat auf die Kognition nachweisen (Weinstein et al. 1999, Schwid et al 2007). Im Rahmen der ITACA-Studie fanden Canale und Mitarbeiter jedoch nach 24-monatiger Behandlungsdauer für Interferone und Glatirameracetat einen vergleichbar positiven Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Studienpatienten (Canale et al. 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten ebenfalls darauf hin, dass intramuskulär appliziertes Interferon beta-1a (Avonex®) und Glatirameracetat (Copaxone®) hinsichtlich Ihrer Langzeiteffekte auf die kognitive Entwicklung der Patienten sich nicht signifikant unterscheiden. Vor diesem Hintergrund ist bei der Interpretation des schlechteren Abschneidens der Avonex®-Gruppe in dem oben genannten CFR-Subtest Augenmaß geboten. Auf einen kognitiven Vorteil der Therapie mit Copaxone® gegenüber Avonex® kann aus diesem einenTestergebnis sicherlich nicht geschlossen werden. Ob sich die beiden Basistherapeutika jedoch tatsächlich äquivalent auf die kognitive Entwicklung von MS-Patienten auswirken, oder ob auch dieses Ergebnis durch Selektionsbias und die geringe Gruppengröße beeinflusst wurde, kann aufgrund unserer Daten nicht abschließend geklärt werden. Hier bedarf es weiterer Head-to-head Analysen, um eine sichere Aussage treffen zu können.

Ein weiterer Gruppenvergleich stellte die Ergebnisse der therapietreuen Patienten (CA) denen der Therapieswitcher (S) gegenüber. Alle MS-Patienten unserer Studie, die eine immunmodulatorische Therapie erhielten, wurden im Rahmen der Basistherapie mit Interferon beta-1a oder Glatirameracetat behandelt. Zu Beginn der Studie, sowie zu den Nachuntersuchungen nach 12 und 24 Monaten untergliederte sich das Patientenkollektiv somit in drei Untergruppen: den Patienten unter Copaxone®- bzw. Avonex®-Therapie, sowie den unbehandelten Patienten. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung wurden daneben auch jene Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Medikation sich seit der letzten Nachuntersuchung innerhalb der Basistherapie geändert hatte. Diese bildeten als „Switcher“ eine vierte Untergruppe. Natürlich muss an dieser Stelle die Frage gestellt werden, ob der Einschluss dieser Patienten in die Abschlussuntersuchung „sinnvoll“ war.

Bezüglich des Einflusses auf die Entwicklung der Erkrankungsschwere zeigte sich in einer aktuellen Cochrane-Analyse subkutan appliziertes Interferon beta-1a (Rebif®) allen anderen Basistherapeutika überlegen, wobei diese Überlegenheit jedoch lediglich für die ersten 24 Therapiemonate anzunehmen ist (Filippini et al. 2013). Entsprechende head-to-head-Analysen, welche die Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit von MS-Patienten unter den verschiedenen Basistherapien miteinander vergleichen liegen bislang nicht vor. Wie bereits dargestellt, gibt es jedoch Hinweise auf eine günstige Beeinflussung der kognitiven Entwicklung von MS-Patienten durch eine Therapie mit Interferonen bzw. Glatirameracetat (Fischer et al 2000, Canale et al. 2009, Patti et al. 2010, Lacy et al. 2013). Angesichts der gegenwärtigen Studienlage sahen wir den Einschluss der DMT-Switcher als eigenständige Untergruppe in das Patientenkollektiv als unproblematisch an.

Bei Vergleich und Interpretation der Testergebnisse der therapietreuen Patienten mit denen der Therapieswitcher ist zu beachten, dass für letztere Patientengruppe lediglich Querschnittsdaten zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung vorliegen. Ein longitudinaler Vergleich dieser beiden Behandlungsgruppen ist somit nicht möglich. Bezogen auf den globalen CII zeigte die Gruppe der Therapieswitcher zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung das schlechteste kognitive Leistungsprofil aller Subgruppen. Verglichen mit den therapietreuen Patienten erwies sich dieses Ergebnis jedoch als statistisch nicht signifikant. Hinsichtlich der

einzelnen Domänen fand sich beim Vergleich der beiden Patientengruppen lediglich im Bereich der exekutiven Funktionen beim Subtest „Farbwörterlesen“ des FWIT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Switcher. In den Domänen Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit sowie Lernen und Gedächtnis erwiesen sich sämtliche bestehende Gruppenunterschiede als statistisch nicht signifikant. Wie lassen sich diese Ergebnisse einordnen?

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen diverse Studien vor, welche die Auswirkung eines Therapiewechsels innerhalb der immunmodulatorischen Basistherapie untersuchten. Das Hauptaugenmerk dieser Studien lag dabei jedoch primär auf der Entwicklung klinischer Parameter wie EDSS oder Schubrate. Diesbezüglich konnten positive Effekte eines Therapiewechsels innerhalb des DMT-Spektrums nachgewiesen werden (Gajofatto et al. 2009, Río et al. 2012). Untersuchungen zur Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit von MS-Patienten nach Wechsel der immunmodulatorischen Basistherapie liegen bislang nicht vor. Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigten die Therapieswitcher eine gering höhere Erkrankungsschwere, gemessen mittels EDSS, als die therapietreuen Patienten. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Auch lag die jährliche Schubrate bei den Switchern nur minimal höher als bei den stabil mit Copaxone® oder Avonex® behandelten Patienten. In Hinblick auf die genannten klinischen Parameter decken sich die Ergebnisse unserer Studie also mit denen vorangegangener Untersuchungen. Die Ergebnisse unserer neuropsychologischen Testung weisen außerdem darauf hin, dass sich ein Therapiewechsel innerhalb des DMT-Spektrums zumindest nicht nachteilig auf die Entwicklung der Kognition der MS-Patienten auswirkt.

Angesichts der kognitiven Entwicklung der MS-Patienten und gesunden Kontrollen stellte sich auch die Frage, inwiefern die potentiellen Kovariabeln Depression und Fatigue einen Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

Ob sich das Vorliegen eines Fatigue-Syndroms negativ auf die Kognition von MS-Patienten auswirkt, wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt kontrovers diskutiert. Während für subjektiv berichtete Fatigue bislang keine sichere Beeinflussung der objektiven kognitiven Leistung nachgewiesen werden konnte (Morrow et al. 2009), kommen Studien zur Auswirkung objektiv gemessener Fatigue auf die Kognition von MS-Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zwar fanden einige

Arbeitsgruppen eine Assoziation zwischen Fatigue und dem Auftreten kognitiver Defizite (Andreasen et al. 2010, Weinges-Evers et al. 2010), andererseits konnte in anderen Studien ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Bol et al. 2010). Auch für das Probandenkollektiv unserer Studie konnte, gemittelt über alle Gruppen, eine statistisch signifikante Beeinflussung der globalen Kognition durch Fatigue, gemessen mittels FSS, nachgewiesen werden. Ein spezifischer Subgruppeneffekt im Sinne einer Fatigue-Subgruppe-Interaktion fand sich dabei jedoch nicht. Ebenso konnte im Bereich der domänenspezifischen Kognition keine Fatigue-Domänen-Interaktion nachgewiesen werden. Im Rahmen der Abschlussuntersuchung zeigte die Gesamtgruppe der Patienten erwartungsgemäß einen signifikant höheren FSS-Wert als die gesunden Kontrollen. Bei Interpretation des Ergebnisses ist jedoch zu beachten, dass der Wert der MS-Patienten dabei deutlich unter dem Grenzwert für das Vorliegen eines klinisch relevanten Fatigue-Syndromes lag. Im Zeitverlauf der Studie erreichte bzw. überschritt jede der Patientensubgruppen passager den Cut-off-Wert für ein Fatigue-Syndrom, wohingegen die gesunden Kontrollen stets deutlich darunter lagen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen zwar darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Fatigue-Symptomatik und der Entwicklung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit unserer Probanden besteht. Angesichts der lediglich passager auftretenden Symptomatik innerhalb unseres Studienkollektivs ist der Einfluss der Fatigue auf die kognitive Leistung der Probanden jedoch nicht gesichert.

Auch der Einfluss von Depressionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von MS-Patienten ist Gegenstand intensiver Diskussion. Einzelne Studien konnten bei betroffenen Patienten negative Auswirkungen auf exekutive Funktionen und eine verlangsamte Informationsgeschwindigkeit nachweisen (Landrø et al. 2004, Diamond et al. 2008). Auch gibt es Hinweise, dass Depressionen zu einer Exazerbation von kognitiven Beeinträchtigungen führen können (Feinstein 2006). Interessanterweise hat jedoch die Behandlung einer vorliegenden Depression nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung geführt (Kinsinger et al. 2010).

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte für den Faktor Depression, gemessen mittels BDI, in der Longitudinalanalyse und gemittelt über alle Gruppen, keine statistisch signifikante Beeinflussung der globalen kognitiven Leistung gesichert werden. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung fand sich jedoch im Subgruppenvergleich Avonex®- versus Copaxone®-Patienten für die Probanden unter Interferon-Therapie ein statistisch signifikant höherer BDI-Wert. Gleichzeitig schätzten die Patienten unter Avonex®-Therapie ihre Lebensqualität anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D signifikant schlechter ein als die Copaxone®-Patienten. Insgesamt zeigten die Avonex®-Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten die höchsten BDI-Werte mit einer kontinuierlichen Verschlechterung über den Studienverlauf hinweg. Verglichen mit den Copaxone®-Patienten waren diese Unterschiede nicht nur zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung, sondern auch nach 12 und 24 Monaten statistisch signifikant. Während für die Therapie mit Interferon-alpha das Auftreten von Depressionen als typische Nebenwirkung bekannt ist, konnte für Interferon-beta eine solche Assoziation bislang nicht konsistent nachgewiesen werden (Loftis und Hauser 2004). Zwar scheinen Patienten, die in der Vergangenheit bereits an Depressionen erkrankt waren unter der Therapie mit Interferon-beta ein ehöhtes Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung zu haben (Goeb et al. 2006). Für Patienten ohne psychiatrische Vorerkrankungen liegen derzeit jedoch lediglich Einzelfallberichte vor, die das Neuauftreten einer Depression bei MS-Patienten unter einer Therapie mit Interferon-beta dokumentieren (Fragoso et al. 2010). Bei Betrachtung unserer Zahlenrohwerte fällt außerdem auf, dass diese nur knapp über dem Grenzwert von 11 Punkten liegen, ab dem von einer leichten Depression ausgegangen werden kann. Der Cut-off für das Vorliegen einer klinisch manifesten Depression im Sinne einer „Major Depression“ (18 Punkte) wurde von den Avonex®-Patienten zu keinem Zeitpunkt überschritten. Ob der fehlende Nachweis einer Beeinflussung der Kognition durch Depression in der nur diskret ausgebildeten Symptomatik begründet ist, oder ob Depressionen generell keinen Einfluss auf die kognitive Leistung von MS-Patienten haben, kann anhand unserer Daten nicht abschließend geklärt werden. Selbst subklinisch ausgeprägte depressive Symptome scheinen sich dabei jedoch nachteilig auf die subjektive Lebensqualität der Patienten auszuwirken.

Im Rahmen unserer Studie wurden Patienten in frühen Erkrankungsstadien und gesunde Kontrollen über einen Zeitraum von sechs Jahren beobachtet. Angesichts dieses jahrelangen Untersuchungszeitraums, lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen Schlussfolgerungen bezüglich des Verlaufs kognitiver Defizite bei Patienten in frühen Krankheitsstadien ziehen.

Da es sich bei der Multiplen Sklerose um eine chronische Erkrankung handelt, von der häufig junge Erwachsene betroffen sind, reicht ein Beobachtungszeitraum von sechs Jahren natürlich nicht aus, um Auftreten und Verlauf kognitiver Defizite über das gesamte Krankheitsleben abschließend beurteilen zu können. Unsere Studie gibt jedoch Hinweise zur Entwicklung dieser Beeinträchtigungen, die erst durch weitere Longitudinaluntersuchungen mit noch längeren Beobachtungszeiträumen verifiziert werden können. Ein Hauptaugenmerk weiterführender Studien sollte dabei auch auf der Identifikation von Behandlungsmöglichkeiten kognitiver Defizite bei Multipler Sklerose liegen, um betroffenen Patienten eine frühe und effektive Therapie zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Kognitive Defizite treten bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) häufig auf und können bereits früh im Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. Betroffen sind in aller Regel komplexe Hirnleistungen, wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Lernen und Gedächtnis sowie exekutive Funktionen.

Die vorliegende Studie hatte es sich zum Ziel gesetzt, ein möglichst genaues Profil kognitiver Defizite bei MS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium zu erstellen und dessen Entwicklung im Langzeitverlauf über 6 Jahre zu beobachten. Neben dem Vergleich unterschiedlicher Behandlungsgruppen sollte außerdem geklärt werden, ob kovariate Einflüsse wie Depression oder Fatigue Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung der Patienten haben.

Initial wurden 107 MS-Patienten und 29 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Bei allen Subgruppen wurde auf eine vergleichbare Verteilung von Alter und Geschlecht geachtet. Bei den Patienten waren außerdem die gesicherte Diagnose einer MS, eine Krankheitsdauer kürzer als drei Jahre sowie einem Wert von maximal 3,0 auf der Expanded Disability Statut Scale Voraussetzung für die Studienteilnahme. Nach 72 Monaten konnten 50 MS-Patienten und 16 Kontrollen die Studie erfolgreich abschließen.

Die Gesamtgruppe der MS-Patienten zeigte im Vergleich zu den gesunden Kontrollen bei vergleichbarer Intelligenz von Anfang an ein niedrigeres kognitives Leistungsniveau. Signifikante Unterschiede fanden sich unter anderem im Rahmen des Follow-up nach 12 Monaten (U2) und der Abschlussuntersuchung (U4) sowie über den gesamten Studienverlauf gerechnet. Dabei spielte neben der Verschlechterung der Patientengruppe vor allem eine deutliche Positivselektion in der Kontrollgruppe eine entscheidende Rolle. Von den Defiziten betroffen zeigten sich die Domänen Lernen und Gedächtnis, sowie die exekutiven Funktionen. In den Bereichen Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Im Vergleich der therapietreuen Patientenuntergruppen (Copaxone® versus Avonex®) fand sich bezüglich der kognitiven Entwicklung kein signifikanter Unterschied. Dieses Ergebnis deutet auf eine Äquivalenz der Basistherapeutika hinsichtlich ihres Einflusses auf die kognitive Entwicklung hin. Unterstützt wird

diese Annahme durch das Ergebnis des Untergruppenvergleichs der therapietreuen Patienten (Copaxone® + Avonex®) mit den Therapieswitchern, welche die Medikation innerhalb der Basistherapie gewechselt hatten. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der kognitiven Leistung nachgewiesen werden.

Verglichen mit den therapietreuen Patienten (Copaxone® + Avonex®) zeigten die unbehandelten Patienten über die Studie hinweg ein schlechteres kognitives Leistungsprofil, jedoch erwiesen sich auch hier die Unterschiede als statistisch nicht signifikant. Diesem überraschenden Ergebnis könnte zum einen ein Selektions-Bias zugrunde liegen. Zum anderen müssen die geringen Fallzahlen der einzelnen Untergruppen bedacht werden, die durch eine Vergrößerung der Varianzen signifikante Unterschiede verschleiert haben könnten.

Hinsichtlich kovariater Einflüsse zeigte Fatigue, nicht jedoch Depression, gemittelt über alle Gruppen eine signifikante Auswirkung auf die Entwicklung der globalen Kognition. Im Studienverlauf wurde in jeder Patientenuntergruppe zumindest zu einem Untersuchungszeitpunkt der Grenzwert für ein Fatigue-Syndrom vorübergehend überschritten, wohingegen die gesunden Kontrollen immer darunter lagen. Aufgrund der zeitlich begrenzten Manifestation der Symptomatik ist der Einfluss der Fatigue auf die Kognition jedoch als nicht gesichert anzusehen.

6. Literaturverzeichnis

1. **Amato** MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S: Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reapprasial after 10 years. Archives of neurology 2001; 58:1602-1606

2. **Amato** MP, Zipoli V, Portaccio E: Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. Journal of the neurological sciences 2006; 245:41-46

3. **Amato** MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, Stromillo ML, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N: Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. Archives of neurology 2007; 64:1157-1161

4. **Amato** MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Ludice A, Della Pina D, Malentacchi G, Sabatini S, Annunziata P, Falcini M, Mazzoni M, Mortilla M, Fonda C, De Stefano N, and TuSCIMS Study Group: Relevance of cognitive deterioration in early relapsing.-remitting MS: a 3-year follow-up study. Multiple sclerosis 2010; 16:1474-1482

5. **Andreasen** AK, Spliid PE, Andersen H, Jakobsen J: Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. European journal of Neurology 2010; 17:212-218

6. **Arnett** PA, Higginson CI, Voss WD, Randolph JJ, Grandey AA: Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. The clinical neuropsychologist 2002; 16:341-355

7. **Aschenbrenner** A, Tucha O, Lange K: RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung, Hogrefe Verlag, Göttingen 2000

8. **Balzano** J, Chiaravalloti N, Lengenfelder J, Moore N, DeLuca J: Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)? Archives of clinical neuropsychology 2006; 21:819-825

9. **Batista** S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH: Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. Journal of neurology 2012; 259:139-146

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

11. **Beatty** WW: Fluency in multiple sclerosis: which measure is best? Multiple sclerosis 2002; 8:261-264

12. **Beck** AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Archives of general psychiatry 1961; 4:561-571

13. **Bol** Y, Duits AA, Hupperts RMM, verlinden I, Verhey FRJ: The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. Clinical rehabilitation 2010; 24:854-862

14. **Braune** S, Lang M, Bergmann A; NTC Study Group: Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. Journal of neurology 2013; 260:2981-2985

15. **Brissart** H, Morele E, Baumann C, Debouverie M: Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patiente: imapirment in encoding, retrieval or both? Neurological sciences 2012; 33:1117-1123

16. **Brunner** R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S: Effect of high-dose cortisol on memory functions. Annals of the New York Academy of Sciences 2006; 1071:434-437

17. **Caine** ED, Bamford KA, Schiffer RB, Shoulson I, Levy S: A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. Archives of neurology 1986; 43:249-254

18. **Calabrese** M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P: Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics 2011; 11:425-432

19. **Calabrese** M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, Rinaldi F, Perini P, Gallo P: Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. Brain 2012; 135:2952-2961

20. **Calabrese** P, Penner IK: Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a "multiple disconnection syndrome"? Journal of neurology 2007; 254 Suppl 2:II/18-21

21. **Canale** S, Falautano M, Mertinelli V, Di Serio C, Moiola L, Radaelli M, Leopizzi E, Orsi C, Comi G: Cognitive and affective 24-month follow-up of multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate or interferon-β: the "Immunomodulating Treatments Affective and Cognitive Aspects" (ITACA) study. Multiple sclerosis 2009; 15:S151, P756, Abstract

22. **Cardinal** KS, Wilson SM, Giesser BS, Drain AE, Sicotte NL: A longitudinal fMRI study on the paced auditory serial addition task. Multiple sclerosis 2008; 14:465-471

23. **Charcot** JM: Lessons sur les maladies du système nerveux faites á la Salpetrière. Delahaye, Paris 1973

24. **Chiaravalloti** ND, DeLuca J: Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet neurology 2008; 7:1139-1151

25. **Cocco** E, Sardu C, Gallo P, Capra R, Amato MP, Trojano M, Uccelli A, Marrosu MG; FEMIMS Group: Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. Multiple sclerosis 2008; 14:1225-1233

26. **Comi** G, Filippi M, Barkhof E, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeldrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001; 357:1576-1582

27. **Comi** G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; for the PreCISe study group: Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, duble-blind, placebo-controlled trial. Lancet.2009; 374:1503-1511

28. **Comi** G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Leocani L, Bajemaru O, Carra Adriana, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly J, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Preziosa P, Ravnborg M, Rieckmann P, Rocca MA, Wynn D, Young C, Filippi M: Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. Multiple sclerosis 2013; 19:1074-1083

29. **DeLuca** J, Barbieri-Berger S, Johnson SK: The nature of memory impairments in multiple sclerosis: aquisition versus retrieval. Journal of clinical and experimental neuropsychology 1994; 16:183-189

30. **De** Vos AF, van Meurs M, Brok HP, Boven LA, Hintzen RQ, van der Valk P, Ravid R, Rensing S, Boon L, ,t Hart BA, Laman JD: Transfer of central nervous autoantigens and presentation in secondary lymphoid organs. Journal of immunology 2002; 169:5415-5423

31. **Diamond** BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L: Relationship between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. Archives of clinical neuropsychology 2008; 23:189-199

32. **Drew** M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB: Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a deskriptive study. Archives of clinical neuropsychology 2008; 23:1-12

33. **Dujardin** K, Donze AC, Hautecoeur P: Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. European journal of neurology 1998; 5:61-66

34. **Ebers** CG: A twin consensus in MS. Multiple sclerosis 2005; 11:497-499

35. **Edan** G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT,

Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolon in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 1997; 62:112-118

36. **Engel** C, Greim B, Zettl UK: Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. Journal of neurology 2007; 254 Suppl 2:II30-34

37. **Feinstein** A: Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. Journal of neurological sciences 2006; 245:63-66

38. **Ferguson** B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain 1997; 120:393-399

39. **Feuillet** L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J: Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2007; 13:124-127

40. **Filippini** G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of systematic reviews 2013; http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/full (21.12.2014)

41. **Fink** F, Eling P, Rschkau E, Beyer N, Tomandl B, Klein J, Hildebrandt H: The association between California Verbal Learning Test performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging. Multiple sclerosis 2010; 16:332-341

42. **Fischer** JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Goodkin DE, Granger CV, Simno JH, Grafman JH, Lezak MD, O'Reilly Hovey KM, Perkins KK, Barilla-Clark D, Schacter M, Shucard DW, Davidson AL, Wende KE, Bourdette DN, Kooijmans-Coutinho MF: Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Annals of neurology 2000; 48:885-892

43. **Fisher** E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA: Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. Annals of neurology 2008; 64:255-265

44. **Flachenecker** P, Hartung HP: Course of illness and prognosis of multiple sclerosis. 1: The natural illness course. Nervenarzt 1996; 67:435-443

45. **Flachenecker** P, Zettl UK, Götze U, Haas J, Schimrigk S, Elias W, Pette M, Eulitz M, Henning 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 2005; 76: 976-975

46. **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 1997; 120:15-26

47. **Ford** CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS; Copaxone Study Group: A prospective open-label Study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. Multiple sclerosis 2006; 12:309-320

48. **Forn** C, Rocca MA, Valsasina P, Boscá I, Casanova B, Sanjuan A, Ávila C, Filippi M: Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation an connectivity study. Multiple sclerosis 2012; 18:153-163

49. **Fragoso** YD, Frota ER, Lopes JS, Noal JS, Giacomo MC, Gomes S, Gonçalves MV, da Gama PD, Finkelsztejn A: Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients witch multiple sclerosis. Clinical neuropharmacology 2010; 33:312-316

50. **Gajofatto** A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E: Switching first-line disease-modifying therapie after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2009; 15:50-58

51. **García** CM, Plasencia MP, Benito AY, Gómez BJJ, Marcos RA: Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Psicothema 2009; 21:416-420

52. **Genova** HM, Hillary FG, Wylie G, Rympa B, Deluca J: Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. Journal of the International Neuropsychological Society 2009; 15:383-393

53. **Glanz** BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, Sperling RA, Khoury SJ, Guttmann CR, Weiner HL: Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed mutliple sclerosis. Multiple sclerosis 2007; 13:1004-1010

54. **Glanz** BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL: Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2012; 83:38-43

55. **Goeb** JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB: Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. European psychiatry 2006; 21:186-193

56. **Grauer** O, Offenhäusser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R: Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations. Nervenarzt 2001; 72:577-589

57. **Gronwall** DM: Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. Perceptual and motor skills 1977; 44:367-373

58. **Härting** C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J: Wechsler Memory Scale – Revised Edition, German Edition. Manual. Huber, Bern 2000

59. **Hauser** SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. The New England journal of medicine 2008; 358:676-688

60. **Hawkes** CH, Macgregor AJ: Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. Multiple sclerosis 2009; 15:661-667

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

62. **Helmstaedter** C, Lendt M, Lux S: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Hogrefe, Göttingen 2001

63. **Henry** JD, Beatty WW: Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. Neuropsychologia 2006; 44:1166-1174

64. **Horakova** D, Kalincik T, Dusankova JB, Dolezal O: Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. BMC neurology 2012; http://www.biomedcentral.com/1471-2377/12/10 (15.01.2014)

65. **Huijbregts** SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, dr Groot V, Reuling IE, Polman CH: Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. Neurology 2004; 63:335-339

66. **Huseby** ES, Liggitt D, Brabb T, Schnabel B, Ohlén C, Goverman J: A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for multiple sclerosis. The journal of experimental medicine 2001; 194:669-676

67. **Iaffaldano** P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, Direnzo V, D'Onghia M, Zoccolella S, Amato MP, Trojano M: Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. PLoS One 2012; http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035843 (24.03.2013)

68. **Jønsson** A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Sørensen PS, Ravnborg M: Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: A 4-year follow-up study. Journal of the neurological sciences 2006; 245:77-85

69. **Kappos** L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Berkhof F, Radü EW, Metzig C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group: Long-term effect of early treatment with

interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet neurology 2009; 8:987-997

70. **Kingwell** E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, Tremlett H: Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. Neurology 2010; 74:1822-1826

71. **Kinsinger** SW, Lattie E, Mohr DC: Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. Neuropsychology 2010; 24:573-580

72. **Krupp** LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of neurology 1989; 46:1121-1123

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

74. **Kurtzke** JF: Disability rating scales in multiple sclerosis. Annals of The New York Academie of Sciences 1984; 436:347-360

75. **Kutzelnigg** A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H: Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 2005; 128:2705-2712

76. **Lacy** M, Hauser M, Pliskin N, Assuras S, Valentine MO, Reder A: The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. Multiple sclerosis 2013; 19:1765-1772

77. **Lafosse** JM, Mitchell SM, Corboy JR, Filley CM: The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. Journal of the international Neuropsychological Society 2013; 19:995-1008

78. **Landrø** NI, Celius EG, Sletvold H: Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). Journal of the neurological sciences 2004; 217:211-216

79. **Le Page** E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, Edan G: Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting mutliple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2008; 79:52-56

80. **Lehrl** S: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Manual, 2. neubearb. Auflage, Perimes Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen 1989; S. 3-9

81. **Lehrl** S, Triebig G, Fischer B: Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. Acta neurologica Scandinavica 1995; 91:335-345

82. **Loftis** JM, Hauser P: The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. Journal of affective disorders 2004; 82:175-190

83. **Lucas** RM, Hughes AM, Lay ML, Ponsonby AL, Dwyer DE, Taylor BV, Pender MP: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2011; 82:1142-1148

84. **Lucchinetti** C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications fort he pathogenesis of demyelination. Annals of neurology 2000; 47:707-717

85. **Lynch** SG, Parmenter BA, Denney DR: The assiciation between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2005; 11:469-476

86. **Martínez-Cáceres** EM, Barrau MA, Brieva L, Espejo C, Barberà N, Montalban X: Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. Clinical and experimental immunology 2002; 127:165-171

87. **Mattioli** F, Stampatori C, Capra R: The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. Neurological sciences 2011; 32:83-88

88. **McDonald** WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sendberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS: Recommended diagnostic criteria for multiple sklerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of neurology 2001; 50:121-127

89. **McLeod** JG, Hammond SR, Kurtzke JF: Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessmet. I. Risk of MS by age at immigration. Journal of neurology 2011; 258: 1140-1149

90. **Middleton** LS, Denney DR, Lynch SG, Parmenter B: The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. Archives of clinical neuropsychology 2006; 21:487-494

91. **Mineev** KK, Prakhova LN, Il'ves AG, Kataeva GV, Petrov AM, Reznikova TN, Pozdyakov AV, Stolyarov ID: Characteristics of neurological and

cognitive status in patients with multiple sclerosis in relation to the location and volumes of demyelination foci and the severity of brain atrophy. Neuroscience and behavioral physiology 2009; 39:35-38

92. **Möller** A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sonntag A: Correlates of cognitive impairment and depressive disorder in multiple sclerosis. Acta psychiatrica Scandinavica 1994; 89:117-121

93. **Montalban** X, Rio J: Primary progressive multiple sclerosis. Neurological sciences 2001; 22 Suppl 2:S41-48

94. **Morrow** SA, Weinstock.Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki d, Benedict RHB: Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-Sectional and longitudinal analysis. Multiple sclerosis 2009; 15:998-1005

95. **Munger** KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. The Journal of the American Medical Association 2006; 296:2832-2838

96. **O'Connor** P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G: 250 microg or 500 migrog interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet neurology 2009; 8:889-897

97. **Oliver** BJ, Kohli E, Kaser LH: Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials. Journal of the neurological sciences 2011; 302:96-105

98. **Oliveri** RL, Sibilia G, Valentino P, Russo C, Romeo N, Quattrone A: Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Acta neurologica Scandinavica 1998; 97:366-369

99. **Orton** SM, Herrera BM, Yee IM Valdar W Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group: Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. Lancet neurology 2006; 5:932-936

100. **Osterrieth** PA: Le test de copie d'une figure complexe. Archives de Psychologie 1944; 30:206-356

101. **Papadopoulou** A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, Stoecklin M, Gass A, Sprenger T, Radue EW, Kappos L, Penner IK: Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2013; 19:1290-1296

102. **Pascual** AM, Téllez N, Boscá I, Mallada J, Belenguer A, Abellán I, Sempere AP, Fernández P, Magraner MJ, Coret F, Sanz MA, Montalbán X, Casanova B: Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis population is required. Multiple sclerosis 2009; 15:1303-1310

103. **Patti** F, Amato MP, Bastianello S, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Goretti B, Gallo P, Morra VB, Lo Fermo S, Picconi O, Tola MR, Trojano M; COGIMUS Study Group: Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2010; 16:68-77

104. **Penner** IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Pleimes D, Lanius V, Pohl C, Kappos L, Sandbrink R: Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. Multipe sclerosis 2012; 18:1466-1471

105. **Petersen** SE, Posner MI: The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. Annual review of neuroscience 2012; 35:73-89

106. **Plumb** J, McQuaid S, Mirkahur M, Kirk J: Abnormal endothelial tight junctions in active lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Brain pathology. 2002; 12:154-169

107. **Polman** CH, O'Connor PW, Hardova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Philips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing mutliple sclerosis. The New England journal of medicine 2006; 354:899-910

108. **Polman** CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sndberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology 2011; 69:292-302

109. **Portaccio** E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, Malentacchi GM, Sabatini S, Annunziata P, Falcini M, Mazzoni M, Amato MP: Reliability, practice effects, and change indices for Rao's brief repeatable battery. Multiple sclerosis 2010; 16:611-617

110. **Potagas** C, Giogkaraki E, Koutis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D: Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndrom. Journal of the neurological sciences 2008; 267:100-106

111. **Prakash** RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF: Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. Multiple sclerosis 2008; 14:1250-1261

112. **Rao** S: A manual fort he Brief Repeatable Battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin 1990

113. **Rao** SM, Leo GJ, Bernerdin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991; 41:685-691.

114. **Rao** SM: Neuropsychology of multiple sclerosis. Current opinion in neurology 1995; 8:216-220

115. **Reicker** LI, Tombaugh TN, Walker L, Freedman MS: Reaction time: An alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on informatione processing speed. Archives of clinical neuropsychology 2007; 22: 655-664

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. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 2006; 74:497-502

117. **Reuter** F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Soulier E, Viout P, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B: Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2011; 82:1157-1159

118. **Río** J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Nos C, Castilló J, Tur C, Comabella M, Montalban X: Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. European journal of neurology 2012; 19:899-904

119. **Rocca** MA, Valsasina P, Martinelli V, Misci P, Falini A, Comi G, Filippi M: Large-scale neuronal network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2012; 79:1449-1457

120. **Rosati** G: The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. Neurological sciences 2001; 22:117-139

121. **Rosti** E, Hämäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L: One-year follow-up study of relapsing-remitting MS patients' cognitive performances: Paces Auditory Serial Addition Test's susceptibility to change. Journal of the International Neuropsychological Society 2007; 13:791-798

122. **Ruet** A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B: Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. Neurology 2013; 80:1501-1508

123. **Ruff** RM, Light RH, Evans R: The Ruff Figural Fluency Test: A normative study with adults. Developmental neuropsychology 1987; 3:37-51

124. **Salthouse** TA, Schroeder DH, Ferrer E: Estimating retest effects in longitudinal assesments of cognitive functioning in adults between 18 and 60 years of age. Developmental psychology 2004; 40:813-822

125. **Sánchez** MP, Nieto A, Barrosos J, Martín V, Hernández MA: Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. European journal of neurology 2008; 15:1091-1099

126. **Sanfilipo** MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R: Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. Neurology 2006; 66:685-692

127. **Schiffer** RB, Caine ED: The interaction between depressive affective disorder and neuropsychological test performance in multiple sclerosis patients. The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 1991; 3:28-32

128. **Schilling** S, Linker RA, König FB, Koziolek M, Bähr M, Müller GA, Paulus W, Gärtner J, Brück W, Chan A, Gold R: Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. Nervenarzt 2006; 77:430-438

129. **Schreiber** H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Muche R, Ludolph AC: Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. Journal of neurology 2005, 252:772-781

130. **Schulz** D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH: Cognition in the early stage of multiple sclerosis. Journal of neurology 2006; 253:1002-1010

131. **Schwid** SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP for the Copaxone Study Group: Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: Minimal changes in a 10-year clinical trial. Journal of the Neurological Sciences 2007; 255:57-63

132. **Simpson** S Jr, Taylor B, Dwyer DE, Taylor J, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Dwyer T, van der Mei I: Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2012; 18:799-806

133. **Solari** A, Radice D, Manneschi L, Motti L, Montanari E: The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. Journal of the neurological sciences 2005; 228:71-74

134. **Smestad** C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG: Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. European journal of neurology 2010; 17:499-505

135. **Tekok-Kilic** A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Carone D, Srinivasaraghavan B, Yella V, Abdelrahman N, Munschauer F, Bakshi R, Zivandinov R: Independent contributions of cortical gray matter atrophy and

ventricle enlargement for predictiing neuropsychological impairment in multiple sclerosis. Neuroimage 2007; 36:1294-300

136. **Tiemann** L, Penner IK, Hauots M, Schlegel U, Calabrese P: Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. Multiple sclerosis 2009; 15:1164-1174

137. **Tintoré** M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, Montalban X: Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. Multiple sclerosis 2001; 7:359-363

138. **Tombaugh** TN: A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Archives of clinical neuropsychology 2006; 21:53-76

139. **Tselis** A: Epstein-Barr virus cause of multiple sclerosis. Current opinion in rheumatology 2012; 24:424-428

140. **Urbanek** C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TM, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Paul F: Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2010; 16:93-99

141. **Uttner** I, Müller S, Zinser C, Maier M, Süßmuth S, Claus A, Ostermann B, Elitok E, Ecker D, Brettschneider J, Gold R, Tumani H: Reversible impaired memory inuced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. Neurology 2005; 64:1971-1973

142. **Van** der Mei IA, Ponsonby AL, DwyerT, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, Butzkueven H, McMichael AJ: Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. Journal of neurology 2007; 254: 581-590

143. **Weinges-Evers** N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Boers C, Ohlraun S, Zipp F, Paul F: Correlation of self-assessed fatigue and elertness in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2010; 16:1134-1140

144. **Weinstein** A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD: Beuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Archives of neurology 1999; 56:319-324

145. **Wood** B, van der Mei IAF, Ponsonby AL, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, Lucas RM, Taylor BV: Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2013; 19:217-224

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

147. **Zipoli** V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, Amato MP: Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Multiple sclerosis 2010; 16:62-67

148. **Zivadinov** R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, Zambito-Marsala S, Moretti R, Bratina A, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M: A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2001; 70:773-780.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Schreiber für die intensive und flexible Betreuung bei Planung, Durchführung, Auswertung und Verfassung meiner Arbeit. Ohne seine unermüdliche Unterstützung wären die Durchführung der Studie und das Erstellen der Dissertation nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. M. Lang möchte ich ebenfalls für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und für die Bereitstellung der benötigten Materialien und Räumlichkeiten danken.

Ein großer Dank auch an Frau Dr. Schlegel für ihre umfassende Beratung und ihre Arbeit im Rahmen der statistischen Auswertung unserer Daten.

Herrn G. Berry danke ich ganz herzlich für die Unterstützung bei Aufarbeitung und Pflege unserer Daten.

Desweiteren möchte ich mich bei allen Ärzten, Neuropsychologen und Study-nurses der kooperierenden Studienpraxen in Aschaffenburg, Erbach, Hamburg, Kaltenkirchen und Mannheim für die freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Probanden, durch deren Teilnahme eine erfolgreiche Durchführung der Studie überhaupt erst möglich war.

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Publikationen

Poster: Fuchs A, Fischer T, Kauderer C, Lang M, Freidel M, Hofmann W, Elias W, Reifschneider G, Ries S, Bühler B, Bergmann A, Uttner I, Kornhuber A, Ring C, Schlegel S, Penner IK, Schreiber H: Aufmerksamkeit und fronto-temporale Hirnleistungen bei Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) – Verlaufsbeobachtung über 6 Jahre. (Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, September 2012)

Fuchs A, Fischer T, Kauderer C, Lang M, Freidel M, Hofmann W, Elias W, Reifschneider G, Ries S, Bühler B, Bergmann A, Uttner I, Kornhuber A, Ring C, Schlegel S, Penner IK, Schreiber H: Longitudinal assessment of attention and cognitive functions related to fronto-temporal circuits in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) – 6 years follow-up. (Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Oktober 2012)