

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. R. Benecke



**Effekte eines Ausdauertrainings unter normobaren Hypoxiebedingungen
auf die Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose: Ergebnisse einer ran-
domisierten prospektiven Studie.**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des

akademischen Grades Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Anna Pfitzner

geboren am 06.08.1984

in Rostock

Gutachter 1:

Prof. Dr. med. Uwe Klaus Zettl, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität
Rostock

Gutachter 2:

Prof. Dr. med. Peter Flachenecker, Neurologisches Rehabilitationszentrum
Quellendorf, Bad Wildbad / Universität Würzburg

Gutachter 3:

PD Dr. med. Franz Josef Schürer, Abteilung Neurologie und Klinische Neurop-
sychologie, Bad Sülze

Datum der Einreichung: 25.06.2012

Datum der Verteidigung: 11.06.2013

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	I
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	V

1	Einleitung	1
1.1	Multiple Sklerose	2
1.1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie.....	2
1.1.2	Klinik und Diagnostik	5
1.1.3	Therapieoptionen.....	11
1.1.3.1	Schubtherapie	11
1.1.3.2	Kausal orientierte Sekundärprophylaxe	12
1.1.3.3	Symptomorientierte Therapie.....	14
1.1.3.4	Therapien der Zukunft	15
1.2	Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose	17
1.2.1	Pathophysiologie und Diagnostische Möglichkeiten bei Fatigue	17
1.2.2	Therapiemöglichkeiten bei Fatigue	18
1.3	Training und Therapie in künstlicher Höhe.....	20
1.3.1	Physiologische Reaktionen auf die Hypoxieexposition.....	20
1.3.2	Hypoxieformen für die Anwendung in Training und Therapie.....	21
1.3.3	Studienlage zur Hypoxieanwendung als Therapieform	21
2	Fragestellung der Untersuchung	23
3	Patienten und Methoden	24
3.1	Studiendesign.....	24
3.1.1	Ablauf der Studie	24

Inhaltsverzeichnis

3.1.2	Patienten	26
3.1.3	Training	27
3.1.3.1	Ablauf des Trainings	27
3.1.3.2	Training in der normobaren Hypoxiekammer	27
3.1.3.3	Beurteilung der Leistungsfähigkeit und Anpassung der individuellen Trainingsintensität	28
3.1.4	Abbruchkriterien	30
3.2	Erhebung der Zielparameter	30
3.2.1	Fatigue	30
3.2.1.1	Würzburger Erschöpfungs- Inventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS)	30
3.2.1.2	Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	30
3.2.2	Stimmung und Kognition	31
3.2.2.1	Allgemeine Depressionsskala (ADS)	31
3.2.2.2	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	31
3.2.3	Spastik und Motorik	32
3.2.3.1	Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88 (MSSS- 88)	32
3.2.3.2	Zehn- Meter– Gehstest (10 m GT)	32
3.2.3.3	Sechs- Minuten- Gehstest (6 Min GT)	33
3.2.4	Alltagsaktivitäten und neurologische Behinderung	33
3.2.4.1	Expanded Disability Status Scale (EDSS)	33
3.2.4.2	Barthel- Index	33
3.2.5	Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36)	34
3.2.6	Laboruntersuchungen	34
3.2.6.1	Blutbild	34
3.2.6.2	Erythropoetin	35
3.2.6.3	Ferritin	35

Inhaltsverzeichnis

3.2.6.4	Vitamin B12	35
3.2.6.5	CRP	35
3.3	Statistik	35
3.4	Datenschutz	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Patientencharakteristika	37
4.2	Fatigue: Ergebnisse der Hauptanalyse	43
4.3	Fatigue: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse	49
4.4	Stimmung: Ergebnisse der Hauptanalyse	50
4.5	Stimmung: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse	50
4.6	Kognition: Ergebnisse der Hauptanalyse	51
4.7	Kognition: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse	51
4.8	Spastik und Motorik: Ergebnisse der Hauptanalyse	52
4.9	Spastik und Motorik: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse	56
4.10	Alltagsaktivitäten und neurologische Behinderung: Ergebnisse der Hauptanalyse	56
4.11	Alltagsaktivitäten und neurologische Behinderung: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse	57
4.12	Lebensqualität: Ergebnisse der Hauptanalyse	57
4.13	Lebensqualität: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse	59
4.14	Laborparameter: Ergebnisse der Hauptanalyse	59
4.15	Laborparameter: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse	59
4.16	Zusammenhänge zwischen den Zielparametern	61

5	Diskussion	64
5.1	Der Einfluss von Rehabilitation, Ausdauertraining unter normoxischen und Ausdauertraining unter hypoxischen Bedingungen auf die MS- bedingten Symptome	66
5.1.1	Beeinflussung der Fatigue	66
5.1.2	Beeinflussung der Stimmung	69
5.1.3	Beeinflussung der Kognition	70
5.1.4	Beeinflussung der Spastik, Motorik und des neurologischen Behinderungsgrads	71
5.1.5	Beeinflussung der Lebensqualität	72
5.2	Training in Hypoxie: die bessere Alternative?	74
5.3	Nebenwirkungen der Therapien und Abbruchgründe	76
5.4	Beeinflussung des Erythropoetinspiegels	79
5.5	Intention to treat - Analyse	81
5.6	Limitierungen der Studie und Ausblick	82
6	Zusammenfassung	84
7	Literatur	87
8	Anhang	96
8.1	Abbilungsverzeichnis	96
8.2	Tabellenverzeichnis	100
8.3	Ergebnistabellen der Hauptanalyse	109
8.3.1	Parametervergleich zwischen den Therapiegruppen	109
8.3.2	Ergebnisse des Vergleiches Abbrecher versus Nichtabbrecher	113
8.4	Ergebnistabellen der Intention- to- treat- Analyse	113
8.4.1	Mittelwerte und Standardabweichungen der Therapiegruppen	114

Inhaltsverzeichnis

8.4.2	Parametervergleich zwischen den Therapiegruppen	121
8.4.3	Korrelationen	125
8.5	Fragebögen	128
8.5.1	Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS).....	128
8.5.2	Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	129
8.5.3	Allgemeine Depressionsskala (ADS)	131
8.5.4	Multiple Sclerosis Spasticity Severity Scale (MSSS-88).....	132
8.5.5	SF-36 Health Survey (SF-36)	139
 <i>Eidesstattliche Erklärung</i>		VII
 <i>Thesen</i>		VIII
 <i>Danksagung</i>		XI

Abkürzungsverzeichnis

10 m GT	Zehn- Meter- Gehtest
14d	14. Studientag
6 min GT	6 Minuten Gehtest
7d	7. Studientag
ADS / ADS-L	Allgemeine Depressionsskala, lange Version (L)
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGN- LL	Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EPO	Erythropoetin
Ergo	Ergometergruppe
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
GKS	Glukokortikosteroide
Hb	Hämoglobin
HK	Höhenkammergruppe
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KHK	Koronare Herzkrankheit
Ko	Kontrollgruppe
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>
MS	Multiple Sklerose
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSSS-88	<i>Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88</i>
MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
m ü NHN	Meter über Normalhöhennull
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NHN	Normalhöhennull

Abkürzungsverzeichnis

n.b.	nicht bestimmt
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanzwert (<i>probability</i>)
r	Korrelationskoeffizient
PPMS	primär progredient verlaufende Multiple Sklerose (<i>primary progressiv MS</i>)
RRMS	schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (<i>relapsing remitting MS</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SF-36	<i>Short Form 36 Health Survey</i>
Sig.	Signifikanz
SPMS	sekundär progredient verlaufende Multiple Sklerose (<i>secondary progressiv MS</i>)
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
T-Wert	Wert auf einer Normskala bei der MW= 50 und SD= 10 ist
VAS	Visuelle Analogskala
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
WEIMuS	Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose
ZNS	Zentralnervensystem

Um die Lesbarkeit der vorliegenden Dissertationsschrift zu gewährleisten wird bei der Bezeichnung von Personengruppen das generische Maskulinum verwendet.

1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste immunvermittelte Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) und führt, im Formenkreis der neurologischen Erkrankungen, am häufigsten zu einer bleibenden Behinderung bei jungen Erwachsenen. Bundesweit sind etwa 35 % der MS-Patienten aufgrund der MS erwerbsunfähig (Stuke et al. 2009). Einer der Hauptgründe, der für die Erwerbsunfähigkeit von MS-Patienten angegeben wird (Jackson et al. 1991), ist gleichzeitig das am häufigsten geklagte Symptom der MS: die Fatigue (Minden et al. 2006). Zwischen 60 und 90 % der Patienten geben an, unter ihr zu leiden, für 14 % ist sie das am meisten einschränkende Symptom und für 55 % eines der schwerwiegendsten Symptome der Erkrankung überhaupt (Fisk et al. 1994; Greim et al. 2007). Zurzeit existieren einige, sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten der Fatigue, die von Expertengruppen empfohlen werden, jedoch nicht für die Indikation Fatigue zugelassen sind (Henze et al. 2006). Bisher gibt es keine allein stehende Therapie mit durchschlagender Wirkung auf die Fatigue (Branas et al. 2000). Vielmehr beruht die Therapie dieses Symptoms auf individuellen Behandlungsversuchen, deren Wirksamkeit nur durch eine schwache Studienlage belegt ist. Aus der Bedeutung der Fatigue für die MS-Patienten und die gleichzeitig unzureichenden Möglichkeiten zu ihrer Linderung ergibt sich die Notwendigkeit weiterer Forschungsaktivität auf diesem Gebiet. Studien hierzu konnten zeigen, dass körperliche Aktivität, z.B. in Form eines aeroben Ausdauertrainings, das Potential hat, die MS-bedingten Symptome Fatigue und Depression sowie die Lebensqualität zu verbessern (Petajan et al. 1996; Mostert und Kesselring 2002; Rasova, Havrdova et al. 2006; Dalgas et al. 2010)

In der vorliegenden Studie sollte erstmalig untersucht werden, ob ein aus dem Leistungssport bekanntes Verfahren, das Ausdauertraining unter Hypoxiebedingungen, die Fatigue und andere Symptome der MS positiv beeinflussen kann und dabei im medizinischen Alltag praktikabel umsetzbar ist.

Die in diesem Kapitel folgenden Darstellungen zur Definition, Diagnostik und Therapie der MS sollen dem Verständnis der vorliegenden Arbeit dienen. Soweit nicht anders angegeben basieren sie auf den aktuellen Empfehlungen der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG 2004; MSTKG 2006) sowie den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN 2008, DGN 2012).

1.1 Multiple Sklerose

Die MS ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, bei der es zu einer immunvermittelten Demyelinisierung und axonaler Schädigung der Neurone kommt (Lucchinetti et al. 2000; Lassmann et al. 2007). Klinisch können verschiedene Stadien und Verlaufstypen unterschieden werden (Lublin und Reingold 1997):

- klinisch- isoliertes Syndrom (KIS)
- schubförmig verlaufende MS (*relapsing remitting MS*; RRMS)
- sekundär progredient verlaufende MS (*secondary progressive MS*; SPMS)
- primär progredient verlaufende MS (*primary progressive MS*; PPMS)

Ein Schub ist definiert als das Neuauftreten oder das Wiederaufflammen bereits aufgetretener neurologischer Ausfälle, die mindestens 24 Stunden anhalten, nicht durch eine Erhöhung der Körpertemperatur oder Infektionen zu erklären sind und sich mindestens 30 Tage nach Beginn vorausgegangener Schübe manifestieren. Symptome, die sich im Rahmen eines Schubes entwickeln können sich vollständig zurückbilden (McDonald et al. 2001). Persistieren sie länger als sechs Monate geschieht dies nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 - 10 Prozent (Ellison et al. 1994). In 85 - 95 % der Fälle beginnt die MS mit einem schubförmigen Verlauf. Unbehandelt gehen nach zehn Jahren die Hälfte der Fälle in einen sekundär progredienten Verlaufstyp über. Dieser kann von Schüben begleitet sein. Bei 5 - 15 % der MS- Patienten beginnt die Erkrankung mit einer schleichenden Zunahme neurologischer Ausfälle, sie wird dann als primär progredient verlaufende MS (PPMS) bezeichnet. Das erstmalige Auftreten neurologischer Ausfälle, welches auf einen demyelinisierenden Prozess deutet, wird als klinisch isoliertes Syndrom (KIS) bezeichnet (McDonald et al. 2001). Es gilt als Anfangsstadium der MS, bei dem zur Diagnosestellung einer MS die definitionsgemäß notwendige zeitliche Dissemination (noch) fehlt.

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie

In Deutschland liegt die Inzidenz der MS bei fast 3,5 - 5 / 100.000 Einwohnern. Weltweit geht man von über zwei Millionen Erkrankten aus (Hein und Hopfenmüller 2000). Der Erkrankungsgipfel der schubförmig verlaufenden MS liegt typischerweise um das 30. Lebensjahr. Fälle von Erstmanifestationen im Kindes- oder Greisenalter (> 70. Lebensjahr) sind bekannt, aber selten. Von der schubförmig verlaufenden MS sind Frau-

en etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer (Koch-Henriksen und Sorensen 2010). Die primär progrediente MS dagegen trifft Männer ebenso häufig wie Frauen und tritt eher später, zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, auf (DGN 2012). Menschen kaukasischen Ursprungs in den gemäßigten Breiten erkranken häufiger als solche in äquatorialen Regionen (Ebers und Sadovnick 1994). Dennoch sind epidemieartige Häufungen zum Beispiel auf den Färöer-Inseln und auf Sizilien beschrieben (Joensen et al. 2010). Menschen, die im Kindesalter migrieren, nehmen das MS-Erkrankungsrisiko des neuen Landes an, ältere Migranten behalten das Erkrankungsrisiko des Herkunftslandes (Gale und Martyn 1995). Das Risiko an MS zu erkranken reicht von 0,3 % in der Normalbevölkerung über vier Prozent bei einem Geschwisterkind, bis zu 31 % bei einem monozygoten Zwilling eines MS-Erkrankten (Robertson et al. 1996). Insgesamt nimmt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad zu. Nach diesen Erkenntnissen geht man von einer multifaktoriellen Genese der MS aus, in der sowohl genetische (HLA) als auch Umweltfaktoren wie die Exposition gegenüber UV-Strahlung, der damit verbundene Vitamin D-Stoffwechsel, der Geburtsmonat und das Rauchen eine Rolle spielen (Willer et al. 2005; Handel et al. 2010; Ramagopalan et al. 2010).

Histologisch ist die MS durch eine (multi-)fokale, T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktion mit konsekutiver Makrophagen- und Mikrogliaaktivierung sowie eine B-Zell-Aktivierung gekennzeichnet. Sie führt zu Demyelinisierung, axonaler Schädigung und reaktiver glialer Narbenbildung (Sklerose). Histopathologisch unterscheidet man vier Muster (Lassmann et al. 2001, Abb. 1).

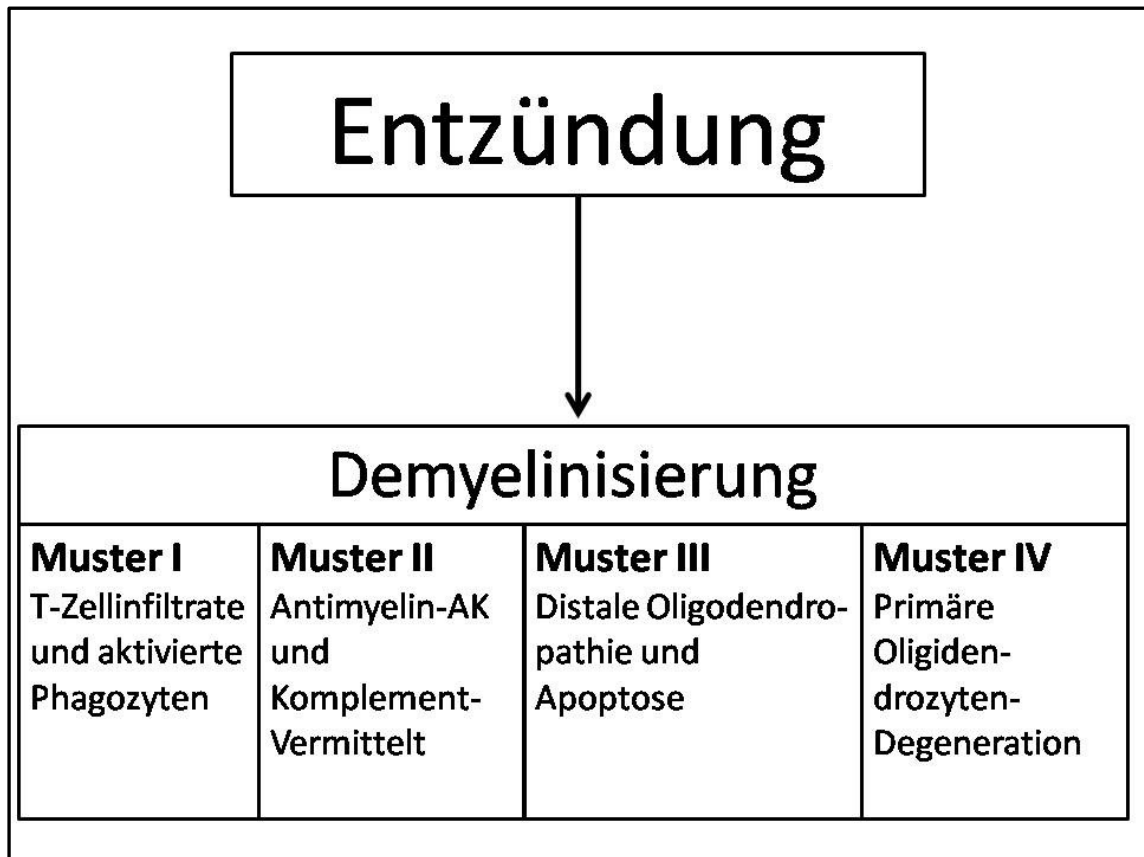


Abb. 1: Mechanismen der Demyelinisierung in MS- Läsionen (modifiziert nach Lassmann und Kollegen 2001): Darstellung der den vier bekannten histopathologischen Mustern zugrundeliegenden Mechanismen. Alle basieren auf Vermittlung verschiedener T-Zellpopulationen (Tc1 zytotoxische, Th1+2: Helfer-T-Zellen), Makrophagen und aktivierter Mikroglia. Gewebeschädigung durch: Muster I: T-Zell- und Makrophagen- Aktivierung, Muster II: Antikörper(AK)- und Komplement, Muster III: degenerative Veränderungen periaxonaler (distaler) Oligodendrozyten gefolgt von Apoptose, Muster IV: primäre Oligodendrozytendegeneration.

Die Einzelherde können zu entzündlichen Plaques konfluieren (Lassmann 2004). Prädispositionsstellen des Entzündungsprozesses sind die periventrikuläre weiße Substanz, der Nervus opticus, der Hirnstamm, das Kleinhirn und das Rückenmark (Pittock und Lucchinetti 2007). Entzündung, Demyelinisierung und axonale Schädigung führen zu einer Störung der neuronalen Leitfähigkeit und somit in Abhängigkeit von der Lokalisation des Prozesses im ZNS zu einem entsprechenden neurologischen Defizit. Die Demyelinisierung kann nach Abklingen der Entzündung durch Remyelinisierung reversibel sein. Die Demyelinisierung ist demnach wahrscheinlich verantwortlich für das klinische Bild der schubförmig verlaufenden MS, während eine schleichende Akkumulation neurologischer Defizite eher auf die irreversiblen axonalen Schädigungen zurückzuführen ist (Lassmann et al. 2001; Lassmann 2004). Die axonale Schädigung entsteht während des akuten Entzündungsprozesses in den sogenannten aktiven Läsionen.

sionen, scheint aber auch in alten inaktiven Läsionen voranzuschreiten (Lassmann 2004). Hier findet sich eine Reduktion der Neuritendichte um 50-70% (Lassmann et al. 2001).

1.1.2 Klinik und Diagnostik

Vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung der MS vergehen in Deutschland im Durchschnitt 3,1 Jahre (Stuke et al. 2009). Je nach Lokalisation des Entzündungsherdes kann es zu Störungen in den einzelnen funktionellen Systemen kommen. So treten motorische Störungen bis hin zu Paralysen, Sensibilitätsstörungen, visuelle (Visusverschlechterungen, Skotome) und zerebelläre (Ataxie) Defizite, Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion, Hirnnervenausfälle sowie Beeinträchtigungen der neuropsychologischen und emotionalen Funktionen (Kognitionsstörungen, Depression) auf. Laut Auswertungen des deutschen MS-Registers (Stuke et al. 2009) manifestiert sich die MS am häufigsten erstmalig mit Sensibilitätsstörungen (43 %), Lähmungen (37 %) oder visuellen Beeinträchtigungen (30 %). Im Verlauf der ersten zwei Jahre steht die Fatigue (ca. 40 % der Patienten) an erster Stelle der am häufigsten genannten Symptome, gefolgt von Schmerzen (25 %) und Ataxie (24 %). Nach einem Krankheitsverlauf von 15 Jahren stehen Spastik (76 %) und Blasenfunktionsstörungen (74 %) im Vordergrund der Beschwerden. Der Anteil der unter Fatigue leidenden Patienten steigt auf 68 %. Im Krankheitsverlauf sind bis zu 90 % der MS-Patienten von ihr betroffen (Stuke et al. 2009).

Letztlich führen die MS-bedingten funktionellen Beeinträchtigungen und die damit verbundenen sozialen Folgen wie die Erwerbsunfähigkeit zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität bei Patienten mit MS (Miller und Dishon 2006).

Im Jahre 2001 veröffentlichte ein internationales Expertengremium unter der Federführung von W. I. McDonald Kriterien zur Diagnosestellung der MS, welche international anerkannt sind und weltweit klinisch angewendet werden (McDonald, Compston et al. 2001). Nach vier Jahren klinischer Erprobung erfolgte 2005 unter C.H. Polman die erste Revision der McDonald-Kriterien (Polman et al. 2005). Anfang 2011 folgte eine erneute Revision (Polman et al. 2011). Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit waren die Kriterien von 2005 gültig, deshalb bezieht sich die vorliegende Arbeit auf diese Kriterien. Sie basieren auf der neurologischen Anamnese, der Objektivierung neurologischer Defizite und paraklinischen Befunden aus MRT-, elektrophysiologischen und Liquoruntersuchungen. Entscheidend für die Diagnosestellung ist, nach

Ausschluss anderer Ursachen, der Nachweis einer zentralnervösen Störung mit räumlicher und zeitlicher Dissemination (Tab. 1).

Tab. 1 Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose (MS) (modifiziert nach McDonald et al. 2001 und Polman et al. 2005)

Klinische Präsentation	Zusätzlich erforderliche Befunde
<p>≥ 2 Schübe</p> <p>objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen</p>	Keine
<p>≥ 2 Schübe</p> <p>objektiver klinischer Nachweis</p> <p>1 Läsion</p>	<p>Nachweis räumlicher Dissemination durch:</p> <p>MRT⁴ <u>oder</u> ≥ 2 MS- typische Läsionen im MRT + positiven Liquorbefund <u>oder</u> weiteren klinischen Schub</p>
<p>1 Schub</p> <p>objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen</p>	<p>Nachweis zeitlicher Dissemination durch:</p> <p>MRT³ <u>oder</u> weiteren klinischen Schub</p>
<p>1 Schub</p> <p>objektiver klinischer Nachweis</p> <p>1 Läsion</p>	<p>Nachweis räumlicher Dissemination durch:</p> <p>MRT⁴ <u>oder</u> ≥ 2 MS-typische Läsionen im MRT + positiver Liquorbefund¹ <u>und</u></p> <p>Nachweis zeitlicher Dissemination durch:</p> <p>MRT³ <u>oder</u> weiteren klinischen Schub</p>
<p>Primär progredienter Verlauf</p>	<p>Krankheitsprogression über 1 Jahr <u>und</u></p> <p>2 der folgenden Kriterien:</p> <p>im MRT 9 MS-typische Läsionen oder ≥ 4 MS-typische Läsionen + pathologisches VEP² ≥ 2 MS-typische Läsionen der WS im MRT positiver Liquorbefund¹</p>

¹positiver Liquorbefund: Nachweis oligoklonaler Banden oder erhöhter Liquor-IgG-Index;

²pathologisches visuell evoziertes Potential (VEP): MS-typische Veränderungen im VEP (Latenzverzögerung, normale Konfiguration); ³Nachweis zeitlicher Dissemination in der MRT: Kontrastmittel (KM)-aufnehmende Läsion ≥ 3 Monate nach klinischem Schub an anderer Stelle als beim vorangegangenen Schub; falls nicht auf der zum Ereignis passenden Seite, Nachweis neuer MS-Läsion > 30 Tage nach Schub; ⁴Nachweis räumlicher Dissemination in der MRT durch drei der folgenden Kriterien: ≥ 1 KM aufnehmende Läsion oder ≥ 9 hyperintense Läsionen in der T2- Wichtung, ≥ 1 infratentorielle Läsion, ≥ 1 juxtacorticale Läsion, ≥ 3 periventriculäre Läsionen

Die Diagnosestellung der MS ist durch die alleinige klinische Befunderhebung möglich. Für den raschen Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination nach dem ersten Schub und somit der subklinischen Krankheitsprogression ist die MRT essentiell. Sie kann, gemäß den McDonald- Kriterien, mit der Detektion hyperintenser Läsio-

nen in der T₂-Wichtung den sonst zur Feststellung der zeitlichen Dissemination notwendigen zweiten Schub ersetzen (McDonald et al. 2001; Polman et al. 2005). Damit gelingt eine frühzeitige Diagnosestellung und schnelle Therapieeinleitung. Zudem lässt sich durch die in der MRT erkennbare Läsionslast eine Aussage über den prognostischen Krankheitsverlauf treffen (Korteweg et al. 2006). Der entscheidende Einfluss der MRT-Befunde auf die Wahl der Therapiestrategie erfordert eine standardisierte, damit vergleichbare Untersuchungstechnik und Dokumentation (Sailer et al. 2008).

Zur Diagnosestellung einer chronisch progredient verlaufenden MS dienen visuell evozierte Potentiale, zusammen mit der MRT, dem Nachweis der räumlichen Dissemination (Gronseth und Ashman 2000; McDonald et al. 2001). MS-typisch ist hier eine Latenzverzögerung bei normaler Konfiguration der Potentiale (McDonald et al. 2001).

Liquor- und Laboruntersuchung dienen zum einen dem ausdrücklich geforderten Ausschluss anderer, besonders erregungsbedingter Erkrankungen, zum anderen dem Nachweis eines chronischen Entzündungsprozesses im ZNS. Typische Liquorbefunde bei der MS sind eine (Zettl und Tumani 2006):

- leichte Erhöhung des Gesamtproteins (≤ 900 mg/l) und des Albuminquotienten (intakte/leichte Störung der Blut-Hirnschranke),
- lymphozytäre Pleozytose (≤ 50 Zellen/ μ l),
- anhand des Quotienten-Schemas (Reiber-Felgenhauerdiagramm) nachgewiesene intrathekale Immunglobulin-Bildung (meist IgG) und oligoklonale Banden,
- Erhöhung intrathekalen Antikörper gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion)

Differentialdiagnostisch müssen besonders endokrin-nutritive Störungen (z.B. Störungen des Glukosestoffwechsels, Vitamin B12-Mangel), Elektrolytstörungen, Autoimmunerkrankungen (z.B. Kollagenosen, Vaskulitiden), Leukodystrophien sowie Infektionen (z.B. Borrelien, *Treponema pallidum*, Mykoplasmen, HIV, Humanes T-Lymphotropes Virus) ausgeschlossen werden.

In der Anamneseerhebung wird das Bestehen und das frühere Auftreten MS-typischer Symptome erfragt.

Die Quantifizierung der neurologischen Untersuchung erfolgt mittels der 1983 von JF Kurtzke in Anlehnung an die Disability Status Scale entwickelten und mittlerweile international etablierten *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* (Kurtzke 1983; DGN

2012). Sie ermöglicht eine standardisierte Einschätzung des Behinderungsgrades und somit eine Verlaufsbeobachtung. Dabei berücksichtigt sie die Beeinträchtigung der folgenden acht funktionellen Systeme:

Funktionelles System	Möglicher Behinderungsgrade
1. Pyramidenbahn	0 - VI
2. Kleinhirn	0 - V
3. Sensorium	0 - VI
4. Hirnstamm	0 - V
5. Blasen- und Mastdarmfunktion	0 - VI
6. Sehfunktion	0 - VI
7. Zerebrale Funktion	0 - V
8. andere Funktionen	0 - I

Jedem funktionellen System kann ein Behinderungsgrad von 0 („normal“) bis 5 bzw. 6 („maximale Behinderung“) zugeteilt werden. So würde einer schweren Monoparese der Grad 3, einer Tetraplegie der Grad 6 im funktionellen System „Pyramidenbahn“ zugeordnet werden. In Abhängigkeit von der Anzahl der mit einem Behinderungsgrad eingestuften Systeme lässt sich mit einer Tabelle der EDSS- Score ermitteln (Tab. 2).

Tab. 2 Behinderungsgrad angegeben anhand der Expanded Disability Status Scale. (EDSS)
(Kurtzke 1983) unter Berücksichtigung von Anzahl und Schweregrad betroffener funktioneller Systeme (FS)

EDSS	Betroffene FS		Klinik
	Anzahl	Grad	
0,0	0	-	Normale neurologische Funktionen
1,0	1	I	Keine Behinderung
1,5	> 1	I	Keine Behinderung
2,0	1	II	Leichte Behinderung
2,5	2	II	Leichte Behinderung
3,0	3 - 4 oder 1	II III	Leichte bis mäßige Behinderung, erhaltene Gehfähigkeit
3,5	5 oder 2	II III	Mäßige Behinderung, erhaltene Gehfähigkeit
4,0	1	IV	Ca. 500 Meter Gehstrecke ohne Hilfsmittel
4,5	1	IV	Ca. 300 Meter Gehstrecke ohne Hilfsmittel
5,0	1	≥ V	Ca. 200 Meter Gehstrecke ohne Hilfsmittel
5,5	1	≥ V	Ca. 100 Meter Gehstrecke ohne Hilfsmittel
6,0	> 2	III	Ca. 100 Meter Gehstrecke mit einseitiger Unterstützung
6,5	> 2	III	Ca. 20 Meter Gehstrecke mit beidseitiger Unterstützung
7,0	> 1	IV	Ca. 5 Meter Gehstrecke, rollstuhlpflichtig
7,5	> 1	IV	Einige Schritte gehen, rollstuhlpflichtig, Hilfe für Transfer nötig
8,0	> 2	≥ IV	An Bett oder Rollstuhl gebunden, selbständige Pflege, nützlicher Gebrauch der Arme
8,5	> 2	≥ IV	An Bett gebunden, nützlicher Gebrauch der Arme, teils Selbstpflege
9,0	> 2	≥ IV	Essen und Kommunikation möglich, sonst vollkommen hilfsbedürftig
9,5	> 2	≥ IV	Vollkommen hilfsbedürftig
10,0			Tod infolge MS

Ein weiterer etablierter Test zur Beurteilung funktioneller Defizite ist der *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)*. Dieser besteht aus dem 7,62 m („25 feet“) - Gehtest, dem 9- Loch- Steckbretttest (*Nine- Hole- Peg- Test, 9-HPT*) und einem Screening- Test zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit, dem sogenannten *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*. Aus diesen drei Tests wird ein Gesamtwert („Z- Score“) berechnet, der einen Vergleich sowohl innerhalb der untersuchten Gruppe als auch mit anderen Populationen zulässt.

Ein Augenmerk sollte auf „unsichtbare“ oder „weiche“ Symptome wie Fatigue, Depression oder kognitive Störungen gerichtet werden. Zur Dokumentation depressiver Symptome stehen Fragebögen wie die Allgemeine Depressionsskala (ADS) zur Verfügung. Die sinnvolle frühzeitige gezielte neuropsychologische Testung kann durch verschiedene Testsysteme, z.B. den *Faces Symbol Test (FST)*, den *Multiple Sclerosis Inventory Cognition (MUSIC)*, den *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3)* oder die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) erfolgen (Ferreira 2010, Engel et al. 2005, Calabrese et al. 2004). Bei der TAP handelt es sich um ein Computerprogramm, welches in zwölf Untertests die unterschiedlichen Komponenten der Aufmerksamkeit mit einer hohen Spezifität misst (Zimmermann 2007). Die geringe Komplexität der Tests ermöglicht eine Durchführung bei der mnestiche, sensomotorische oder verbale Defizite keinen nennenswerten Einfluss auf die Testergebnisse nehmen.

1.1.3 Therapieoptionen

Da kurative Therapieansätze für die MS zurzeit fehlen, steht die Reduktion der Entzündungsaktivität im Vordergrund (DGN 2012). Ziele sind hierbei die möglichst schnelle und vollständige Rückbildung der im Schub entstandenen Symptome, die Schubprophylaxe, die Verlangsamung der Krankheitsprogression und damit die Stabilisierung bereits eingetretener neurologischer Defizite auf möglichst niedrigem Niveau (DGN 2012). Ebenso wichtig ist die Behandlung der MS- bedingten Symptome, welche medikamentöse Therapien, Physiotherapie, Rehabilitationsmaßnahmen und Hilfsmittelverordnungen umfasst (MSTKG 2004).

1.1.3.1 Schubtherapie

Bei Auftreten eines Schubes erfolgt, nach Ausschluss eines akuten Infektes und Kontraindikationen für die Anwendung von Glukokortikosteroiden, eine intravenöse Glukokortikosteroid- Therapie (DGN 2012). Über drei bis fünf Tage werden einmal täglich 1000 mg Methylprednisolon appliziert. Möglich ist eine orale Applikation von

500 mg täglich. Ist nach zwei Wochen keine Besserung eingetreten, erfolgt eine Wiederholung der Infusion, gegebenenfalls mit erhöhter Dosis (2 g/d). Kommt es auch hierbei nicht zu einer Rückbildung der Symptome, kann die Durchführung einer Plasmapherese erwogen werden. Gleiches gilt bei Symptomverschlechterung unter der Glukokortikosteroid- Therapie.

1.1.3.2 Kausal orientierte Sekundärprophylaxe

Die Sekundärprophylaxe der schubförmig verlaufenden MS beruht auf entzündungshemmenden Effekten von immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Medikamenten. Der entscheidende Wirkmechanismus ist nicht bei allen Substanzen geklärt. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn bereits nach dem ersten Schub wird angestrebt (DGN 2012).

Als Basistherapeutika der ersten Wahl zugelassen sind die Immunmodulatoren Interferon- β - 1a (Avonex®, Rebif®), Interferon- β - 1b (Extavia® , Betaferon®) und Glatirameracetat (Copaxone®) (DGN 2012). Sie reduzieren Frequenz und Schwere von Schüben sowie die Krankheitsaktivität in der MRT (Goodin et al. 2002). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Zeitspanne zwischen dem Auftreten des ersten MS-verdächtigen Symptoms (KIS) bis zum Auftreten weiterer Schübe verlängert werden kann. Dies führte zur Zulassung der β -Interferone und Glatirameracetat beim klinisch isolierten Syndrom, sofern ein hohes Risiko zur Entwicklung einer manifesten MS besteht (Jacobs et al. 2000; Kappos et al. 2007, Anonymous 2011, Comi et al 2001 O’Conner 2009).

Ein Reservemedikament in der Basistherapie ist das Immunsuppressivum Azathioprin, welches nur noch selten, dann besonders bei zusätzlichem Bestehen anderer Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird (DGN 2012).

Für intravenöse Immunglobuline (IVIG) konnte ein positiver Effekt auf die Schubrate und die in der MRT sichtbare Aktivität gezeigt werden (Sorensen 2003). Bisher wurden keine IVIG zur Behandlung der MS zugelassen, sie sind aber das einzige Medikament, welches ohne größeres Risiko in Schwangerschaft und Stillzeit zur Schubprophylaxe eingesetzt werden kann (MSTKG 2006). Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ohne Therapie oder mit Krankheitsaktivität unter Interferon- β steht ein humanisierter Antikörper, Natalizumab (Tysabri®), als Monotherapeutikum zur Verfügung (Eskalationstherapie) (Polman et al. 2006). Er blockiert die Migration von Leukozyten aus den Gefäßen ins Zielgewebe und reduziert die Schubaktivität, die EDSS- Progression und

die Krankheitsaktivität in der MRT (Polman et al. 2006). Das potentielle Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen unter der Therapie mit Natalizumab führte zur Zulassungseinschränkung auf die zwei oben genannten Patientengruppen. Seit März 2011 ist das oral applizierbare Fingolimod (Gilenya®) zugelassen und kann, wie Natalizumab, bei Patienten mit RR-MS mit hoher Schubaktivität eingesetzt werden (Kappos et al. 2010; DMSG 2011).

Im Rahmen individueller Heilversuche finden die Immunsuppressiva Cyclophosphamid und Methotrexat gelegentlich Anwendung (Calabresi et al. 2002; MSTKG 2006) (Abb. 2).

Für Patienten mit einer sekundär chronisch progredient oder progressiv-schubförmig verlaufenden MS steht neben den genannten Basistherapeutika im Rahmen der Eskalationstherapie Mitoxantron zur Verfügung (Hartung et al. 2002; DGN 2012).

Für die primär progredient verlaufende MS konnten bisher keine den Verlauf beeinflussenden Immunmodulatoren gefunden werden. Empfohlen wird hier bei schneller Progredienz die regelmäßige Durchführung von Glukokortikosteroid-Stoß-Therapien im Abstand von drei Monaten (DGN 2012).

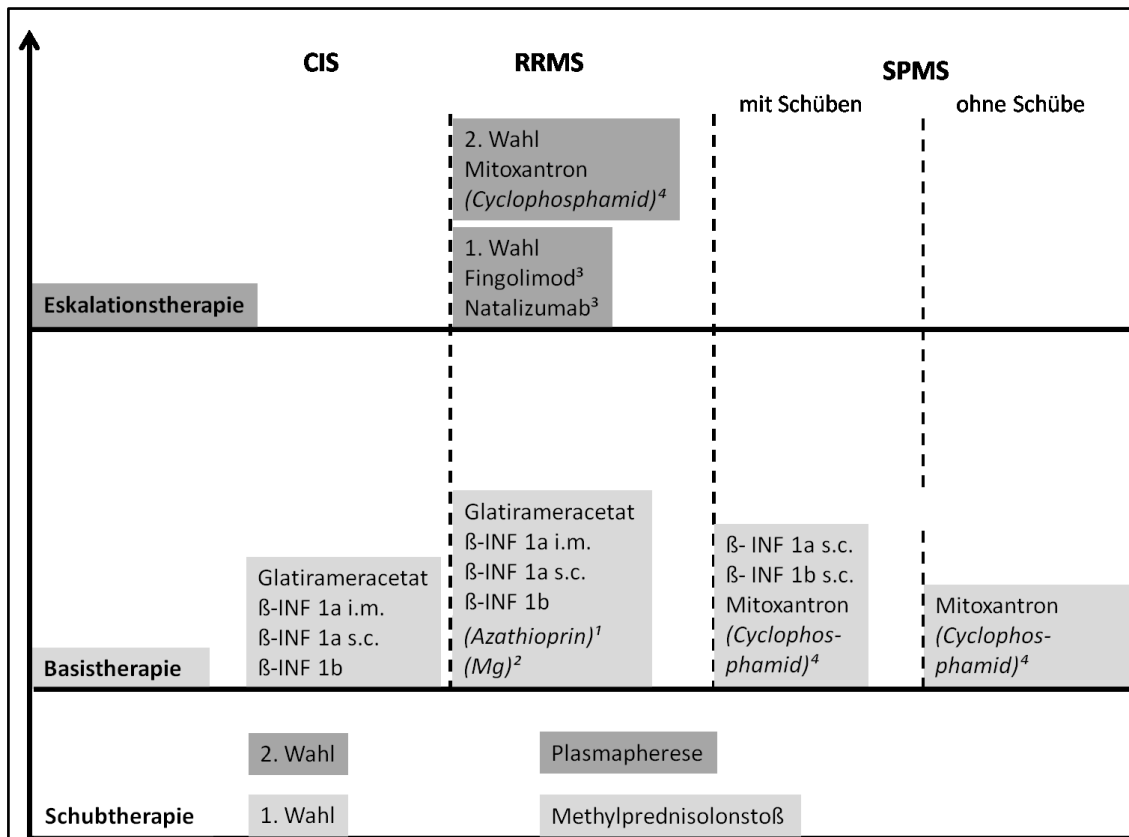


Abb. 2: Immunmodulatorische Stufentherapie des Klinisch Isolierten Syndroms (CIS), der schubförmig (RRMS) und der sekundär chronisch progredient (SPMS) verlaufenden Multiplen Sklerose. Modifiziert nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2012 (DGN 2012). Die Reihenfolge der vertikalen Anordnung impliziert keine Überlegenheit der Präparate. Präparate eines Kastens haben eine Anwendungsindikation. ¹Zugelassen, wenn β-INF nicht möglich oder Stabilität unter Azathioprin erreicht; ²im Einzelfall postpartal vor Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen; ³ebenso Zulassung für therapienaive Patienten mit ≥2 behindernden Schüben mit Krankheitsprogress in den letzten 12 Monaten sowie mind. 1 Gadolinium- positiven Läsion bzw. Zunahme der T2- Läsionen in der MRT; ⁴Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankungen, Anwendung nur an Zentren empfohlen. INF: Interferon, i.m.: intramuskulär, s.c.: subcutan.

1.1.3.3 Symptomorientierte Therapie

Bei noch fehlenden kurativen Therapieoptionen kommt der symptomatischen Therapie eine entscheidende Rolle zu. Sie hat zum Ziel die fortschreitende Behinderung, die zum Verlust der Selbständigkeit und zu verminderter Teilnahme an sozialen Aktivitäten führt, zu minimieren und so die Lebensqualität der MS- Patienten zu steigern. Sie basiert auf einem multimodalen Konzept aus medikamentösen, physiotherapeutischen und neuropsychologischen Behandlungen (MSTKG 2004). Die Behandlung funktionaler Störungen sind dabei ebenso wichtig wie das Informieren von Patienten und Angehörigen über die Erkrankung und die Vermittlung entsprechender medizinischer und

sozialer Ressourcen, die eine bestmögliche soziale Integration, Adaptation und Krankheitsbewältigung ermöglichen (Kesselring und Beer 2005). Für die medikamentöse Therapie der wichtigsten Symptome wie Fatigue, Spastik, Schmerzen, Blasen- und Sexualfunktionsstörungen, Depression, Tremor und kognitiven Störungen existieren einige Substanzen, die jedoch zum Teil nicht für die Behandlung von Symptomen der MS zugelassen sind. Ihre Anwendung beruht auf Therapieerfahrungen und Empfehlungen von Expertengruppen wie der MSTKG, da diesbezügliche Studien hohen Evidenzgrades fehlen (Henze et al. 2006).

Eine Möglichkeit, das multimodale Therapiekonzept gezielt umzusetzen, sind interdisziplinäre Rehabilitationsmaßnahmen, in denen Neurologen, Physiotherapeuten, Psychologen, Ergotherapeuten, Logopäden und Sozialarbeiter je nach Verlaufsform, Krankheitsstadium und Symptomen einen individuellen Behandlungsplan erstellen können. Studien haben gezeigt, dass solche Maßnahmen zu einer Reduktion von Behinderung und Invalidität sowie zur Steigerung der Lebensqualität führen können (Freeman et al. 1997). Dieser Effekt kann, selbst unter Krankheitsprogredienz, noch bis zu neun Monaten nach Abschluss der Rehabilitation nachgewiesen werden (Kidd und Thompson 1997; Freeman et al. 1999; Patti et al. 2002). Aufgrund von Studiendaten ist die stationäre einer ambulanten Maßnahme hinsichtlich der Verbesserung des Behinderungsgrades, der Lebensqualität und Mobilität überlegen (Solari et al. 1999; Wile et al. 2001).

Zudem wird aerobes Ausdauertraining in den DGN-Leitlinien und von der MSTKG empfohlen, da kleinere Studien zeigen konnten, dass es neben einer Steigerung von Kraft, Gehfähigkeit und Lebensqualität (Romberg et al. 2004; van den Berg et al. 2006) auch zu einer Verminderung von Angst, Depression und Fatigue führen kann (Petajan et al. 1996; Mostert und Kesselring 2002; Newman et al. 2007).

1.1.3.4 Therapien der Zukunft

Es befinden sich zahlreiche Substanzen und Verfahren zur Behandlung der MS in der Erprobung. Alle haben zum Ziel durch die Modulation des Immunsystems die entzündungsbedingende Autoimmunreaktion zu minimieren. Ein weiteres Ziel ist es, die Therapiehandhabung zu vereinfachen. So werden oral-applizierbare Substanzen wie Fingolimod (Gilenya®) und Cladribine (Movectro®) auf ihre Wirksamkeit bei der MS untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sie die Schubrate und die Krankheitsaktivität in der MRT reduzieren und den Progress der Behinderung verlangsamen (Cohen et

al. 2010; Giovannoni et al. 2010; Kappos et al. 2010). Fingolimod erhielt 2010 die Zulassung zur Erstbehandlung der MS in Russland und den USA (Food- And- Drug- Administration 2010; Novartis- AG 2010). Seit März 2011 ist es auch auf dem europäischen Markt zur Monotherapie bei MS- Patienten mit hoher Schubrate im Rahmen der Eskalationstherapie zugelassen (DMSG 2011, DGN 2012). Es handelt sich um einen Sphingosin- 1- Phosphat- Rezeptor- Modulator, welcher die Auswanderung von Lymphozyten aus den lymphoiden Organen in das Blut hemmt. Mittlerweile befinden sich weitere oral anwendbare Sphingosin- 1- Phosphat- Rezeptor-Modulatoren wie ONO- 4641 im Rahmen von Phase- II- Studien in der klinischen Prüfung (Ohno et al. 2010, Anonymus 2012). Cladribine, ein Zytostatikum der Gruppe der Antimetabolite, in Deutschland zur Behandlung der Haarzelleukämie zugelassen, erhielt 2010 die Erstzulassung in Russland (Merck- KGaA 2010) und Australien (Merck- KGaA 2010) für die Indikation schubförmig verlaufende MS. Eine Zulassung für die Europäische Union wurde bisher durch die Europäische Arzneimittelagentur aufgrund eines unausgewogenen Nutzen- Risikoverhältnisses abgewiesen (Merck-KGaA 2010).

In Phase- III-Studien werden zur Zeit drei weitere oral- applizierbare Wirkstoffe Dimethylfumarat (Gold et al. 2011), Laquinimod (Comi et al 2012) und Teriflunomid (O'Conner et al. 2011) auf ihre immunmodulierende Wirkung bei der MS untersucht. Erste positive Ergebnisse zu allen drei Substanzen wurden auf Kongressen berichtet.

Neben Natalizumab befinden sich weitere humanisierte Antikörper wie Alemtuzumab, Orelizumab oder Daclizumab zur Behandlung der MS in der Entwicklung (Coles et al. 2008, Kappos et al. 2011, Wynn 2010). Für den CD52- Antikörper Alemtuzumab (Campath®) konnte in einer doppelblind- kontrollierten Phase- II- Studie eine schubreduzierende Wirkung gezeigt werden, die der der Interferone überlegen zu sein scheint (Coles et al 2011). Allerdings wurde die Studie abgebrochen, da 6 Patienten eine Immunthrombozytopenie entwickelten (DGN 2012). Derzeit laufen mehrere Phase- III- Studien, um Wirksamkeit und Verträglichkeit zu prüfen (DGN 2012, Pressemitteilung www.bayerhealthcare.com 2007).

Die Möglichkeit der Knochenmarktransplantation befindet sich in Erprobung (Mancardi und Saccardi 2008, Roccatagliata 2007). In der Auswertung der *Blood und Marrow Transplantation Group* von 183 schwer betroffenen MS- Patienten zeigte sich eine Verbesserung oder Stagnation des Behinderungsgrades bei 63 % der behandelten Patienten über 42 Monate nach Transplantation (Saccardi et al. 2006).

Als Substanz mit potenziell neuroprotektiver Wirkung wird Erythropoetin (EPO) für die Anwendung bei der MS untersucht. In tierexperimentellen Studien konnten neuroregenerative und hemmende Effekte auf Entzündungsreaktionen (experimental autoimmune encephalomyelitis) des ZNS gezeigt werden (Agnello et al. 2002; Lykissas et al. 2007; Chen et al. 2010). Auf dieser Grundlage wurde eine Studie mit acht MS-Patienten durchgeführt, bei denen intravenös appliziertes, hochdosiertes Erythropoetin (Ehrenreich et al. 2007) positive Effekte auf motorische und kognitive Funktionen zeigte.

Im Blick auf die symptomatische Therapie wurde Fampridin (Fampyra®), ein in den USA seit 2010 zugelassenes Medikament, im Frühjahr 2011 auch in Deutschland die Zulassung erteilt (EMA 2011). Es handelt sich bei dem Wirkstoff 4- Aminopyridin, um einen Kaliumkanal- Blocker, der einen positiven Einfluss auf die Gehfähigkeit von MS-Patienten hat (Goodman et al. 2009, Goodman et al. 2010). Weiterhin wird die Wirkung von Cannabinoiden auf Symptome der MS, besonders die Spastik, erforscht. In Großbritannien wurde im Juni 2010 Sativex®, ein Cannabinol- haltiges oromukosal-Spray, zur Therapie der Spastik bei MS zugelassen (Medicines-and-Healthcare-products-Regulatory-Agency 2010). Die Zulassung in Deutschland erfolgte im Mai 2011 (DGN 2012).

1.2 Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose

Die Fatigue ist das am häufigsten geklagte Symptom bei Patienten mit MS (Minden et al. 2006). Es handelt sich um eine pathologische körperliche und/oder kognitive Ermüdbarkeit (Greim et al. 2007), welche im Tagesverlauf zunimmt, sich meist durch Wärme verstärkt (Uhthoff- Phänomen) und von den Betroffenen als auffallend anders als normale Müdigkeit oder Erschöpfung beschrieben wird (MSTKG 2004).

1.2.1 Pathophysiologie und Diagnostische Möglichkeiten bei Fatigue

Die pathophysiologische Grundlage der Fatigue ist ungeklärt. Als Ursachen werden, unter anderem, zentrale Entzündungsreaktionen mit dem konsekutiven Anstieg von Zytokinen (Heesen et al. 2006) und Störungen der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenachse diskutiert. Eine weitere Theorie vermutet, dass es durch die axonale Schädigung zu einer kompensatorischen Aktivierung größerer Hirnareale kommt, um kognitive und motorische Aufgaben bewältigen zu können. Damit einhergehend wäre ein gesteigerter Metabolismus und Regenerationsbedarf (Chaudhuri und Behan 2004). Zudem ist bekannt, dass der gegenüber gesunden Kontrollpersonen

reduzierte Trainingszustand der MS Patienten eine frühzeitige Ermüdung bedingt (de Haan et al. 2000). Offensichtlich ist die Fatigue ein multidimensionales Symptom, bei dem sowohl zentrale als auch periphere Anteile unterschieden werden können (Chaudhuri und Behan 2000). Die periphere Fatigue beschreibt das Unvermögen, auf neuromuskulärer Ebene eine bestimmte Muskelkraft aufrecht zu erhalten. Die zentrale Fatigue äußert sich in der Initiierung und Aufrechterhaltung von Aktivitäten, die eine hohe Selbstmotivation erfordern. Eine klinische Unterscheidungsmöglichkeit besteht in Störungen der Aufmerksamkeitsleistungen (mentale Fatigue) und der körperlichen Aktivitäten (physische Fatigue). Die Fatigue kann Hauptsymptom der Erkrankung sein und zu starken Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit (Smith und Arnett 2005) und der Teilnahme an sozialen Aktivitäten führen. Auch über das Auftreten der Fatigue als einzige Manifestation eines Schubes wurde berichtet (Flachenecker und Meissner 2008). Die Quantifizierung der Fatigue gestaltet sich schwierig, da die Ergebnisse durch andere Symptome, zum Beispiel eine Depression, beeinflusst werden (Mills und Young 2010). Es existieren verschiedene Skalen zur Erfassung der Fatigue, wie die *Fatigue Severity Scale (FSS)*, die *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* oder das Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS). Gemeinsam ist allen, dass sie als Fragebogen auf der Selbsteinschätzung des Patienten beruhen. Objektive Methoden zur Einschätzung der Fatigue gibt es bisher nur ansatzweise (Greim et al. 2007). Jüngste Hinweise darauf, dass der neuropsychologische Untertest *Alertness* der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) mit der Selbsteinschätzung der Fatigue korreliert, legen die Annahmen nahe, dass er sich zur objektiven Einschätzung der Fatigue verwenden lassen könnte (Flachenecker und Meissner 2008; Weinges-Evers 2010).

1.2.2 Therapiemöglichkeiten bei Fatigue

Entscheidend für die Therapie der Fatigue ist das Erkennen des Symptoms und die Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen oder Symptomen der MS wie Depression oder Schlafstörungen, die eine pathologische Ermüdbarkeit vortäuschen können (Mills und Young 2010). Zur medikamentösen Therapie stehen Substanzen zur Verfügung, die für die MS nicht zugelassen sind, für die sich jedoch in wenigen kleinen Studien ein positiver Einfluss auf die Fatigue gezeigt wurde (DGN 2012). Dies gilt für das gut verträgliche Amantadin und für Pemolin. Pemolin ist ein zentral wirksames Stimulans, welches insgesamt weniger wirksam ist als Amantadin und zum Teil mit zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen einhergeht (Krupp et al. 1995). Amantadin ist

vergleichsweise am besten hinsichtlich seiner Wirkung auf die Fatigue bei Patienten mit MS untersucht. Ein Review über fünf doppelblind kontrollierte Studien berichtet über geringe und inkonsistente Effekte der Amantadin-Therapie in allen Studien (Pucci, Branäs et al. 2007). Krupp et al. fanden zwar einen Vorteil von Amantadin gegenüber Placebo in Hinsicht auf eine Verbesserung der Fatigue, nicht jedoch für Pemolin (Krupp, Coyle et al. 1995). Zudem unterstrichen sie die hohe Wahrscheinlichkeit eines Placebo-Effektes für beide Substanzen. Insgesamt ist die Studienlage zur Wirkung von Amantadin auf die Fatigue schwach und der Effekt der Therapie wenig belegt. Dies führte laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN 2012) dazu, dass Amantadin für die Indikation Fatigue bei MS nicht mehr erstattet wird. Pemolin wird von den Leitlinien aufgrund der dünnen Studienlage nicht zur Therapie der Fatigue empfohlen (DGN 2012). Die Substanzen 4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin erwiesen sich in kleineren Studien besonders wirksam gegen temperaturabhängige MS-Symptome (van Diemen et al. 1992; Rossini et al. 2001). Sie sind nicht als Handelspräparat verfügbar, können aber auf Einzelverordnung durch einen Pharmazeuten angefertigt werden. Aktuell erhält, aufgrund der unzureichenden Studienlage auch 4-Aminopyridin keine Empfehlung zur Therapie der Fatigue in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN 2012). Für Modafinil, eine α -adrenerge Substanz, welche zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen ist, gibt es Berichte hinsichtlich einer positiven Wirkung auf die Fatigue (Rammohan et al. 2002). Es kann in Einzelfällen für einen Therapieversuch der Fatigue eingesetzt werden (DGN 2012). Für nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen wurden positive Effekte durch Körperkühlung (Schwid et al. 2003) mittels kalter Bäder oder Kühlelemente (z.B. Kühlwesten), multimodale, mehrwöchige Rehabilitationsmaßnahmen (Patti et al. 2002), Energieeffizienztraining (Mathiowetz et al. 2005), aerobes Kraft- (Dalgas et al. 2010) und Ausdauertraining (Petajan et al. 1996; Mostert und Kesselring 2002; Rasova et al. 2006) gefunden. Das Energieeffizienztraining, welches von der MSTKG als ergänzende Maßnahme besonders im Rahmen von Rehabilitationsbehandlungen empfohlen (MSTKG 2004) wird, beinhaltet die Vermittlung von Strategien zur Identifikation und Entwicklung von Verhaltensmodifikationen die unter Einbeziehung einer Analyse der täglichen Arbeits- und Freizeitaktivitäten zu einer Reduktion der Fatigue führen (Multiple-Sclerosis-Council-for-Clinical-Practise-Guidelines 1998). Mathiowetz und Kollegen konnten in einer randomisiert kontrollierten *crossover* Studie an 169 Patienten durch ein solches sechswöchiges Training eine signifikante Reduktion der Fatigue-Werte erzielen (Mathiowetz et al. 2005). Auch die Ganzkörperkühlung kann die Fatigue posi-

tiv beeinflussen. Eine doppelblind kontrollierte Studie an 84 Patienten, die die Auswirkungen täglicher Kühlung über einen Monat untersuchte fand eine signifikante Reduktion der MFIS- Werte in der Zeit der Kühlung (Schwid et al. 2003). Die Autoren schlussfolgern, dass Kühlung ein Mittel sein kann, welches zusätzlich zu anderen symptomatischen Therapien bei MS- Patienten eingesetzt werden kann.

Alles in Allem jedoch gibt es bisher kein Mittel oder Therapiekonzept, welches eine durchschlagende Verbesserung der Fatigue auf längere Frist erreichen kann. Die Suche danach bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungen.

1.3 Training und Therapie in künstlicher Höhe

Im Zuge der Vergabe der olympischen Spiele an Mexiko Stadt (2240 Meter über Normalhöhennull (m ü NHN)) im Jahr 1968 kam es zu vermehrter sportwissenschaftlicher Forschungsaktivität bezüglich der Leistungsfähigkeit in, und Adaptationsmöglichkeiten an Höhenlagen (Fuchs 1990). Während es zunächst um die möglichst gute Anpassung an Höhenbedingungen ging, rückte später der leistungssteigernde Effekt des Höhentrainings in den Vordergrund, den man sich für Wettkämpfe auf NHN zu Nutze machen wollte. So wurde 1966/67 das weltweit größte Hypoxie- Trainingszentrum in Kienbaum (DDR) errichtet (Hollmann 2001).

1.3.1 Physiologische Reaktionen auf die Hypoxieexposition

Für die Leistungssteigerung durch Höhentraining werden die durch den mit zunehmender Höhe abfallenden Sauerstoff(O_2)partialdruck hervorgerufenen Anpassungsreaktionen des Körpers verantwortlich gemacht (Burtscher 2009). Dieser führt zu einer Abnahme des O_2 - Partialdruck- Gefälles zwischen Alveolen und dem Kapillarblut der Lunge, wodurch die Sauerstoffdiffusion und somit die Sauerstoffsättigung des Blutes verringert wird (Fuchs 1990). Der Organismus reagiert, je nach Höhe in unterschiedlicher Intensität, unter anderem mit einer Steigerung der Ventilation, der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumen, um die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff aufrecht zu erhalten (Burtscher 2009). Einer der bedeutendsten Anpassungsmechanismen ist die Bildung von Transkriptionsfaktoren der Familie *Hypoxia Inducible Factor* (HIF- 1, 2, 3) in den Zellen. Über eine Kaskade von Reaktionen führt die HIF-Aktivierung zu einer Aktivierung von einer Vielzahl von Genen. Diese steigern unter anderem Glukosetransport und Glykolyse sowie die Produktion von Erythropoetin und *Vascular-Endothelial- Growth- Factor* (VEGF) (Bruick 2003). Während eine signifikante Aktivierung des erythropoetischen Systems (EPO- und Hb- Anstieg), zumindest bei

Athleten, erst nach längerem Höhengenaufenthalt sichtbar wird – die Angaben variieren in der Literatur zwischen 84 min und 400 Stunden in Abhängigkeit von der Höhe (Eckardt, Boutellier et al. 1989) - geht man bei den zellulären Reaktionen davon aus, dass sie bereits nach kurzem und schwachen Hypoxiereiz auftreten (Eckardt et al. 1989; Burt-scher 2009).

1.3.2 Hypoxieformen für die Anwendung in Training und Therapie

Es existieren unterschiedliche Möglichkeiten Höhenbedingungen zu imitieren. Zum einen kann in Barokammern ein der erwünschten Höhe entsprechender (erniedrigter) Luftdruck hergestellt werden (Fuchs und Reiß 1990). Zum anderen gibt es normobare Hypoxieformen, deren Prinzip auf der Veränderung des Gasgemisches in der Atemluft beruht, wobei der Luftdruck unverändert bleibt. So kann durch Erhöhung des Stickstoffanteils im Gasgemisch bei gleichbleibendem Druck der Sauerstoffanteil reduziert werden. Die Applikation veränderter Gasgemische kann über Atemmasken (Burtscher et al. 2009) oder innerhalb geschlossener Räume, beziehungsweise Kammern (Netzer et al. 2008) geschehen. Letzteres kam in der vorliegenden Studie zur Anwendung. Auch in der Anwendungsdauer und Kontinuität gibt es verschiedene erprobte Möglichkeiten. Um die O₂-Transportkapazität des Blutes anzuregen, und gleichzeitig im Training die maximale Leistungsfähigkeit beibehalten zu können, hat sich das Konzept des *live high-train low* etabliert (Levine und Stray-Gundersen 1997), in dem die Sportler dauerhaft einer Höhe von circa 2500 m ausgesetzt werden und auf NHN trainieren. Im Gegensatz dazu trainieren sie beim *live low – train high* Konzept unter Höhenbedingungen und leben auf NHN (Vogt und Hoppeler 2010). In den wenigen Untersuchungen zur Hypoxieexposition als Therapieform wurden bisher kontinuierliche Hypoxieexpositionen über einen bestimmten Zeitraum (Stunden, Tage) (Netzer et al. 2008) oder intermittierende Hypoxieexpositionen (Burtscher et al. 2010) angewendet. Dabei atmen Probanden im Wechsel im O₂-Anteil reduzierte Luft, zum Beispiel über ein Maskensystem, und Luft mit einem NHN entsprechendem O₂-Anteil (Neubauer 2001).

1.3.3 Studienlage zur Hypoxieanwendung als Therapieform

Bisher existieren nur wenige, kleine Studien zur Hypoxieanwendung als Therapieform (Burtscher et al. 2009, Netzer et al. 2008, Wiesner et al. 2010). Sie beruhen zudem auf Anwendungsprotokollen, die sich in der applizierten Hypoxieform, der Expositions-dauer und –intensität sowie den gemessenen Endpunkten unterscheiden. Es konnten positi-

ve Effekte intermittierender Hypoxie auf die totale Trainingsdauer und die Dauer bis zum Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels im Spiroergometrietest bei COPD-Patienten gezeigt werden (Burtscher et al. 2009). Auch hinsichtlich einer möglichen positiven Beeinflussung von Übergewicht und Stoffwechselparametern wurde das Training unter Hypoxiebedingungen in kontrollierten Studien untersucht. Es zeigten sich signifikante Vorteile gegenüber dem Training unter NHN- Bedingungen in Hinsicht auf die Gewichtsreduktion (Netzer et al. 2008), die Reduktion des Körperfettanteils, Triglycerid- und Nüchterninsulinspiegels sowie der Fläche unter der Kurve für Insulin beim Glucose- Toleranz- Test (Wiesner et al. 2010). Die Vorteile zeigten sich hier bei gleicher und sogar bei geringerer Trainingsintensität der Hypoxiegruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Diese Untersuchungen und die Erfahrungen aus der Anwendung der Hypoxieexposition bei Leistungssportlern legen nahe, dass positive Effekte von Ausdauertraining durch gleichzeitig bestehende hypoxische Bedingungen gesteigert werden können. Dies hätte besondere Bedeutung für Patienten mit einer körperlichen Behinderung, welche die mögliche Trainingsintensität limitiert. Inwieweit Training unter Hypoxiebedingungen die Symptome von MS- Patienten beeinflussen kann, ist unbekannt, da Untersuchungen zur Anwendung normobarer Hypoxie bei neurologischen Erkrankungen bisher fehlen.

2 FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen eines Ausdauertrainings unter normoxischen (NHN) und unter hypoxischen Bedingungen auf die Symptome von Patienten mit MS zu untersuchen. Folgende Fragen standen dabei im Mittelpunkt:

- Gibt es messbare Effekte auf die MS- Symptome Fatigue, Stimmung, Kognition, Spastik und Motorik sowie den neurologischen Behinderungsgrad und die Lebensqualität bei MS- Patienten während und nach Abschluss
 - des zweiwöchigen störungsspezifischen Rehabilitationsprogrammes
 - des zum Rehabilitationsprogramm zusätzlichen zweiwöchigen individuell an die Leistungsfähigkeit angepassten Ausdauertrainings unter NHN-Bedingungen
 - des zum Rehabilitationsprogramm zusätzlichen zweiwöchigen individuell an die Leistungsfähigkeit angepassten Ausdauertrainings unter Hypoxiebedingungen?
- Hat ein zweiwöchiges individuell an die Leistungsfähigkeit angepasstes Ausdauertraining unter Hypoxiebedingungen additive Effekte zu
 - dem zweiwöchigen störungsspezifischen Rehabilitationsprogramm?
 - dem zweiwöchigen individuell an die Leistungsfähigkeit angepassten Ausdauertraining unter NHN- Bedingungen?
- Treten Nebenwirkungen oder Exazerbationen von Symptomen durch das Training unter NHN- oder Hypoxie- Bedingungen auf und welche Gründe führen gegebenenfalls zu einem Abbruch?
- Welche Patienten sind nicht in der Lage, ein solches, individuell an die Leistungsfähigkeit angepasstes Ausdauertraining zu absolvieren?
- Hat der Trainingsreiz oder der additive hypoxische Reiz einen signifikanten Einfluss auf die Erythropoetin- Produktion?
- Ergeben sich Unterschiede in den Ergebnissen der Hauptanalyse und der Intention- to- treat- Analyse?

3 PATIENTEN UND METHODEN

Die vorliegende Studie wurde in Zusammenarbeit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock und dem Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof in Bad Wildbad durchgeführt.

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte prospektive Längsschnittstudie, bei der verschiedene Messungen in gleicher Reihenfolge vor, während und nach Abschluss des zweiwöchigen Behandlungszeitraumes stattgefunden haben. Da bisher keine Erfahrungen zu den Effekten eines Ergometertrainings in der normobaren Hypoxiekammer bestanden, wurde die Erhebung als Pilotstudie durchgeführt.

3.1.1 Ablauf der Studie

Patienten, die sich im Studienzeitraum (14. Juli bis 2. Oktober 2008) zur stationären Behandlung im Rehabilitationszentrum Quellenhof in Bad Wildbad befanden, wurde nach einer ausführlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung über Hintergründe, Ablauf und Risiken der Untersuchungen die Teilnahme an der Studie angeboten, sofern sie die Einschlusskriterien (s. 3.1.2) erfüllten. Zudem erfolgte vor Einschluss eine internistische Beurteilung zum Ausschluss kardiopulmonaler Erkrankungen, die einer Teilnahme an der Studie entgegenstünden.

Nach Einschluss wurden die Patienten per Losverfahren einer von drei Therapiegruppen zugeteilt. Alle Gruppen erhielten während des gesamten Studienzeitraumes ein individuelles und symptomspezifisches Rehabilitationsprogramm. Ein Teil der Patienten absolvierte zusätzlich ein Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer von 12 mal 45 Minuten über zwei mal sechs Tage, unterbrochen durch einen trainingsfreien Tag. Dieses Training fand entweder unter NHN- (Ergometergruppe) oder hypoxischen Bedingungen (Höhenkammergruppe), wie sie auf circa 2500 m Höhe herrschen, statt. Der Patientenanteil, welcher nur das Rehabilitationsprogramm erhielt, diente als Kontrollgruppe.

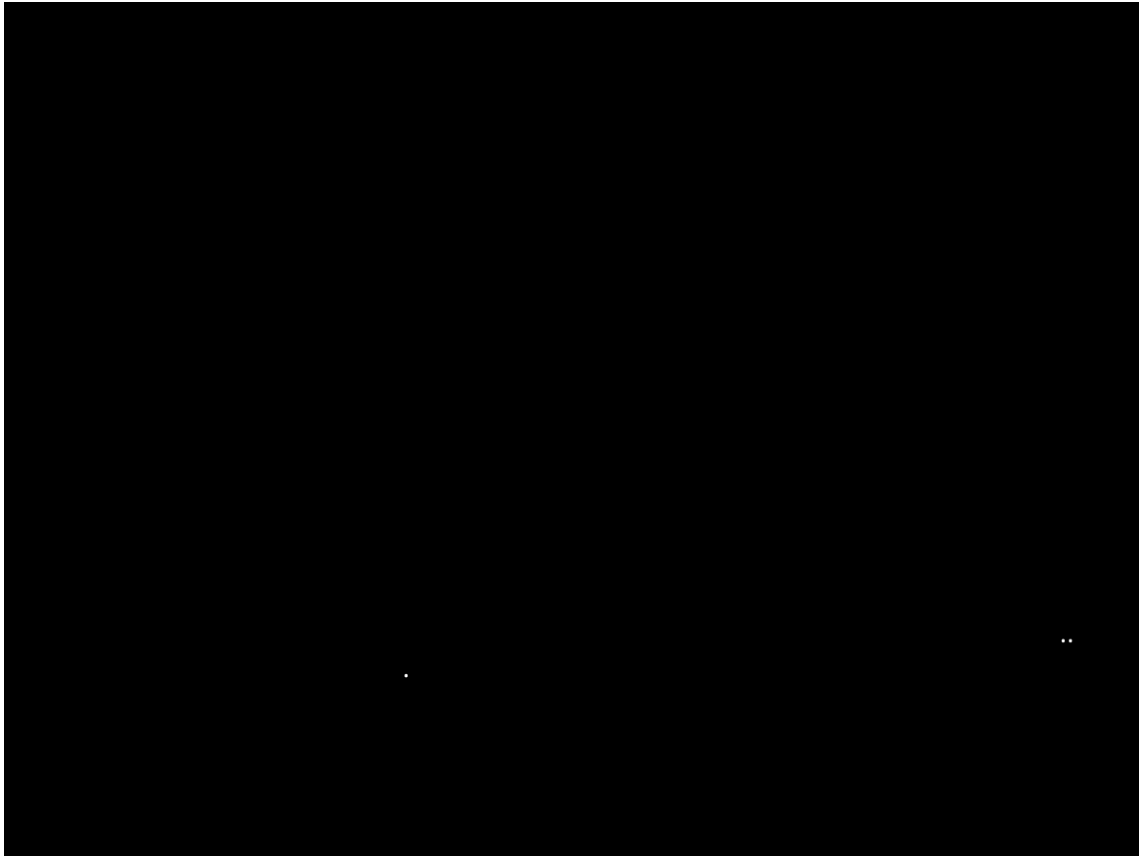


Abb. 3: Patientenzuteilung zu den Therapiegruppen. Randomisierung der eingeschlossenen Patienten mittels Losverfahren in drei Gruppen. Alle drei Gruppen erhalten das störungsspezifische Rehabilitationsprogramm. Ergometer- und Höhenkammergruppe trainieren zusätzlich auf dem Fahrradergometer. Patienten der Höhenkammergruppe trainieren unter hypoxischen Bedingungen. O₂: Sauerstoff, Vol. %: Volumen %, NHN: Normalhöhennull.

Unmittelbar nach Einschluss (Baseline), am siebten (7d) und am 14. Studientag (14d) fanden Kontrolluntersuchungen statt, in denen die Patienten mittels Fragebögen zu Fatigue, Spastik, Stimmung und Lebensqualität befragt und mittels standardisierter Tests die motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeiten erhoben wurden (Abb. 4). Zur Baseline und am Studienende (14d) erfolgte jeweils eine Blutentnahme zur Bestimmung des Blutbildes, des Erythropoetins und des CRP. Als Ausgangsparameter wurden einmalig Vitamin B12 und Ferritin analysiert. Am siebten Studientag erfolgte eine Blutbildkontrolle. Zur Baseline wurden zusätzlich die Basisdaten wie Krankheitsdauer, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien, EDSS, Begleiterkrankungen, Verlaufsform sowie gegebenenfalls die Schubfrequenz dokumentiert.

Die Untersuchungen wurden von einem hinsichtlich der angewandten Therapieform geblindeten Untersucher durchgeführt.

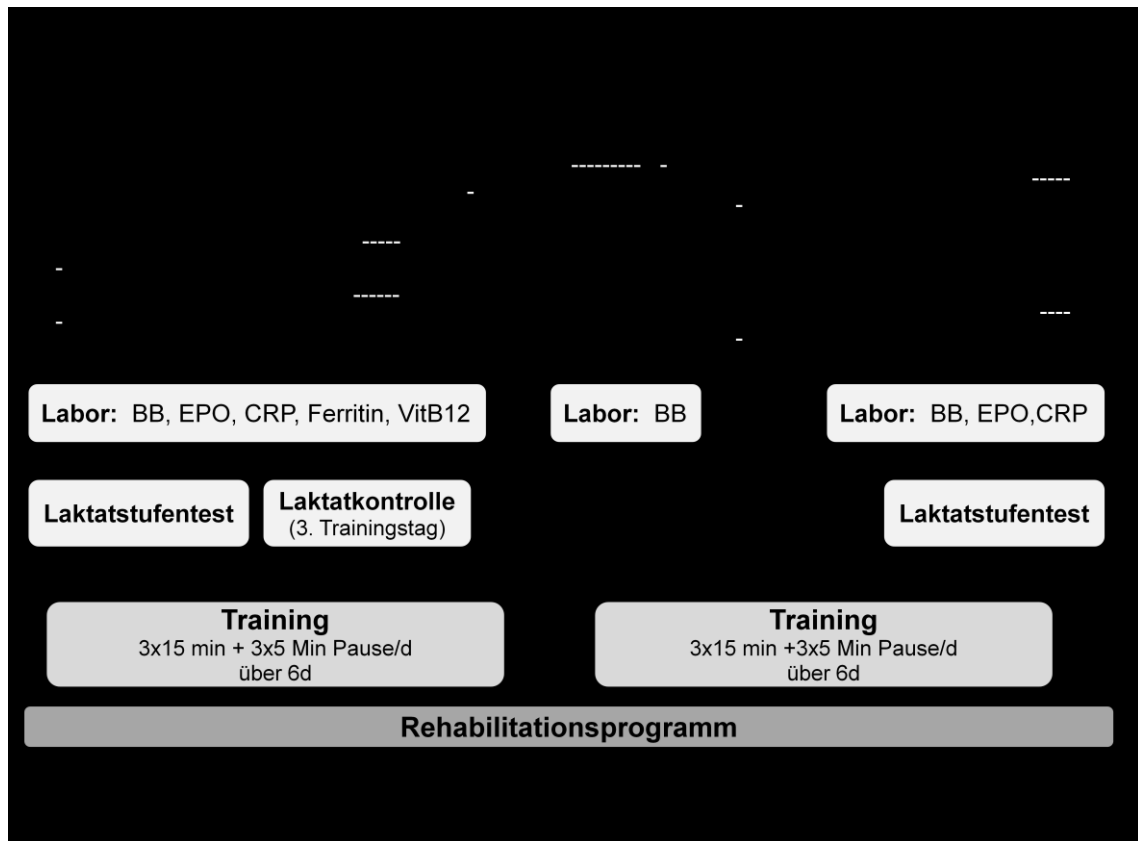


Abb. 4: Studienablauf nach Patienteneinschluss. Erhobene Parameter zur Baseline, am 7. und 14. Studientag (7d, 14d), d: Tag, BB: Blutbild, EPO: Erythropoetin, VB12: Vitamin B12, CRP: C-reaktives Protein, Min: Minuten, m: Meter, WEIMuS: Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose, MFIS: *Modified Fatigue Impact Scale*, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, QoL: Lebensqualität, SF-36: *Short-Form-36 Health Survey*, ADS-L: Allgemeine Depressionsskala, MSSS-88: *Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88*, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, Basisdaten: Therapien, Begleiterkrankungen, Verlaufsform, Schubfrequenz.

3.1.2 Patienten

Folgende Einschlusskriterien wurden als Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie definiert:

- nach den McDonald- Kriterien gesicherte Diagnose einer Multiplen Sklerose vom schubförmigen oder chronisch- progredienten Verlaufstyp
- anamnestisch beeinträchtigende Fatigue
- EDSS ≤ 6 (erhaltene Gehfähigkeit)
- Volljährigkeit

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein schwerwiegender kardialer oder pulmonaler Grunderkrankungen, der Erhalt einer Glukokortikosteroid- Therapie weniger als 30 Tage vor Einschluss, schwere Funktionsstörungen (z.B. starke Spastik der Beine),

die das aktive Treten auf dem Fahrradergometer unmöglich machen sowie schwere kognitive Defizite, die das Verständnis der im Studienablauf gestellten Anforderungen behindern und somit die Durchführung der Studie erschweren oder unmöglich machen.

3.1.3 Training

Das Training fand über einen Zeitraum von zwei Wochen statt und wurde von erfahrenen Physiotherapeuten überwacht. Dabei wurde an sechs aufeinander folgenden Tagen trainiert, der siebte (7d) und vierzehnte Tag (14d) waren trainingsfrei.

3.1.3.1 Ablauf des Trainings

Es handelte sich um ein 45 minütiges Fahrradergometertraining (*Ergo-Fit Cardioline 400 Med*) mit jeweils drei Trainingsintervallen á 15 Minuten, unterbrochen durch fünf Minuten Pause. Das Training fand im aeroben Belastungsbereich statt. Die dazu notwendige Trainingsintensität wurde vor Trainingsbeginn für jeden Patienten mittels eines Laktat-Stufentest (s. 3.1.3.3) ermittelt, während des Trainings durch Messung der Herzfrequenz (Polar M62) und Wattzahl überwacht und für jeden 15 Minuten Block dokumentiert. Die Trittfrequenz wurde standardisiert auf 60 pro Minute festgelegt.

Bei Anstieg der Herzfrequenz über die altersadaptierte Maximalfrequenz (200 Schläge/Min - Lebensalter) oder bei subjektiver Erschöpfung erfolgte eine Verlängerung der Pausen, eine Erniedrigung der Wattzahl oder, gegebenenfalls, der vorzeitige Abbruch der Trainingseinheit.

3.1.3.2 Training in der normobaren Hypoxiekammer

Patienten der Höhenkammergruppe absolvierten das Training in einer eigens für die Studie installierten normobaren Hypoxiekammer. Zur Herstellung der hypoxischen Bedingungen wurden zwei Hypoxie-Generatoren (*Everest Summit Hypoxico Generator*) an die Kammer angeschlossen. Sie filtern Raumluft und reichern diese je nach festgelegter Höhe mit Stickstoff an. So wird der Sauerstoff (O₂) aus dem Gasgemisch verdrängt und kann auf den der gewünschten Höhe entsprechenden Volumenanteil im Gasgemisch reduziert werden (Abb. 5). Die O₂-Konzentration betrug jeweils 16,0 - 16,4 Vol. % (2000 m ü NHN) an den ersten drei, 15,0 - 15,4 Vol. % (2500 m ü NHN) an den folgenden Trainingstagen.

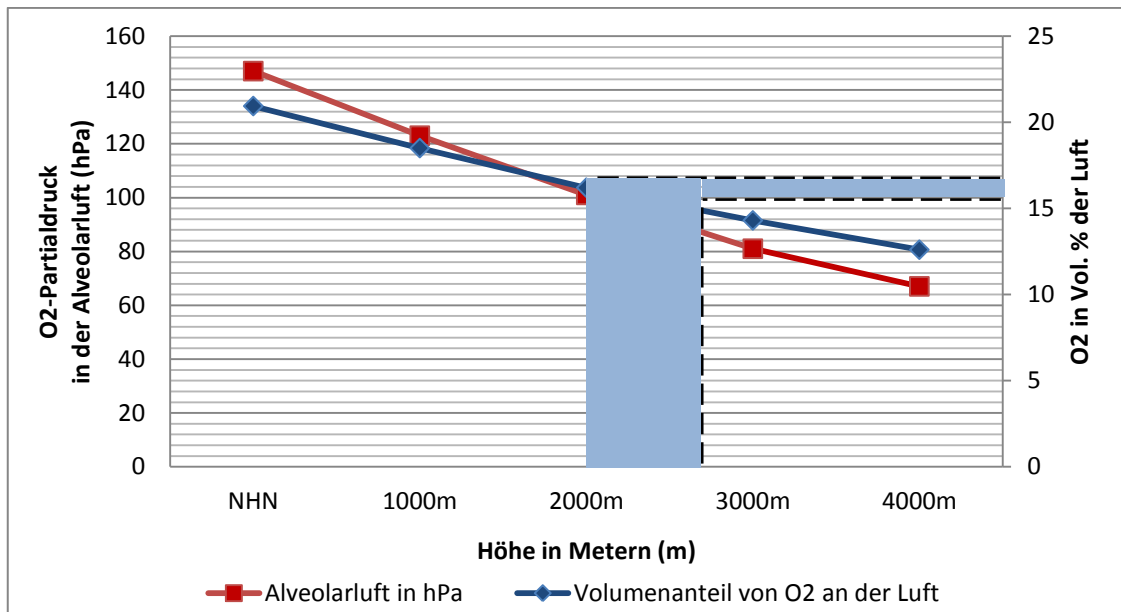


Abb. 5: Sauerstoff (O₂)- Volumenanteil (Vol. %) in der Luft und O₂-Partialdruck (hPa) in der Alveolarluft in Abhängigkeit von der Höhe (m). Modifiziert nach Fuchs und Reiß 1990. Blau hinterlegt ist der Bereich in dem Patienten der vorliegenden Studie trainiert haben. NHN: Normalhöhennull.

Die Überwachung der Konzentrationen von O₂ und Kohlendioxid (CO₂) erfolgte über einen Sensor und ein Display in der Kammer. Die CO₂- Konzentration betrug zu jedem Zeitpunkt weniger als 1,0 %. Im Falle eines Anstieges der CO₂- Konzentration wurde die Kammer durch kurzes Öffnen der Tür „gelüftet“. Dabei wurde ein kurzzeitiger Anstieg der O₂- Konzentration in Kauf genommen. Während des Trainings erfolgte die regelmäßige Kontrolle der O₂- Sättigung mittels eines Pulsoxymeters (*Digipox*).

Die Patienten der Höhenkammergruppe verbrachten pro Trainingstag volle 60 Minuten in der Hypoxiekammer, von denen sie insgesamt 45 Minuten trainierten und 15 Minuten pausierten. Somit waren sie im Ganzen 12 Stunden den hypoxischen Bedingungen ausgesetzt.

3.1.3.3 Beurteilung der Leistungsfähigkeit und Anpassung der individuellen Trainingsintensität

Die Leistungsfähigkeit wurde vor Trainingsbeginn anhand eines Laktat- Stufentests für jeden Patienten bestimmt (Abb. 6). Dabei wurde diejenige maximale Belastungsstärke (Wattzahl) und Herzfrequenz ermittelt, bei der er sicher unter aeroben Bedingungen trainiert (Laktat 2 mmol/l) (Badtke 1999). Eine Laktatkonzentration von 2 mmol/l gilt als aerobe Schwelle, zwischen 2 und 4 mmol/l als aerob- anaerober Übergangsbereich und 4 mmol/l als anaerobe Schwelle (Rainer Klinke 2000) (Abb. 6).

Die Vorgehensweise erfolgte nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) (DGSP und Prävention 2002), welche den Belastungsbeginn mit einer Last von 25 Watt und eine Steigerung um 25 Watt alle zwei Minuten vorsieht. Aufgrund der zu erwartenden verminderten Leistungsfähigkeit der teilnehmenden Patienten wurde sie in leicht abgewandelter Form angewandt. Zunächst wurde der Ruhelaktatwert mit einem Handmessgerät bestimmt (*Lactate Scout*). Anschließend erfolgte eine bei 15 Watt beginnende und in Schritten von 10 Watt stufenweise ansteigende Belastung auf dem Ergometer bei konstanter Drehzahl (60/Min), wobei jede Belastungsstufe über eine Zeit von zwei Minuten beibehalten wurde. Zum Ende jeder Belastungsstufe wurde die Laktatkonzentration im Kapillarblut (Ohrläppchen) bestimmt. Diese Vorgehensweise wurde bis in den Grenzbereich der Leistungsfähigkeit des Patienten fortgesetzt. Der Abbruch erfolgte bei subjektiver Erschöpfung oder Steigerung der Herzfrequenz über die altersadaptierte Maximalfrequenz. Mit den so gewonnenen Laktatkonzentrationen, den zugehörigen Herzfrequenzwerten und Wattzahlen konnte ein individueller Trainingsplan für jeden Patienten erstellt werden.

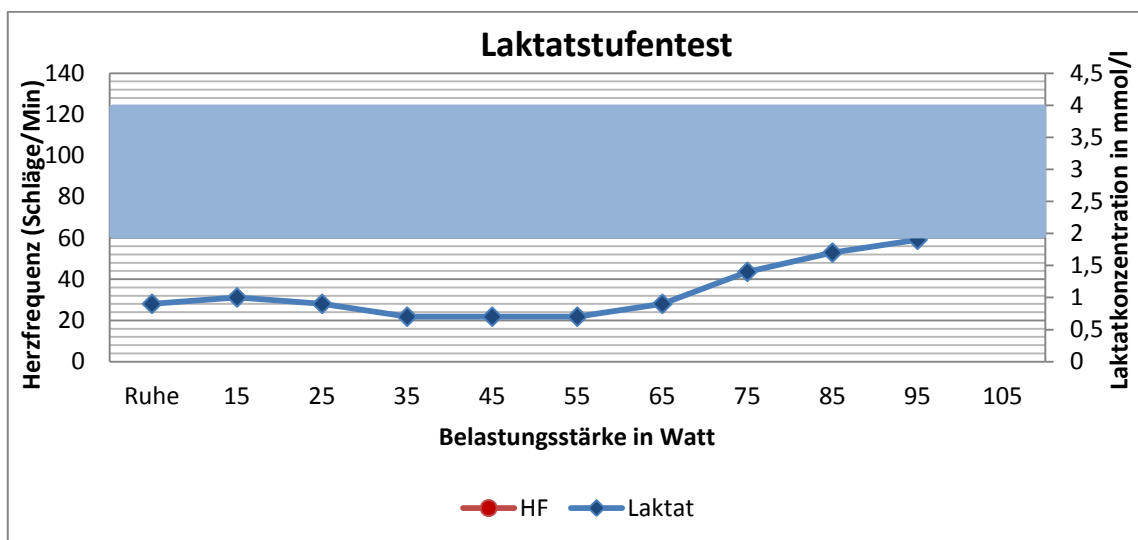


Abb. 6 Laktat- und Herzfrequenzleistungskurve bei ergometrischer Stufenbelastung. Dargestellt sind Laktatkonzentration (mmol/l) und Herzfrequenz eines Beispielpatienten der vorliegenden Studie bei unterschiedlichen Belastungsstufen (Watt). Der blau-hinterlegte Bereich markiert den Zielbereich des Ausdauertrainings - die aerob-anaerobe Übergangszone zwischen Laktat 2 und 4 mmol/l. Im vorliegenden Fall wurde die Trainingsintensität bei einer Herzfrequenz (HF) von 110- 120 angelegt.

Eine erneute Kontrolle und damit eventuell erforderliche Korrektur der aeroben Belastungsstufe erfolgte jeweils am dritten Trainingstag.

3.1.4 Abbruchkriterien

Folgende Abbruchkriterien wurden vorab definiert

- vorzeitiger Abbruch der Rehabilitation
- während der Studienzeit auftretender MS- Schub
- Hinweise auf eine mit der Behandlung im Zusammenhang stehende Statusverschlechterung des Patienten
- Rücknahme der Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten

3.2 Erhebung der Zielparameter

Klinische Zielparameter waren die Fatigue, Spastik, Motorik, Stimmung, Kognition, der neurologische Behinderungsgrad sowie die Lebensqualität (3.2.1 - 3.2.5). Zusätzlich wurden in Laboruntersuchungen Parametern des Eisenstoffwechsels (Ferritin), Vitamin B12, Erythropoetin und das C- reaktive Protein (CRP) bestimmt (3.2.6).

3.2.1 Fatigue

Die Selbsteinschätzung der Fatigue wurde mittels zweier standardisierter Fragebögen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten (Baseline, 7d, 14d) erhoben.

3.2.1.1 Würzburger Erschöpfungs- Inventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS)

Bei dem WEIMuS handelt es sich um einen Fragebogen mit insgesamt 17 Items, der sowohl die körperliche als auch die kognitive (mentale) Komponente der Fatigue bei Patienten mit MS abbildet und dabei gute psychometrische Eigenschaften aufweist (Flachenecker et al. 2006). Aus der Summierung der aus den jeweils fünf Antwortkategorien von null („fast nie“) bis vier („fast immer“) gewählten Antworten ergibt sich ein Maximalwert von 68 Punkten, wobei ein hoher Wert einer starken Ausprägung der Fatigue entspricht. Die Subskalen für körperliche und kognitive Fatigue können einzeln betrachtet werden und erreichen Maximalwerte von 32 beziehungsweise 36 Punkten. Eine Fatigue besteht bei einem Gesamtskalenwert von ≥ 32 Punkten (Flachenecker und Meissner 2008).

3.2.1.2 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Die MFIS besteht aus 21 Items, deren Antwortmöglichkeiten von null „niemals“ bis vier „nahezu immer“ reichen (Fatigue-guidelines-development-panel-of-the-multiple-sclerosis-council-for-clinical-practice-guidelines 1998). Der erreichbare Maximalwert

liegt bei 84 Punkten, wobei ein hoher Wert einer ausgeprägten Fatigue entspricht. Es werden körperliche und kognitive Dimensionen der Fatigue gleichermaßen erfasst. Von dem Bestehen einer Fatigue wird ab einem Punktwert von 38 ausgegangen (Flachenecker et al. 2002).

3.2.2 Stimmung und Kognition

Die Parameter Stimmung und Kognition wurden zur Baseline und am Studienende (14d) mittels Fragenbogen (Allgemeine Depressionsskala) bzw. computerisierter Testprogramme (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) erhoben.

3.2.2.1 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die Allgemeine Depressionsskala ist die validierte deutsche Version der CES- D- Skala (*Center for Epidemiological-Studies Depression Scale*) vom *National Institute for Mental Health* und ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung einer Depression eingesetzt wird (M. Hautzinger 1993). Die lange Version (ADS- Lang, ADS- L), welche in dieser Studie verwendet wurde, besteht aus 20 Items und erfragt somatische, emotionale, motivationale und kognitive Symptome einer Depression. Anhand eines vierstufigen Antwortschemas von „selten“ (<1 Tag) bis „meistens“ (5 - 7 Tage) kann die Häufigkeit des Auftretens depressiver Symptome innerhalb der letzten Woche angegeben werden. Den Antworten werden Punkte zwischen null und drei zugeordnet und diese zu einem Summerscore addiert, welcher zwischen null und 60 Punkten liegen kann. Ein hoher Punktwert deutet auf ein häufiges Auftreten depressiver Symptome hin. Der kritische Wert für eine klinisch relevante Depression liegt bei einem Summerwert von 23 Punkten.

3.2.2.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) ist ein computerisiertes Testsystem zur Untersuchung der Aufmerksamkeitsfunktionen (Zimmermann P 2007). Eine neuere Version ist die TAP- M (Mobilität) (Version 2.1, 2007). Sie wurde zur Untersuchung bestimmter Aspekte der Fahrtauglichkeit entwickelt und hat in dieser Studie Anwendung gefunden. Zwei Untertests der TAP- M, Alertness und Exekutive Kontrolle, wurden von den Patienten in dieser Studie durchgeführt.

Alertness bezeichnet den Wachheitszustand einer Person. Im Test sollen die Patienten mit möglichst schnellem Tastendruck auf ein, in zufälligen Zeitabständen auf dem Bildschirm erscheinendes Kreuz reagieren. Dokumentiert wurden die Reaktionszeiten,

deren Mittelwert (MW) und Median sowie die Standardabweichung des MW. Zudem wurde auf der Grundlage geschlechts- und altersadaptierter Normwerte ein T- Wert für jeden Patienten errechnet.

Mit dem komplexen Untertest *Exekutive Kontrolle* werden verschiedene Bestandteile der Aufmerksamkeit erfasst: Aspekte des Arbeitsgedächtnis, selektive visuelle Aufmerksamkeit, Inhibition und mentale Flexibilität. Den Patienten werden Zahlen und Buchstaben auf einem Bildschirm präsentiert, die entweder rot oder blau sind. Eine Reaktion mittels Tastendruck soll nur bei Erscheinen roter Zahlen oder blauer Buchstaben erfolgen. Gemessen wird die Reaktionszeit, woraus wiederum MW, Median und Standardabweichungen errechnet werden.

3.2.3 Spastik und Motorik

Die Beeinträchtigung durch die Spastik wurde zu allen drei Messzeitpunkten (Baseline, 7d, 14d) mittels eines Fragebogens erhoben. Die Gehtests zur Beurteilung der motorischen Funktionen wurden zur Baseline und zum Studienende (14d) durchgeführt.

3.2.3.1 Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88 (MSSS- 88)

Die *Multiple Sclerosis Spasticity Scale* (MSSS- 88) besteht aus 88 Items und erfasst in acht thematisch getrennten Abschnitten klinisch relevante Folgen der MS- assoziierten Spastik (Hobart et al. 2006). Die Fragen beziehen sich auf die Muskelsteifigkeit (1), Spastik-bedingte Schmerzen und Unbehagen (2), Muskelkrämpfe (3), den Einfluss der Spastik auf die Verrichtung der Dinge des alltäglichen Lebens (4), die Gehfähigkeit (5), Beweglichkeit (6), Stimmung (7) und soziale Funktionsfähigkeit (8).

Jedem Item wird entsprechend der Übereinstimmung mit der Itemaussage eine von vier Antwortmöglichkeiten zwischen eins „überhaupt nicht“ und vier „sehr stark“ zugeordnet. Durch einfache Addition der ausgewählten Itemantworten entsteht ein Summenscore für jeden Abschnitt. Diese können wiederum zu einer Gesamtskala addiert werden und ergeben dann einen Wert zwischen 88 (geringe Beeinflussung durch die Spastik) und 352 (starke Beeinflussung durch die Spastik) Punkten.

3.2.3.2 Zehn- Meter– Gehtest (10 m GT)

Zur Durchführung des 10- Meter- Gehtest (10 m GT) wurden die Patienten aufgefordert, eine abgesteckte Strecke von zehn Metern so schnell wie möglich zurückzulegen. Sie konnten dafür die Gehhilfen benutzen, die sie sonst auch benötigten. Alle Patienten

gingen zu jedem Untersuchungszeitpunkt die selbe Strecke auf dem selben Untergrund und erhielten die gleichen Anweisungen. Die benötigte Zeit in Sekunden wurde dokumentiert.

3.2.3.3 Sechs- Minuten- Gehtest (6 Min GT)

Zur Quantifizierung der Gehfähigkeit wurden die Patienten aufgefordert, so schnell wie möglich einen alle zehn Meter markierten, 50 Meter langen Gang auf und ab zu gehen. Dokumentiert wurde die in sechs Minuten zurückgelegte Strecke. Der Untersucher ging hinter den Patienten her, um die Sicherheit ohne gleichzeitige Einflussnahme zu gewährleisten.

3.2.4 Alltagsaktivitäten und neurologische Behinderung

Zur Quantifizierung der Betroffenheit jedes Patienten von der MS wurden standardisierte Skalen (EDSS, Barthel Index) und Tests zur Baseline und am Studienende (14d) angewendet.

3.2.4.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) dient der standardisierten Einschätzung des Behinderungsgrades von MS- Patienten und ermöglicht somit einen inter- und intraindividuellen Vergleich (s. 1.1.2.). Zur groben Orientierung kann gesagt werden, dass bis zu einem Skalenwert von 1,5 keine Behinderung vorliegt, ab 6 das Gehen ohne Hilfsmittel nicht mehr möglich ist und bei 10 Punkten der Tod infolge der MS eingetreten ist (Kurtzke 1983).

3.2.4.2 Barthel- Index

Der Barthel- Index ist ein Mittel zur Beurteilung der Selbstversorgungsfähigkeit von Patienten. Zehn Items, welche die Mobilität, Transferfähigkeit, Stuhl- und Harnkontinenz, die Fähigkeit zur selbständigen Nahrungsaufnahme und die Durchführung der Körperpflege erfragen, können mit 0, 5, 10 oder 15 Punkten bewertet werden. Der erreichbare Zahlenwert liegt zwischen null (ausgeprägte Unterstützung der Alltagsfunktionen notwendig) und maximal 100 (Patient kann alle abgefragten Alltagsaufgaben komplett selbständig durchführen) Punkten (Mahoney und Barthel 1965).

3.2.5 Lebensqualität – Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Der Short Form- 36 *Health Survey* erfasst mittels 35 Items in acht Subskalen die gesundheitsbezogene subjektive Lebensqualität (Bullinger und Kirchberger 1998). Er konzentriert sich dabei auf die Dimension körperliche und psychische Gesundheit, erfasst aber auch soziale Aspekte. Die 35 Items werden in acht Skalen subsummiert. Vier davon betrachten den Bereich „körperliche Gesundheit“: 1) körperliche Funktionsfähigkeit, 2) körperliche Rollenfunktion, 3) körperliche Schmerzen und 4) Vitalität. Drei weitere beleuchten den Bereich „psychische Gesundheit“: 5) Gesundheitswahrnehmung, 6) emotionale Rollenfunktion, 7) psychisches Wohlbefinden und eines die sozialen Aspekte der Gesundheit 8) soziale Funktionsfähigkeit. Die vier Items, welche die körperliche Gesundheit betrachten, können zu einer körperlichen Summerskala (ksk), die vier, die die psychische Gesundheit und soziale Aspekte betrachten, zur psychischen Summerskala (psk) zusammengefasst werden. Neben den acht Subskalen beinhaltet der SF- 36 ein Item zur Gesundheitsveränderung, in welchem die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr beurteilen sollen.

Zur Auswertung existiert ein computerisiertes Programm, welches unter Berücksichtigung einer unterschiedlichen Gewichtung der Items, die Itemantworten zu acht Skalenwerten addiert und diese in Punktwerte zwischen null und 100 transformiert. Ein hoher Skalenwert entspricht einer hohen Lebensqualität.

Der SF- 36 fand in der vorliegenden Untersuchung zur Baseline und am 14. Studientag Anwendung.

3.2.6 Laboruntersuchungen

Aus den entnommenen Blutproben (EDTA, Serum) der Patienten wurden Hämoglobin (Baseline, 7d, 14d), Erythropoetin (Baseline, 14d) sowie Ferritin, Vitamin B12 und CRP (Baseline) bestimmt. Die Laboruntersuchungen wurden von dem Labor Prof. Enders und Partner in Stuttgart, Baden Württemberg durchgeführt (www.labor-enders.de).

3.2.6.1 Blutbild

Zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration diente eine Fluoreszenz-Durchflussszytometrie (Sysmex XS- 1000- i, Sysmex Deutschland GmbH) nach der Sodiumlaurylsulfat (SLS)- Methode.

3.2.6.2 *Erythropoetin*

Zur quantitativen Bestimmung der EPO- Konzentration im Patientenserum wurde ein Chemilumineszenz- Immunoassay (*Access Immunoassay System 2*, Beckman Coulter, Inc., USA) angewandt.

3.2.6.3 *Ferritin*

Die Bestimmung der Ferritin-Konzentration im Patientenserum erfolgte mittels eines immunologischen In-vitro-Tests (*ElektroChemilumineszenzImmunoAssay (ECLIA)*, MODULAR ANALYTICS E170, *Roche Diagnostics*, Deutschland).

3.2.6.4 *Vitamin B12*

Zur quantitativen Bestimmung von Vitamin B12 im Patientenserum wurde ein in vitro Bindungstest mit dem *ElektroChemilumineszenzImmunoAssay (ECLIA)* (MODULAR ANALYTICS E170, *Roche Diagnostics*, Deutschland) durchgeführt.

3.2.6.5 *CRP*

Die Bestimmung des CRP erfolgte im Patientenserum durch einen immunturbidimetrischen Test, in dem Anti- CRP- Antikörper beschichtete Latexpartikel mit humanem CRP agglutinieren. Die Aggregate wurden dann turbidimetrisch bestimmt. (tina- quant C- Reaktive Protein Gen.3, MODULAR ANALYTICS P900 , *Roche Diagnostics*, Deutschland)

3.3 Statistik

Zur statistischen Auswertung herangezogen wurden die Daten von allen Patienten, welche mindestens 60 % der Trainingsdauer absolviert und an allen Untersuchungen zu den drei Messzeitpunkten (Baseline, 7d, 14d) teilgenommen haben (Hauptanalyse). Zusätzlich wurde eine Intention- to- treat-(ITT) Analyse durchgeführt, in die alle zu Beginn eingeschlossenen Patienten einbezogen wurden.

Soweit nicht anders gekennzeichnet, sind die Daten als Mittelwerte (MW) mit den dazugehörigen Standardabweichungen (SD) dargestellt. Normalverteilte Daten wurden zur Randomisierungsprüfung mit der einfaktoriellen ANOVA, zum Gruppenvergleich mit der messwiederholten Varianzanalyse, bei bestehenden Randomisierungsfehlern mit der univariaten Varianzanalyse analysiert. Bei nicht normalverteilten Daten wurden nicht-parametrische Tests herangezogen, wie der Friedmann- und Wilcoxon- Test zur

Ermittlung von Unterschieden zwischen zwei Zeitpunkten und der Kruskal- Wallis und Mann- Withney- U- Test zum Vergleich der Gruppen zu einem Messzeitpunkt. Der Spearman- Korrelations- koeffizient (r) wurde zur Ermittlung von Korrelationen aus den Daten aller eingeschlossenen Patienten berechnet.

Ein p- Wert $\leq 0,05$ galt als Grenze für statistische Signifikanz (*), ein p- Wert $\leq 0,01$ als hochsignifikant (**).

Die Archivierung und statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows (USA, 2006).

3.4 Datenschutz

Die geltenden Vorschriften des Umgangs mit personenbezogenen Daten des Landes Mecklenburg- Vorpommern und des Landes Baden- Württemberg wurden eingehalten. Mit Einschluss in die Studie wurde jedem Patienten ein Code zugeordnet, welcher eine Rückverfolgung im Auswertungsprozess unmöglich machte. Die Auswertung der Daten erfolgte streng anonym.

Die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg stimmte dem Studienantrag und somit der Durchführung der Studie zu (Aktenzeichen: 2007-123-F). Das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme wurde von allen Patienten erteilt.

4 ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden alle für die vorliegende Studie relevanten Ergebnisse der Hauptanalyse und die zur Hauptanalyse wesentlich unterschiedlichen Ergebnisse der ITT - Analyse dargestellt.

Einleitend erfolgt die Beschreibung der Gruppe aller Studienteilnehmer (ITT). Anschließend folgt die Patientengruppe, deren Daten für die Hauptanalyse herangezogen wurden. In den folgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse zu den erhobenen Zielparametern separat dargestellt. Es wird jeweils zunächst die Entwicklung der Gesamtgruppe und der Einzelgruppen (Kontroll, Ergometer- und Höhenkammergruppe) über die Behandlungszeit beschrieben. Anschließend folgt der Vergleich zwischen den Therapiegruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Baseline, 7d, 14d).

Eine Aufführung der in diesem Abschnitt nicht detailliert dargestellten Ergebnisse der Untersuchung befindet sich in Tabellenform im Anhang.

4.1 Patientencharakteristika

Es wurden 39 Patienten (Alter $43,2 \pm 7,8$ J; m:w = 10:29) in die randomisiert kontrollierte Studie eingeschlossen. Per Losverfahren wurden 11 Patienten (Alter $43,9 \pm 6,1$ J; m:w = 2:9) der Kontrollgruppe (Ko), 11 Patienten (Alter $44,5 \pm 11,3$ J) der Ergometergruppe (Ergo) und 17 Patienten (Alter $43,9 \pm 6,2$ J; m:w = 4:13) der Höhenkammergruppe (HK) zugewiesen (Abb. 7).

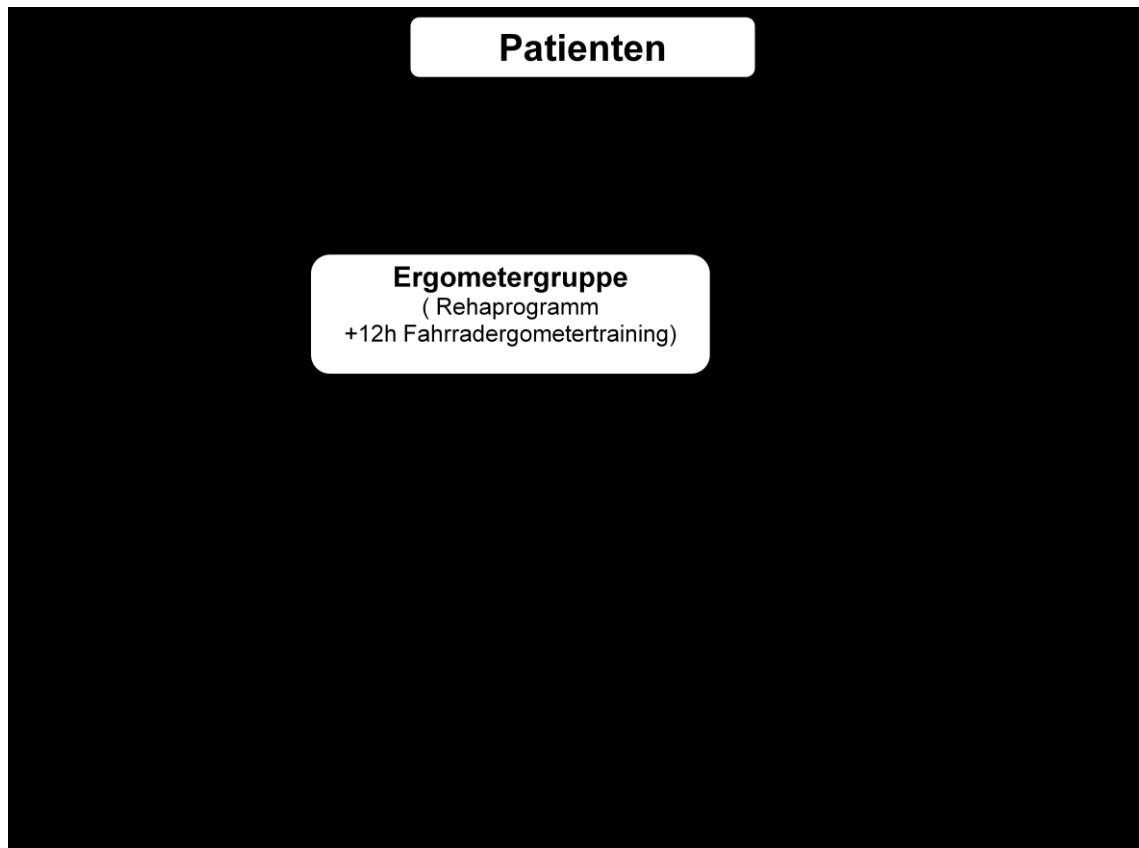


Abb. 7: Patiententeilnahme und Drop-out im Studienverlauf. Dargestellt ist die Patientenverteilung zum Studienbeginn (Baseline) und den jeweiligen Messzeitpunkten (7d: 7. Tag, 14d: 14. Tag) mit der jeweiligen Therapieform, der Anzahl(n), dem Geschlecht (m: männlich, w: weiblich), dem Skalenwert der *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* und dem Alter in Jahren der Patienten sowie die jeweiligen Gründe des Abbruchs.

Zur Baseline erfüllten alle Patienten die Einschlusskriterien. So waren alle Patienten volljährig und gehfähig ($EDSS \leq 6,0$). Darüber hinaus hatte keiner in den letzten sechs Monaten eine Glukokortikosteroidtherapie erhalten und alle hatten angegeben unter dem Symptom Fatigue zu leiden. Von jedem Studienteilnehmer lag eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

Zum Einschlusszeitpunkt lag der mittlere Wert der EDSS aller 39 Patienten bei $4,2 \pm 1,5$, die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug $11,6 \pm 8,0$ Jahre. Vierzehn Patienten hatten einen schubförmigen, vier einen primär chronisch progredienten, 16 einen sekundär chronisch progredienten und fünf einen nicht kategorisierbaren Verlaufstyp. Zum Einschlusszeitpunkt litten laut WEIMuS 30 (≥ 32 Punkte; 76,9 %), laut MFIS 28 (≥ 38 Punkte; 71,8 %) der 39 Patienten an einer Fatigue. Zehn Patienten waren anhand der ADS als depressiv einzustufen. In dem Untertest Alertness der TAP hatten

11 Patienten einen T- Wert kleiner 40 und sieben einen kleiner 30, somit lagen 18 Patienten unterhalb ihres alters- und geschlechtsadaptierten Normbereiches (≥ 40).

Insgesamt sieben Patienten (Alter: $42,4 \pm 9,8$ J; EDSS: $4,4 \pm 1,3$; m:w = 0:7) der Ergometer- ($n=3=27,3\%$) und Höhenkammergruppe ($n=4=23,5\%$) brachen das Training nach durchschnittlich 92 Trainingsminuten ab, was 17 % der vorgesehenen Trainingszeit entsprach. Neben Schmerzen in den Beinen an erster Stelle ($n=4$) wurde eine zu lang andauernde notwendige Erholungszeit nach dem Training ($n=3$) als häufigster Abbruchgrund angegeben (Tab. 3). Die Patienten erhielten weiterhin das für sie individuell angepasste Rehabilitationsprogramm und nahmen zu allen drei Messzeitpunkten (Baseline, 7d, 14d) an den Untersuchungen der Studie teil. Aus der Kontrollgruppe brach kein Patient die Teilnahme an der Untersuchung ab.

Tab. 3 Charakteristika zum Trainingsabbruch. Gruppenzugehörigkeit zur Ergometer- (Ergo) oder Höhenkammergruppe (HK), Trainingszeit in Minuten (min) bis zum Abbruch, prozentualer Teil der effektiven an der vorgesehenen Trainingszeit (%), letzter Trainingstag (d) und Abbruchgrund.

Patient	Gruppe	Zeit (min)	Zeit (%)	Tag	Abbruchgrund
1	Ergo	15	2,8	1.	Starke Erschöpfung
2	Ergo	100	18,5	4.	Verstärkte Fatigue, Lange Erholungszeit
3	Ergo	70	13,0	2.	Schmerzen in Tractus iliotibialis
4	HK	145	27,0	4.	Spastikzunahme, lange Erholungszeit, Kopfschmerzen
5	HK	180	33,3	4.	Verstärkte Fatigue, lange Erholungszeit Schmerzen in den Beinen
6	HK	90	16,7	2.	Schmerzen in den Beinen
7	HK	45	8,3	1.	Schmerzen in den Beinen, Schlaflosigkeit

In dem Vergleich der Patienten, die einer Ergometer- oder Höhenkammergruppe zugeteilt waren und das Training abbrechen bzw. nicht abbrechen, bestand ein signifikanter Unterschied in den kognitiven Leistungstests (Tab. 4). Die Patienten, die abbrechen, ($n=7$) hatten deutlich langsamere Reaktionszeiten in den Untertests Alertness ($p \leq 0,01$) und Exekutive Kontrolle ($p \leq 0,05$) der TAP als die Patienten, die nicht ab-

brachen (n= 21). Insgesamt waren unter den sieben Abbrechern vier Patienten, deren T- Wert in der Alertness kleiner als 30 war und ein Patient mit einem T- Wert zwischen 30 und 40. Zudem war der Ferritinspiegel im Blut der Patienten, die das Training abbrachen, signifikant niedriger ($p \leq 0,05$).

Tab. 4 Gegenüberstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Trainingsabbrechern und Nicht-Abbrechern zur Baseline. Alertness und Exekutive sind Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. n: Anzahl. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$.

Parameter \ Abbruch	Nein (n= 21)	Ja (n= 7)
Alertness (ms)	293,3 \pm 58,0	477,9** \pm 172,1
Exekutive Kontrolle (ms)	706,6 \pm 89,4	903,6* \pm 233,1
Ferritin	158,5 \pm 135,8	50,4* \pm 42,9

Insgesamt 32 Patienten (Alter: $43,41 \pm 7,5$ J; m:w = 10:22) absolvierten mindestens 60 % des für sie vorgesehenen Programms: davon 11 aus der Kontrollgruppe (Alter: $43,9 \pm 6,1$ J; m:w = 2:9), acht Patienten aus der Ergometergruppe (Alter $44,5 \pm 11,3$ J; m:w = 4:4) und 13 aus der Höhenkammergruppe (Alter $42,3 \pm 6,0$ J; m:w = 4:9) (Abb. 7). Die Daten dieser Patienten wurden für die Hauptanalyse herangezogen.

Es folgt eine kurze Beschreibung der Charakteristika der Patienten, deren Daten zur Hauptanalyse herangezogen wurden (n = 32). Das Erstsymptom der MS trat in dieser Patientengruppe im Durchschnitt vor $11,6 \pm 7,9$ Jahren auf. Überwiegend diagnostizierter MS- Verlaufstyp war die SPMS (n = 13) gefolgt von der RRMS (n = 11) und der PPMS (n = 4) (Tab. 5).

Tab. 5 Verlaufstypen der Multiplen Sklerose bei den Studienpatienten. Häufigkeiten der Verlaufsformen (n) in der Gesamtgruppe (Gesamt) und den Einzelgruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) mit Angabe der entsprechenden Geschlechterverteilung (männlich (m) : weiblich (w)).¹

<div>Verlaufsform</div> <div>Gruppe</div>		RRMS	PPMS	SPMS	SPMS mit Schüben	Unbestimmt
		n (m:w)	n (m:w)	n (m:w)	n (m:w)	n (m:w)
	Anzahl (n)					
Gesamt	32 (10:22)	11 (3:8)	4 (2:2)	13 (3:10)	2 (1:1)	2 (1:1)
Kontrolle	11(2:9)	3 (0:3)	-	7 (2:5)	1 (0:1)	-
Ergometer	8(4:4)	4 (2:2)	2 (1:1)	1 (0:1)	-	1 (1:0)
Höhenkammer	13(4:9)	4 (1:3)	2 (1:1)	5 (1:4)	1 (1:0)	1 (0:1)

¹RRMS: relapsing remitting (schubförmig), PPMS: primär progredient, SPMS: sekundär progredient verlaufende Multiple Sklerose (MS)

Der durchschnittliche EDSS- Wert betrug $4,3 \pm 1,5$ Punkte. Siebzehn der 32 Patienten erhielten aufgrund der MS eine Immuntherapie. Darunter vertreten waren die Immuntherapeutika Interferon- β 1a und 1b, Glatirameracetat, Mitoxantron und Natalizumab sowie die jährliche Applikation von Glukokortikosteroid- Pulsen. Als häufigste Begleiterkrankungen waren neben Depression (n = 8) an erster Stelle, Schilddrüsenerkrankungen (n = 6) (n = 3 Hypothyreosen n = 2 Z.n. totaler bzw. sub-totaler Thyreoidektomie, n = 2 euthyreote Struma, n = 1 Morbus Basedow) und arterielle Hypertonie (n = 4) zu finden (Abb. 8).

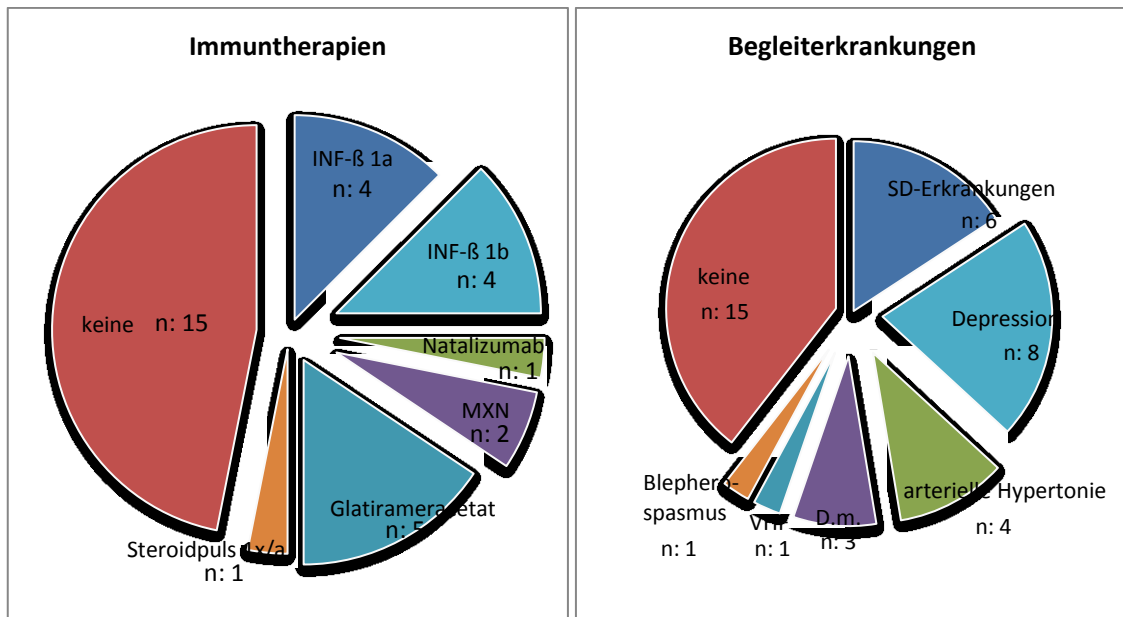


Abb. 8: Immuntherapien und Begleiterkrankungen der Patienten zu Studienbeginn. Wirkstoff bzw. Begleiterkrankung mit jeweiliger Patientenzahl (n) zum Studienbeginn. INF: Interferon, MXN: Mitoxantron, a: Jahr, SD: Schilddrüsen, D.m.: Diabetes mellitus, VHF: Vorhofflimmern

Alle drei Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe) erhielten ein symptom spezifisches Rehabilitationsprogramm. Die beiden Trainingsgruppen (Ergometer- und Höhenkammergruppe) absolvierten zusätzlich ein, im Durchschnitt $526,6 \pm 40,2$ minütiges Fahrradergometertraining bei durchschnittlich $47,7 \pm 18,8$ Watt und einer Herzfrequenz von $122,0 \pm 9,3$. (Tab. 6). In der Trainingsintensität und -dauer gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Ergometergruppe trainierte bei einem Sauerstoffanteil von durchschnittlich 20,6 Vol. % (425 m ü NHN) in der Atemluft, die Höhenkammergruppe bei 15,4 Vol. % (2500 m ü NHN).

Tab. 6 Ergebnisse zur Trainingsintensität. Durchschnittliche (\emptyset) Herzfrequenz, Wattzahl und Trittfrequenz beider Gruppen (Gesamt) sowie der Ergometergruppe und der Höhenkammergruppe einzeln während der Gesamt- Trainingszeitzeit (in Minuten)

Gruppe	\emptyset Herzfrequenz (Schläge/min)	\emptyset Belastung (Watt)	\emptyset Trittfrequenz (Umdrehungen/min)	Trainingszeit (min)
Ergometertraining	$124,4 \pm 9,6$	$48,8 \pm 17,2$	$65,1 \pm 11,4$	$534,8 \pm 10,2$
Höhenkammer- training	$120,5 \pm 9,2$	$47,0 \pm 20,4$	$68,5 \pm 6,9$	$521,5 \pm 50,6$
Gesamt	$122,0 \pm 9,3$	$47,7 \pm 18,8$	$67,2 \pm 8,8$	$526,6 \pm 40,2$

4.2 Fatigue: Ergebnisse der Hauptanalyse

Im WEIMuS wiesen zur Baseline 24 Patienten den für die Diagnosestellung einer Fatigue notwendigen Cut- off- Wert von ≥ 32 Punkten auf.

In der Gesamtbetrachtung der teilnehmenden Patienten ($n = 32$) verringerte sich die Fatigue operationalisiert mit dem WEIMuS- Gesamtscore und beiden Subskalen nach sieben und nach 14 Tagen signifikant gegenüber dem Ausgangswert ($p \leq 0,01$).

Nach einer Therapiewoche bestand laut WEIMuS noch bei 15 Patienten eine Fatigue. Der WEIMuS-Gesamtscore und beide Subskalen verringerten sich bis zu diesem Zeitpunkt signifikant in der Höhenkammergruppe ($p \leq 0,01$), nicht in Ergometer- und Kontrollgruppe.

Nach zwei Therapiewochen waren nach der Analyse des WEIMuS noch zehn Patienten pathologisch ermüdbar. Im Vergleich zur Baseline waren für die Ergometer- und Höhenkammergruppe jeweils signifikante Verringerungen im WEIMuS- Gesamtscore und den beiden Subskalen ($p \leq 0,01$) zu verzeichnen. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner signifikanten Verringerung der Skalenwerte. Zwischen dem zweiten (7d) und dem dritten (14d) Messzeitpunkt war die Entwicklung der WEIMuS- Skalenwerte weder in der Gesamtgruppe noch in den Einzelgruppen signifikant (Tab. 7).

Ergebnisse

Tab. 7 Ergebnisse zur Fatigue von MS- Patienten zu Beginn und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungs-Inventar Multiple Sklerose (WEIMuS), dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n = Patientenzahl, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

	Gesamt (n = 32)			Kontrolle (n = 11)			Ergometer (n = 8)			Höhenkammer (n = 13)		
	Baseline	7d	14d	Baseline	7d	14d	Baseline	7d	14d	Baseline	7d	14d
	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)
WEIMuS	38,3 \pm 12,7	28,7** \pm 17,9	21,7** \pm 20,2	43,1 \pm 10,5	35,9 \pm 19,9	32,0 \pm 22,9	35,0 \pm 13,8	25,1 \pm 15,1	13,3** \pm 10,4	36,2 \pm 13,5	24,8* \pm 17,0	18,2** \pm 19,8
physisch	21,1 \pm 6,3	15,7** \pm 8,9	11,9** \pm 10,1	23,9 \pm 5,0	18,1 \pm 9,6	16,9 \pm 11,0	19,5 \pm 6,5	15,1 \pm 8,5	7,9** \pm 4,9	19,7 \pm 6,7	13,9* \pm 8,8	10,1** \pm 10,5
kognitiv	17,2 \pm 8,7	13,0** \pm 9,8	9,8** \pm 10,6	19,3 \pm 8,7	17,8 \pm 10,7	15,1 \pm 12,2	15,5 \pm 11,1	10,0 \pm 9,0	5,4** \pm 6,6	16,5 \pm 7,2	10,9* \pm 8,4	8,2** \pm 10,0

Im Gruppenvergleich erreichte die Ergometergruppe nach zwei Wochen signifikant niedrigere Werte in der körperlichen Subskala des WEIMuS als die Kontrollgruppe. In den anderen Skalenwerten des WEIMuS unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (Abb. 9).

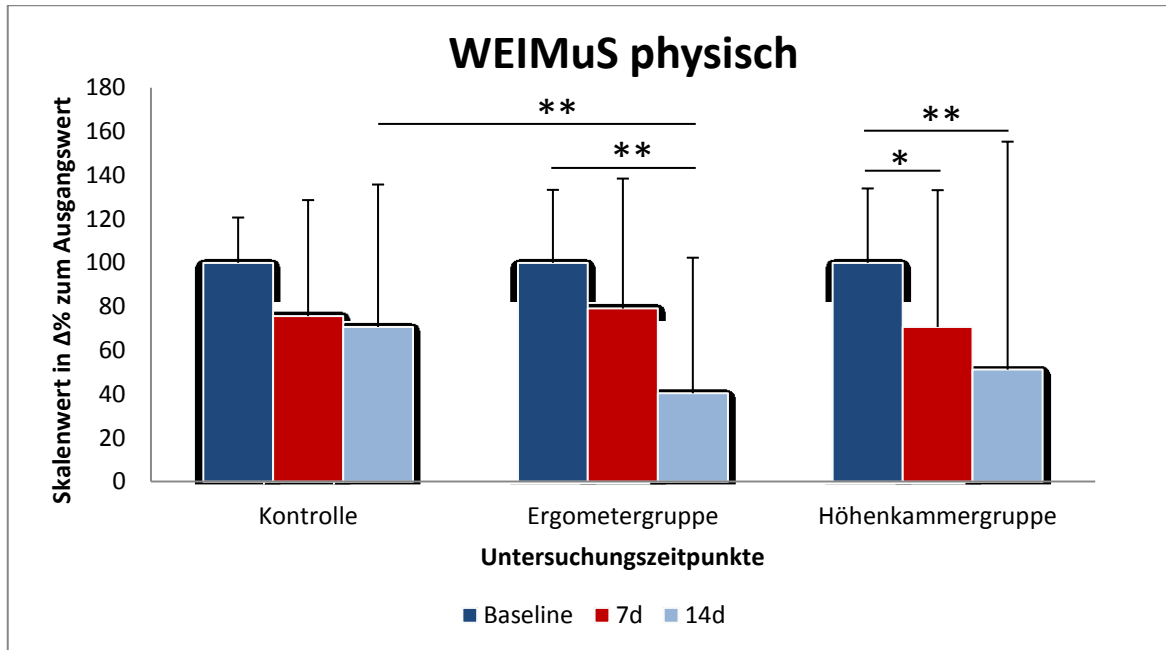


Abb. 9: Ergebnisse zur physischen Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der physischen Subskala des Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS). Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit ($\Delta\%$), der Standardabweichung sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Baseline= 100 %, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

In der MFIS erreichten zur Baseline 22 Patienten den für die Diagnosestellung einer Fatigue notwendigen Cut- off- Wert von ≥ 38 Punkten. In der Betrachtung der Gesamtgruppe zeigte sich eine signifikante Verringerung des Skalenwertes der kognitiven und psychosozialen Subskala ($p \leq 0,05$) nach einer Therapiewoche sowie der körperlichen Subskala und der Gesamtskala nach zwei Wochen ($p \leq 0,01$).

Ergebnisse

Tab. 8 Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n = Patientenzahl; phy: physisch, kog: kognitiv, psys: psychosozial, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

	Gesamt (n = 32)			Kontrolle (n = 11)			Ergometer (n = 8)			Höhenkammer (n = 13)		
	Baseline	7d	14d	Baseline	7d	14d	Baseline	7d	14d	Baseline	7d	14d
	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)	(MW \pm SD)
MFIS	46,8 \pm 17,1	42,4 \pm 17,9	31,0** \pm 21,7	55,1 \pm 14,4	50,5 \pm 17,9	46,2* \pm 20,2	40,4 \pm 21,2	35,0 \pm 16,6	21,4** \pm 13,0	43,9 \pm 14,9	40,2 \pm 17,4	24,1** \pm 21,4
phy	22,9 \pm 7,7	19,9* \pm 8,3	15,2** \pm 9,8	26,9 \pm 6,0	23,9 \pm 6,9	21,8 \pm 8,9	20,5 \pm 10,2	17,1 \pm 8,1	12,0* \pm 6,4	21,1 \pm 6,4	18,2 \pm 8,8	11,5** \pm 9,9
kog	19,2 \pm 10,1	16,5** \pm 10,1	12,7** \pm 10,6	22,4 \pm 9,9	21,4 \pm 10,4	19,6 \pm 10,5	15,6 \pm 13,0	12,5 \pm 9,2	7,8* \pm 6,6	18,8 \pm 8,2	14,8 \pm 9,4	9,9** \pm 10,2
psys	4,7 \pm 2,0	4,0** \pm 2,1	3,1** \pm 2,5	5,8 \pm 1,8	5,2 \pm 1,5	4,7 \pm 1,9	4,3 \pm 1,8	3,4 \pm 1,9	1,6** \pm 1,9	4,0 \pm 1,9	3,5 \pm 2,4	2,6 \pm 2,6

Nach einer Therapiewoche bestand laut MFIS noch bei 21 Patienten eine Fatigue. Bis zu diesem Zeitpunkt war weder eine signifikante Erniedrigung der Skalenwerte in den einzelnen Therapiegruppen noch ein Unterschiede zwischen den Gruppen sichtbar.

Nach zwei Therapiewochen litten, gemessen an der MFIS, noch zehn Patienten unter einer pathologischen Ermüdbarkeit. In allen drei Therapiegruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion des MFIS- Gesamtscores. In Ergometer- ($p \leq 0,05$) und Höhenkammergruppe ($p \leq 0,01$) waren zudem die Skalenwerte der körperlichen und kognitiven Subskala im Vergleich zur Baseline signifikant erniedrigt. In der Ergometergruppe war eine signifikante Verringerung der psychosozialen Subskala nachweisbar ($p \leq 0,01$). Weder in der Gesamtgruppe noch in den Einzelgruppen waren die Veränderungen der MFIS- Skalenwerte in dem Zeitraum vom zweiten Messzeitpunkt (7d) bis zum Untersuchungsende (14d) signifikant.

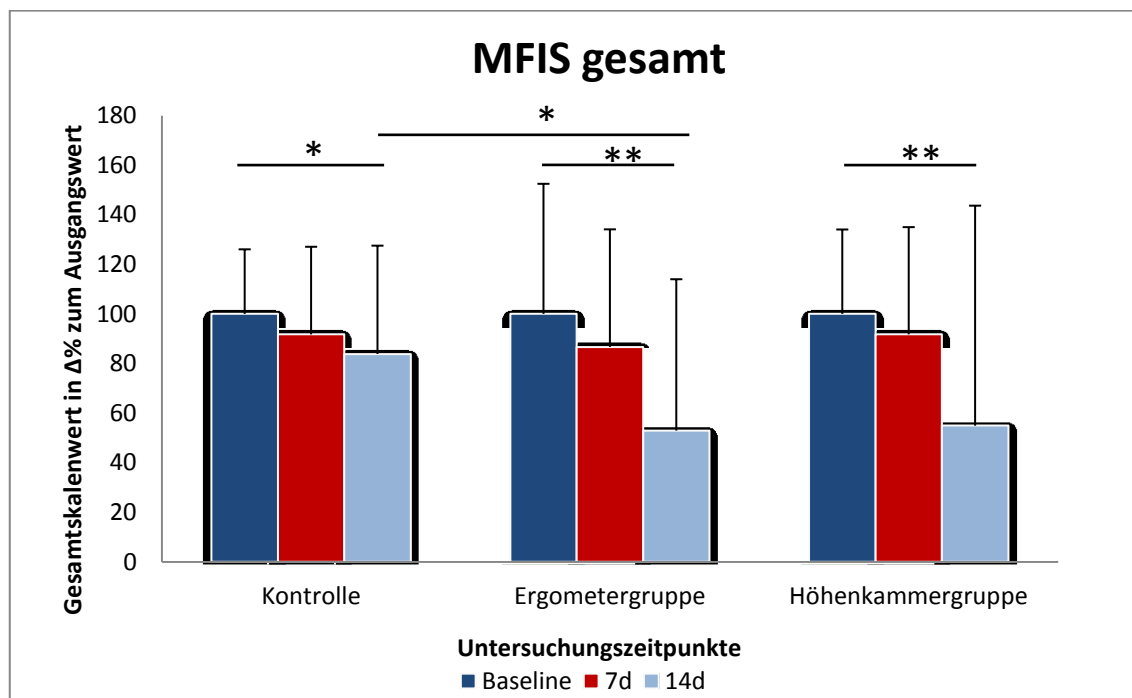


Abb. 10: Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Baseline= 100%, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

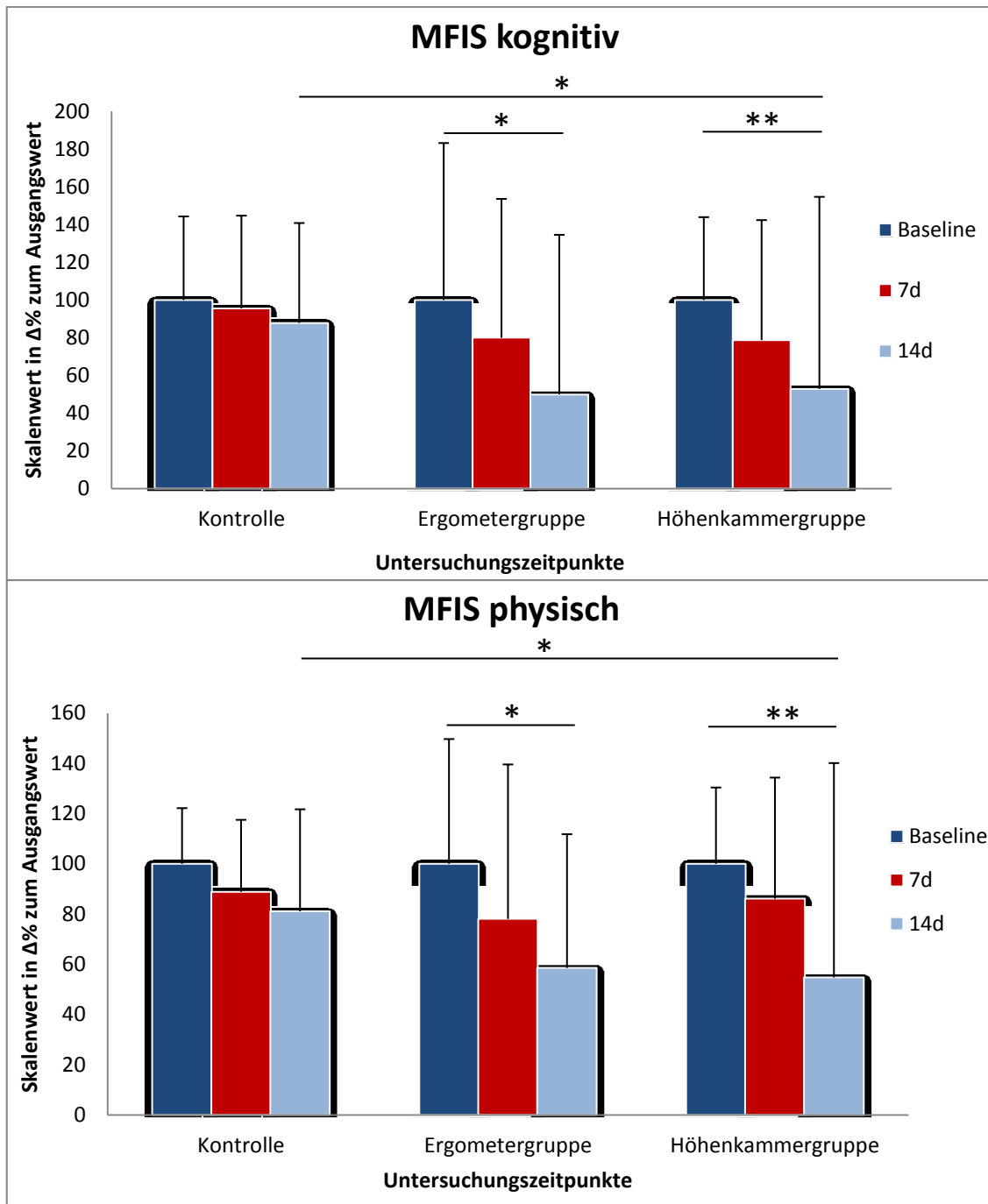


Abb. 11: Ergebnisse zur kognitiven und physischen Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der kognitiven und physischen Subskala der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Baseline = 100%, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

Im Gruppenvergleich waren nach zwei Therapiewochen die Fatiguewerte der Ergomertegruppe in der Gesamtskala ($p \leq 0,05$) und der psychosozialen ($p \leq 0,01$) Subskala der MFIS signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Höhenkammergruppe erreichte in allen drei Subskalen (physisch, kognitiv, psychosozial) der MFIS signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$). Ergometer- und Höhenkammergruppe unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht hinsichtlich der MFIS-Werte.

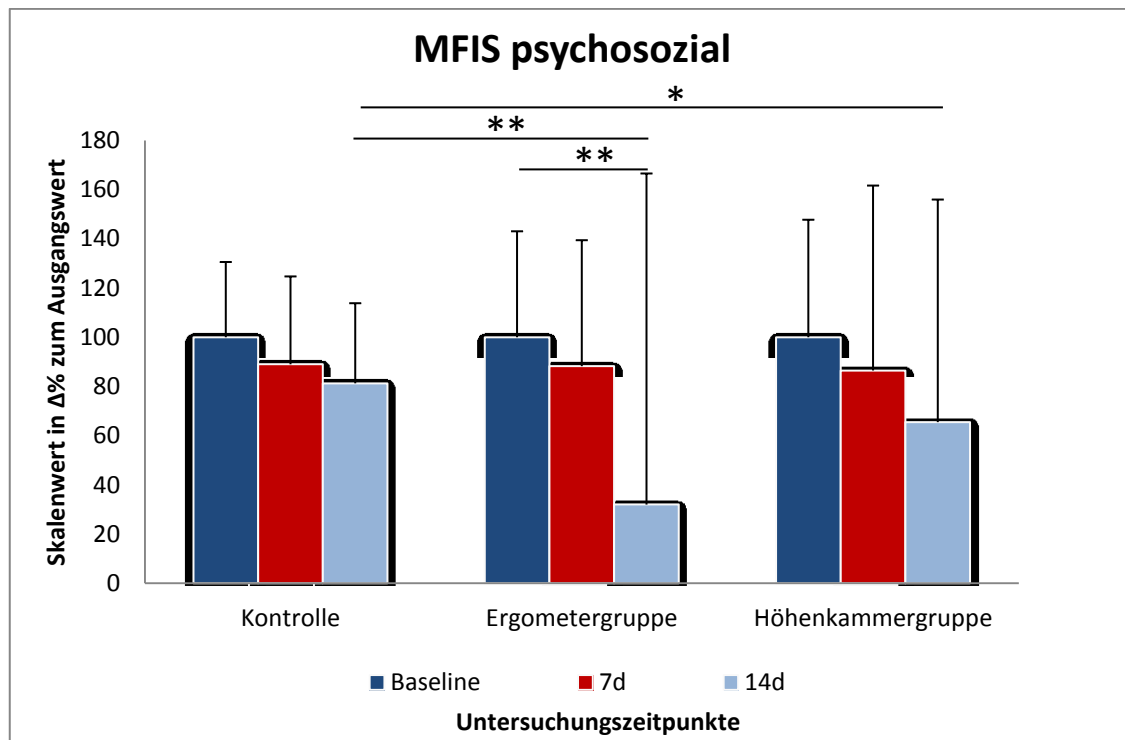


Abb. 12: Ergebnisse zur psychosozialen Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der psychosozialen Subskala der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Baseline = 100 %, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

4.3 Fatigue: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse

In der ITT- Analyse waren die in der Hauptanalyse beschriebenen Effekte auf die psychosoziale und kognitive Subskala in der Gesamtgruppe erst nach zwei Wochen eruiierbar. In der Ergometergruppe war keine signifikante Verbesserung der kognitiven Subskala der MFIS erkennbar. Im Gruppenvergleich war der Unterschied zwischen Kontroll- und Ergometergruppe zum dritten Messzeitpunkt (14d) in der physischen Subskala des WEIMuS nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen

beiden Gruppen bestand in der kognitiven Subskala des MFIS ($p \leq 0,05$). Kontroll- und Höhenkammergruppe unterschieden sich in der ITT- Analyse nicht signifikant in der kognitiven und psychosozialen Subskalen des MFIS. Hier waren im Gegensatz zur Hauptanalyse die Werte des MFIS- Gesamtscores in der Höhenkammergruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$).

4.4 Stimmung: Ergebnisse der Hauptanalyse

Zum Einschlusszeitpunkt waren, gemessen anhand der ADS (>23 Punkte), insgesamt sechs Patienten als depressiv einzustufen. In der Gesamtgruppe konnte nach zwei Wochen eine signifikante Abnahme ($p \leq 0,01$) der Depressivität beobachten werden (Tab. 9). Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt noch vier Patienten depressiv. In keiner der einzelnen Therapiegruppen waren die Skalenwerte im Vergleich zur Baseline signifikant verringert.

Tab. 9 Ergebnisse zur Stimmung von MS- Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n: Patientenzahl

	Gesamt (n = 32)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 8)		Höhenkammer (n = 13)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
ADS	14,2 \pm 9,7	10,7** \pm 9,0	17,3 \pm 11,5	13,5 \pm 10,7	12,9 \pm 8,0	9,1 \pm 4,9	12,5 \pm 9,3	9,3 \pm 9,5

Zwischen den Gruppen bestand in den ADS Werten weder zum Einschlusszeitpunkt (Baseline) noch am Studienende (14d) ein signifikanter Unterschied.

4.5 Stimmung: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse

Bezüglich der ADS wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Haupt- und der ITT- Analyse gefunden.

4.6 Kognition: Ergebnisse der Hauptanalyse

In dem Untertest Alertness wiesen 19 der 32 Patienten Reaktionszeiten auf, die dem Normbereich zuzuordnen sind ($T \geq 40 < 60$). Zehn erreichten einen T-Wert $< 40 \geq 30$, bei drei von ihnen lag der T-Wert unter 30 Punkten.

Vom Zeitpunkt Baseline bis zum Studienende kam es hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit weder in der Gesamtgruppe noch in einer der einzelnen Therapiegruppen zu einer signifikanten Verbesserung in den beiden Tests der TAP (Tab. 10). Es gab zu beiden Messzeitpunkten nur einen Unterschied im Gruppenvergleich: die Ergometergruppe war zur Baseline signifikant ($p \leq 0,05$) schneller in dem Untertest Exekutive Kontrolle als die Höhenkammergruppe.

Tab. 10 Ergebnisse zur Kognition von MS- Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit den Untertesten Alertness und exekutive Kontrolle der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP-M) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Reaktionszeiten (ms) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n = Patientenzahl

	Gesamt (n = 32)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 8)		Höhenkammer (n = 13)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
Alertness	311,0 \pm 118,1	298,2 \pm 69,7	344,9 \pm 185,9	320,7 \pm 104,1	272,8 \pm 46,2	282,5 \pm 51,3	305,9 \pm 62,5	288,7 \pm 35,3
Exekutive Kontrolle	708,8 \pm 122,2	692,1 \pm 91,7	713,2 \pm 174,1	709,1 \pm 99,8	654,5 \pm 88,6	635,9 \pm 76,1	738,6 \pm 76,3	712,3 \pm 85,0

4.7 Kognition: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse

Bezüglich der Ergebnisse der TAP ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Haupt- und ITT- Analyse.

4.8 Spastik und Motorik: Ergebnisse der Hauptanalyse

In der Betrachtung aller 32 Patienten waren, vom Einschlusszeitpunkt bis zum Studienende, sowohl die Ergebnisse des 10 m GT und 6 Min GT ($p \leq 0,01$) als auch die der subjektiv empfundenen Spastik, wiedergegeben durch die MSSS- 88 ($p \leq 0,01$) hochsignifikant gebessert (Tab. 11, Tab. 12). Die Patienten der Höhenkammergruppe verbesserten sich im Verlauf der zwei Trainingswochen deutlich im 6 Min GT ($p \leq 0,01$) und gaben eine reduzierte Beeinträchtigung durch die Spastik an ($p \leq 0,01$) an. Die Patienten der Ergometergruppe gingen zum zweiten Messzeitpunkt (14d) im 10 m GT signifikant schneller als zu Beginn ($p \leq 0,05$). In der Kontrollgruppe kam es in den beiden Gehtests und in den Werten der MSSS- 88 zwar zu einer leichten Verbesserung im Verlauf des Untersuchungszeitraums (Baseline - 14d), diese erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Ergebnisse

Tab. 11 Ergebnisse zur Spastik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit dem Gesamtscore der *Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88* (MSSS-88) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n: Patientenzahl, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

	Gesamt (n = 32)			Kontrolle (n = 11)			Ergometer (n = 8)			Höhenkammer (n = 13)		
	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
Score	149,0 \pm 55,2	136,1* \pm 48,8	130,7** \pm 54,2	178,9 \pm 52,8	174,3 \pm 51,8	170,3 \pm 57,3	123,9 \pm 37,1	106,6 \pm 25,0	98,4* \pm 27,0	139,2 \pm 58,3	121,9 \pm 37,6	117,2** \pm 45,8

Tab. 12 Ergebnisse zur Motorik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem 6 Minuten- Gehtest (6 Min GT) in Metern (m) und dem 10 Meter-Gehtest (10 m GT) in Sekunden, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n= Patientenzahl

	Gesamt (n= 32)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 8)		Höhenkammer (n = 13)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
6 Min GT (m)	427,9 \pm 179,5	469,2** \pm 185,0	323,5 \pm 147,5	340,5 \pm 137,1	563,6 \pm 137,6	592,1 \pm 163,1	433,1 \pm 178,0	502,5** \pm 175,3
10 m GT (s)	9,1 \pm 5,1	8,1** \pm 4,3	12,1 \pm 5,49	11,1 \pm 5,18	6,8 \pm 2,2	5,9* \pm 2,2	8, 1 \pm 5,2	7,1 \pm 3,1

Ergebnisse

Im Vergleich zwischen den drei Therapiegruppen war nach zwei Trainingswochen die Ergometergruppe im 10 m GT signifikant schneller als die Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$) und legte die Höhenkammergruppe im 6 Min GT eine längere Strecke zurück als die Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$) (Abb. 13 und Abb. 14).

Randomisierungsfehler bestanden im 10 m GT zwischen Kontroll- und Höhenkammergruppe ($p \leq 0,05$), im 6 Min GT zwischen Kontroll- und Ergometergruppe ($p \leq 0,01$), jeweils zugunsten der Ergometer- und Höhenkammergruppe.

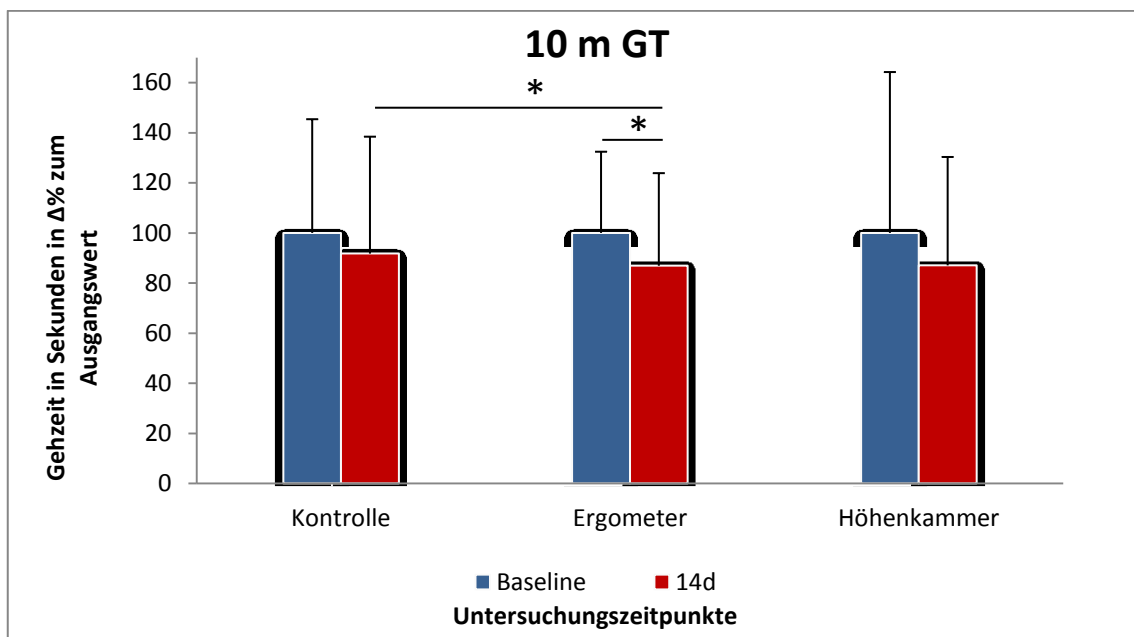


Abb. 13: Ergebnisse zur Motorik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem 10 Meter-Gehtest (10 m GT). Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline nach Abschluss der Untersuchung ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Baseline= 100%. Eine Abnahme von $\Delta\%$ bedeutet weniger benötigte Zeit um gleiche Gehstrecke zurückzulegen.

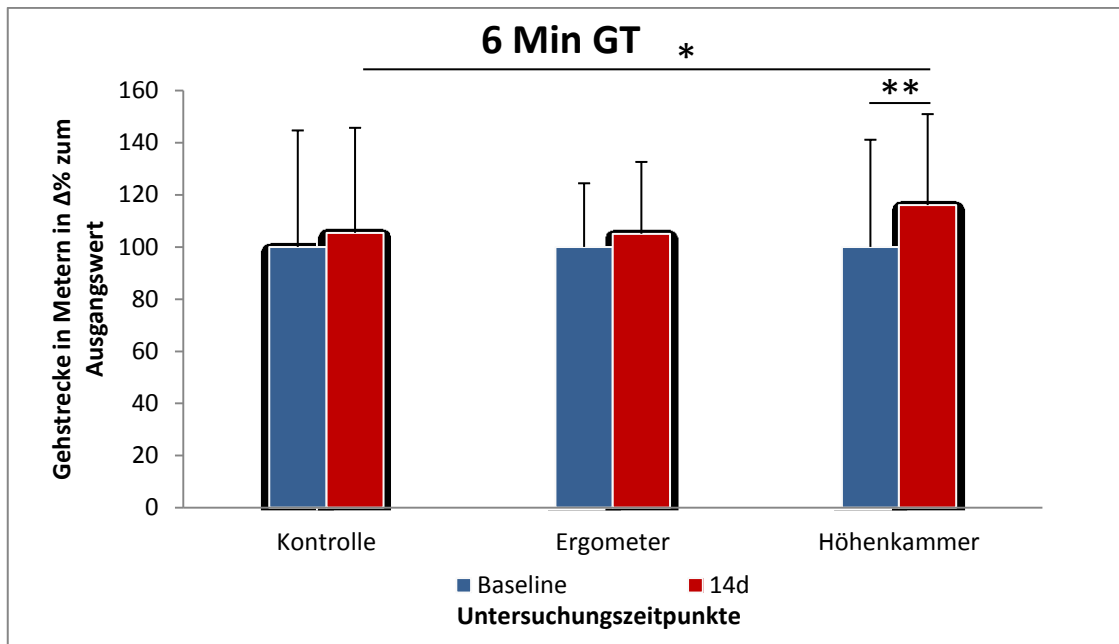


Abb. 14: Ergebnisse zur Motorik von MS- Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem 6-Minuten-Gehtest (6 Min GT). Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline nach Abschluss der Untersuchung (Δ%) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01. Baseline: 100%. Eine Zunahme von Δ% bedeutet mehr zurückgelegte Gehstrecke in der gleichen Zeit.

Die Spastik, operationalisiert mit der MSSS- 88, wurde in Ergometer- und Höhenkammergruppe zum zweiten Messzeitpunkt (14d) als deutlich reduzierter empfunden als in der Kontrollgruppe (p ≤ 0,05) (Abb. 15).

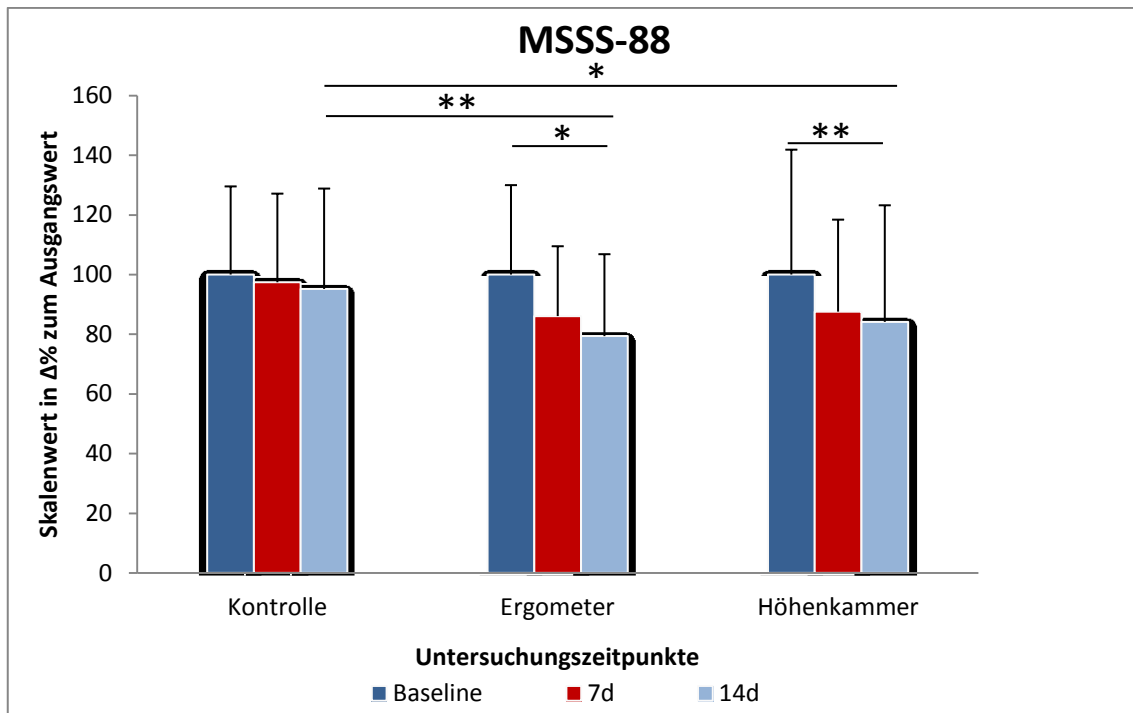


Abb. 15: Ergebnisse zur Spastik von MS- Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der *Multiple Sclerosis Spastik Scale-88 (MSSS-88)*. Darstellung der prozentualen Veränderung ($\Delta\%$) zur Baseline (= 100%) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.

4.9 Spastik und Motorik: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse

In der ITT- Analyse war die Ergometergruppe im 10 m- GT nicht mehr signifikant schneller als die Kontrollgruppe. Die Verminderung der Spastik war in der Höhenkammergruppe bereits nach einer Woche signifikant ($p \leq 0,05$).

4.10 Alltagsaktivitäten und neurologische Behinderung: Ergebnisse der Hauptanalyse

In den Ergebnissen des Barthel- Index und der EDSS kam es vom Einschlusszeitpunkt bis zum Studienende zu keiner signifikanten Änderungen in der Gesamtgruppe ($n = 32$). In der Einzelbetrachtung der Therapiegruppen war nur in der Ergometergruppe der Behinderungsgrad der Patienten, angegeben als EDSS, zum Studienende signifikant niedriger als zum Studienbeginn ($p < 0,05$) (Tab. 13). Es waren zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Therapiegruppen in Hinsicht auf die Werte der EDSS oder des Barthel- Index feststellbar.

Tab. 13 Ergebnisse der Neurologischen Beurteilung zur Baseline und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit der *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* und dem Barthel-Index (BI) angegeben als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Skalen-Werte aller Patienten (Gesamt) und der Gruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n: Patientenzahl

	Gesamt (n = 32)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 8)		Höhenkammer (n = 13)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
EDSS	4,3 \pm 1,54	4,1 \pm 1,5	5,1 \pm 1,6	5,0 \pm 1,6	3,8 \pm 0,5	3,4* \pm 0,4	3,9 \pm 1,7	3,8 \pm 1,6
BI	96,6 \pm 8,6	97,2 \pm 7,7	94,6 \pm 12,1	94,6 \pm 12,1	99,4 \pm 1,8	99,4 \pm 1,7	96,5 \pm 7,5	98,1 \pm 4,4

4.11 Alltagsaktivitäten und neurologische Behinderung: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse

Bezüglich EDSS und Barthel- Index ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Haupt- und der ITT- Analyse.

4.12 Lebensqualität: Ergebnisse der Hauptanalyse

In der Betrachtung aller 32 Patienten stieg die Lebensqualität operationalisiert mit dem *SF-36 Health Survey* vom ersten Messzeitpunkt (Baseline) bis zum Studienabschluss signifikant in folgenden Dimension: körperliche Schmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit, Vitalität, psychisches Wohlbefinden ($p \leq 0,01$) und Gesundheitswahrnehmung ($p \leq 0,05$). Zudem schätzten die Patienten ihren Gesundheitszustand im Vergleich zum Vorjahr zum Studienende signifikant besser ein als zum Studienbeginn ($p \leq 0,01$, Tab. 14).

In der Kontrollgruppe verbesserten sich die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, Vitalität ($p \leq 0,05$) und psychisches Wohlbefinden ($p \leq 0,01$), in der Ergometergruppe Vitalität und in der Höhenkammergruppe Vitalität und Gesundheitswahrnehmung ($p \leq 0,05$) signifikant. Patienten der Höhenkammergruppe schätzten ihren Gesundheitszustand im Vergleich zum Vorjahr zum Studienende signifikant besser ein als zum Studienbeginn ($p < 0,01$). Für Patient der Ergometer- und Kontrollgruppe traf dies nicht zu (Tab. 14).

Ergebnisse

Tab. 14 Ergebnisse zur Lebensqualität von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem *Short-Form-36 Health Survey* (SF-36) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n: Patientenzahl

	Gesamt (n = 32)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 8)		Höhenkammer (n = 13)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
Körperliche Schmerzen	63,5 \pm 26,6	74,4** \pm 27,3	64,2 \pm 25,6	73,9 \pm 26,8	73,4 \pm 31,4	86,9 \pm 28,1	56,8 \pm 24,3	67,1 \pm 26,4
Körperliche Rollenfunktion	27,3 \pm 37,8	36,7 \pm 43,5	13,6 \pm 25,9	18,2 \pm 31,8	34,4 \pm 42,1	40,6 \pm 49,9	34,6 \pm 42,7	50,0 \pm 45,6
Körperliche Funktionsfähigkeit	47,3 \pm 26,6	56,4** \pm 31,2	28,6 \pm 21,2	38,6* \pm 28,6	56,9 \pm 26,6	66,9 \pm 25,4	57,0 \pm 23,6	65,0 \pm 31,8
Vitalität	37,8 \pm 18,1	50,5** \pm 22,1	29,6 \pm 16,2	43,2* \pm 20,3	41,3 \pm 15,5	55,0* \pm 15,1	42,7 \pm 19,6	53,9* \pm 26,6
Emotionale Rollenfunktion	71,9 \pm 40,7	80,2 \pm 39,6	66,7 \pm 44,7	78,8 \pm 40,2	75,0 \pm 38,8	87,5 \pm 35,4	74,4 \pm 41,2	76,9 \pm 43,9
Psychisches Wohlbefinden	60,0 \pm 20,5	69,0** \pm 19,3	51,6 \pm 19,1	65,1* \pm 22,5	65,5 \pm 19,1	71,5 \pm 18,2	63,7 \pm 21,3	70,8 \pm 18,1
Gesundheitswahrnehmung	42,4 \pm 17,6	49,0* \pm 21,8	37,6 \pm 15,2	41,8 \pm 24,3	46,3 \pm 17,4	49,9 \pm 21,1	44,2 \pm 19,9	54,6* \pm 19,8
Soziale Funktionsfähigkeit	60,9 \pm 27,1	69,1 \pm 27,1	56,8 \pm 18,0	60,2 \pm 20,8	54,7 \pm 30,6	75,0 \pm 29,1	68,3 \pm 31,3	73,1 \pm 30,6
Gesundheitsveränderung	3,8 \pm 1,0	3,1** \pm 1,2	3,7 \pm 0,8	3,4 \pm 1,2	4,5 \pm 0,9	3,9 \pm 0,6	3,6 \pm 1,3	2,5** \pm 1,2

Hinsichtlich der Dimension körperliche Funktionsfähigkeit wies die Kontrollgruppe zur Baseline signifikant niedrigere Werte auf als Ergometer- und Höhenkammergruppe ($p \leq 0,05$). In der Dimension Vitalität waren die Werte der Kontrollgruppe niedriger als in der Höhenkammergruppe ($p \leq 0,05$). Weitere signifikante Unterschiede zur Baseline zwischen den Gruppen waren nicht eruierbar.

4.13 Lebensqualität: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse

In der ITT- Analyse war in der Gesamtgruppe ($n= 39$) zwischen Baseline und Studienende zusätzlich eine signifikante Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion ($p \leq 0,05$) und sozialen Funktionsfähigkeit ($p \leq 0,01$) zu erkennen. Auch in der Ergometergruppe war die Dimension körperliche Rollenfunktion zum zweiten (14d) im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt (Baseline) signifikant gebessert ($p \leq 0,05$). In der Höhenkammergruppe war die Verbesserung der Vitalität nicht mehr, dafür eine Besserung in der Dimension körperliche Schmerzen ($p \leq 0,01$) feststellbar.

4.14 Laborparameter: Ergebnisse der Hauptanalyse

In den Laboruntersuchungen kam es über die zwei Behandlungswochen (Baseline - 14d) weder in der Gesamt- noch in den einzelnen Therapiegruppen zu signifikanten Veränderung des Hämoglobins oder Erythropoetins im Blut (Tab. 15). Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich Blutbild, Erythropoetin- , Vitamin B12- oder Ferritin- Spiegel.

4.15 Laborparameter: Ergebnisse der Intention- to- treat- Analyse

In der ITT zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Erythropoetin in der Ergometergruppe nach zwei Therapiewochen ($p \leq 0,05$). Weitere Unterschiede zur Hauptanalyse bestanden nicht.

Ergebnisse

Tab. 15 Ergebnisse zu Laborwerten der MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit Hämoglobin-, Erythropoetin-, Vitamin B12- und Ferritin-Werten, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe). Signifikante Unterschiede vom Zeitpunkt nach Abschluss der Untersuchung (14d) im Vergleich zur Baseline ergaben sich nicht. n: Patientenzahl, n.b.: nicht bestimmt.

	Gesamt (n= 32)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 8)		Höhenkammer (n = 13)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
Hämoglobin (g/dl)	14,3 \pm 1,3	14,2 \pm 1,2	14,2 \pm 1,3	14,4 \pm 1,2	14,4 \pm 1,3	14,0 \pm 1,4	14,2 \pm 1,2	14,2 \pm 1,3
Erythropoetin (U/l)	10,9 \pm 5,4	11,1 \pm 4,7	12,8 \pm 6,4	12,0 \pm 5,9	9,9 \pm 3,6	10,9 \pm 3,9	9,9 \pm 5,2	10,5 \pm 4,3
Vitamin B12 (ng/l)	396,3 \pm 234,3	n.b.	434,2 \pm 343,2	n.b.	305,4 \pm 130,6	n.b.	420,2 \pm 162,2	n.b.
Ferritin (μ g/l)	143,9 \pm 120,3	n.b.	115,9 \pm 81,4	n.b.	180,6 \pm 164,2	n.b.	144,9 \pm 120,3	n.b.

4.16 Zusammenhänge zwischen den Zielparametern

Die Korrelationen zwischen den Zielparametern (Fatigue, Stimmung, Kognition, Spastik, Motorik, neurologischem Behinderungsgrad und Lebensqualität) wurden aus den Daten aller eingeschlossenen Patienten ($n = 39$) berechnet.

Um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten, werden die Dimensionen des SF- 36 *Health Survey* in diesem Kapitel unter der körperlichen und psychischen Summenskala zusammengefasst.

Die Fatigue-Werte in Form des WEIMuS Summenwertes korrelierten zur Baseline positiv mit den Ergebnissen der ADS ($r = 0,5$, $p \leq 0,01$) (Abb. 16), den Reaktionszeiten des Aufmerksamkeitstests Alertness ($r = 0,4$, $p \leq 0,05$) und negativ mit der körperlichen ($r = -0,3$, $p \leq 0,05$) und psychischen ($r = 0,5$, $p \leq 0,01$) Summenskala des SF- 36 *Health Survey*.

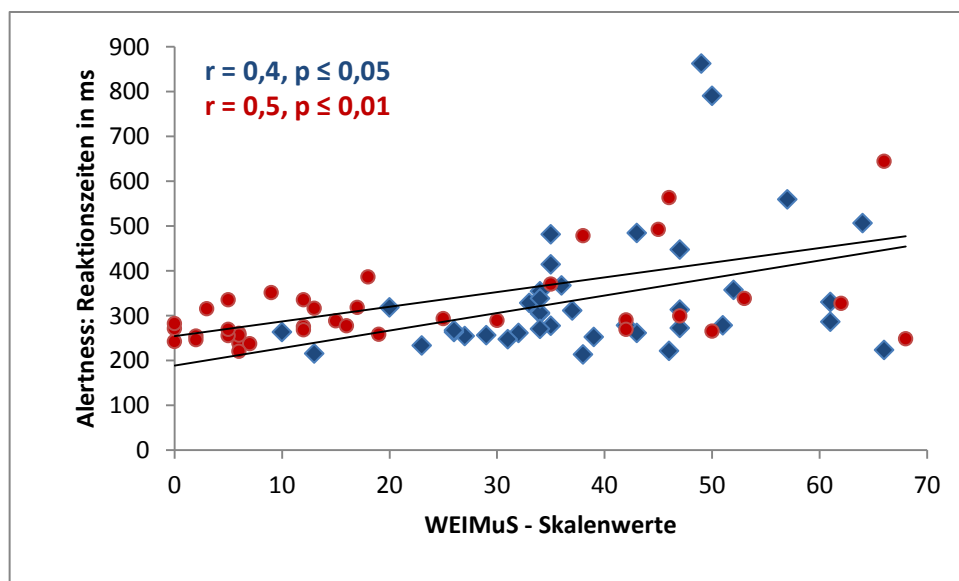


Abb. 16 Korrelation zwischen Fatigue und Alertness. Zusammenhang der Ergebnisse des Würzburger Erschöpfungsinventars bei Multipler Sklerose (WEIMuS) und des Aufmerksamkeitstests Alertness der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung zur Baseline (blau) und zum Studienende (rot). r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz der Korrelation.

Ebenso wie der WEIMuS- korrelierte der MFIS- Summenwert mit der ADS ($r = 0,5$, $p \leq 0,01$) (Abb. 17), den Reaktionszeiten des Aufmerksamkeitstests Alertness ($r = 0,5$, $p \leq 0,01$) und negativ mit der körperlichen ($r = -0,5$, $p \leq 0,01$) und psychischen Summenskala ($r = 0,4$, $p \leq 0,05$) des SF- 36 *Health Survey*.

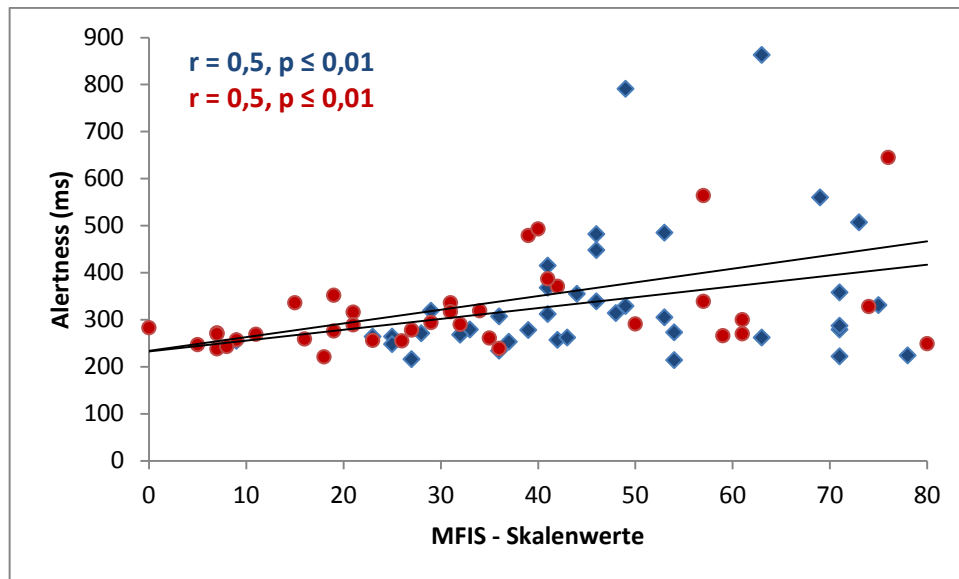


Abb. 17 Korrelation zwischen Fatigue und Alertness. Zusammenhang der Ergebnisse der *Multiple Sclerosis Fatigue Impact Scale (MFIS)* und des Aufmerksamkeits-tests Alertness der Test-batterie zur Aufmerksamkeitsprüfung zur Baseline (blau) und zum Studienende (rot). r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz der Korrelation.

Die beschriebenen Korrelationen waren zum zweiten Messzeitpunkt zwischen der körperlichen Summenskala des *SF-36 Health Survey* und der physischen Subskala des WEIMuS sowie der physischen und der psychosozialen Subskala der MFIS gleich stark ausgeprägt wie zur Baseline. Gleiches galt für die Korrelation zwischen der Alertness und allen Skalen der MFIS. Alle anderen zur Baseline beschriebenen Korrelationen waren am Studienende stärker ausgeprägt (Tab. 16). Zudem korrelierten am Studienende die physische Summenskala des WEIMuS und der MFIS signifikant negativ mit der körperlichen Summenskala des *SF-36 Health Survey*, die kognitive Subskala des WEIMuS signifikant mit der Alertness und signifikant negativ mit der körperlichen Summenskala des *SF-36 Health Survey* sowie die psychosoziale Subskala der MFIS mit der ADS. Eine signifikante Korrelation des WEIMuS- und des MFIS- Summenwerts zur EDSS, dem Alter der Patienten oder dem TAP- Test Exekutive Kontrolle war nicht nachweisbar. Zwischen den beiden Fatigue- Skalen, WEIMuS und MFIS, und ihren entsprechenden Subskalen zeigte sich zu allen drei Messzeitpunkten (Baseline, 7d, 14d) eine hohe Korrelation ($r \geq 0,8$, $p \leq 0,01$).

Tab. 16 Korrelation der Fatigue mit Depression, Kognition und Lebensqualität zur Baseline. Korrelation des Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS), *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS) und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS), der körperlichen (ksk) und psychischen (psk) Summenskala des *SF-36 Health Survey* und der Mittelwerte der Reaktionszeiten des Tests Alertness (Alert) der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung : dargestellt ist der Spearman-Korrelationskoeffizient und der Signifikanz-Wert (** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$).

	ADS		ksk		psk		Alert	
	B	14d	B	14d	B	14d	B	14d
WEIMuS	0,5**	0,7**	-0,3*	-0,5**	-0,5**	-0,7**	0,4*	0,5**
WEIMuS physisch	0,3*	0,7**	-0,5**	-0,5**	-0,3	-0,7**	0,4*	0,5**
WEIMuS kognitiv	0,5**	0,6**	-0,2	-0,5**	-0,5**	-0,6**	0,3	0,5**
MFIS	0,5**	0,7**	-0,5**	-0,6**	-0,4*	-0,6**	0,5**	0,5**
MFIS physisch	0,3*	0,7**	-0,6**	-0,6**	-0,2	-0,6**	0,5**	0,5**
MFIS kognitiv	0,5**	0,7**	-0,4*	-0,5**	-0,4*	-0,6**	0,5**	0,5**
MFIS psychosozial	0,3	0,6**	-0,4*	-0,4*	-0,4**	-0,5**	0,3*	0,3*

In den Ergebnissen zur Lebensqualität war die körperliche Summenskala des *SF-36 Health Survey* sowohl zur Baseline als auch am Studienende (14d) gut mit den Skalenwerten des MSSS-88 ($p \leq 0,01$, $r \geq 0,4$), der EDSS ($p \leq 0,01$, $r \geq 0,5$) und den Ergebnissen des 10 Meter Gehtest ($p \leq 0,05$, $r \geq 0,4$) und 6 Minuten Gehtest ($p \leq 0,01$, $r \geq 0,5$) korreliert. Die psychische Summenskala des *SF-36 Health Survey* korrelierte zu beiden Messzeitpunkten positiv mit der ADS ($p \leq 0,01$, $r \geq 0,6$).

Bezüglich der Laborwerte ergaben sich keine Zusammenhänge mit den Ergebnissen von WEIMuS, MFIS, ADS, Alertness, MSSS-88, den Gehtests, der EDSS oder dem *SF-36-Health Survey* in Form von Korrelationen.

5 DISKUSSION

Die Multiple Sklerose ist die häufigste immunvermittelte Erkrankung des ZNS. Häufig sind junge Patienten von ihr betroffen (Pittock et al. 2004, Stuke et al. 2009). Ein Symptom, das bei bis zu 90% der MS- Patienten besteht, ist die Fatigue (Minden et al. 2006, Kos et al. 2008). Sie hat eine entscheidende Bedeutung für die alltägliche und berufliche Leistungsfähigkeit der Patienten und kann als einzelnes Symptom zur Erwerbsunfähigkeit führen (Jackson et al. 1991). Die Therapiemöglichkeiten der Fatigue sind trotz der großen klinischen Bedeutung des Symptoms limitiert. Derzeit beruht die Therapie der Fatigue auf individuell angepassten Konzepten, die Ganzkörperkühlungen und Vermeidung von Überwärmung (Schwid et al. 2003), Rehabilitationsmaßnahmen (Patti et al. 2002) sowie Energieeffizienztraining (Mathiowetz et al. 2005) einbeziehen und durch die Pharmakotherapie ergänzt werden. Zudem wurde für aerobes Ausdauertraining eine positive Wirkung auf die Fatigue bei MS- Patienten nachgewiesen (Petajan et al. 1996, Rasova et al. 2006, Mostert und Kesselring 2002).

In sportmedizinischen Studien zur Anwendung von hypoxischen Bedingungen in Trainingsprogrammen für Sportler oder als Therapieform bei Patienten, konnten stärkere Effekte durch den Aufenthalt oder das Training in hypoxischen Bedingungen belegt werden, als durch das Training oder den Aufenthalt in NHN- Bedingungen. Dazu gehört ein stärkerer Effekt auf die Ausdauerleistung, die oxidative Kapazität der Arbeitsmuskulatur, einige Stoffwechselfparameter und die Gewichtsreduktion (Burtscher et al. 2009, Wiesner et al. 2010, Netzer et al. 2008).

Ein weiterer interessanter Aspekt des Trainings unter Hypoxiebedingungen ist sein Potential, den Erythropoetinspiegel im Serum der Trainierenden zu steigern. Das ist besonders dann relevant, wenn sich die ersten Ergebnisse, die neuroprotektive und entzündungshemmende Eigenschaften des Erythropoetins in Untersuchungen bei der experimentellen Autoimmunenzephalitis (EAE) zeigen, bestätigten (Agnello et al. 2002; Lykissas et al. 2007; Chen et al. 2010).

Bisher gab es keine Ergebnisse zur Anwendung der Hypoxie im Rahmen von Trainingsprogrammen bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen. Aus diesem Grund, sollte in der vorliegenden einfach-blind kontrollierten prospektiven Studie untersucht werden, welchen Einfluss Rehabilitationsmaßnahmen, Ausdauertraining auf NHN und Ausdauertraining unter Hypoxiebedingungen auf die MS- bedingten Symptome

Fatigue, Stimmung, Kognition, Spastik und Motorik sowie den neurologischen Behinderungsgrad und die Lebensqualität nehmen. Weiterer Gegenstand der Untersuchung war die praktische Umsetzbarkeit, das Nebenwirkungsspektrum sowie der Einfluss eines Trainings unter Hypoxiebedingungen auf das haematopoetische System.

Den Rahmen der Studie bildete der, meist dreiwöchige, stationäre Aufenthalt der Patienten in einer neurologischen Rehabilitationsklinik, sodass unter Berücksichtigung der Ein- und Ausgangsuntersuchungen ein maximaler Therapiezeitraum innerhalb der Studie von zwei Wochen möglich war.

Methodisch wurden 39 volljährige, gehfähige MS- Patienten eingeschlossen und per Losverfahren in drei Therapiegruppen randomisiert. Alle Patienten erhielten ein symptomspezifisches Rehabilitationsprogramm. Elf Patienten absolvierten ein zusätzliches Fahrradergometertraining (Ergometergruppe) von insgesamt 12 h, verteilt über zwei Wochen. Siebzehn Patienten (Höhenkammergruppe) erhielten ein solches Fahrradergometertraining unter Hypoxiebedingungen. Die restlichen 11 Patienten dienten als Kontrollgruppe und erhielten kein zum Rehabilitationsprogramm zusätzliches Training.

In Anbetracht der zu erwartenden eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit der MS- Patienten und dem gewünschten maximal langen Aufenthalt in der normobaren Hypoxiekammer wurde ein Intervalltrainingsplan gewählt, in dem ein 45- minütiges Training durch fünf- minütige Pausen auf insgesamt 60 Minuten ausgedehnt wurde. Dieser Trainingsplan wurde sowohl in der Höhenkammer- als auch in der Ergometergruppe angewandt, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Um eine bessere Aussage zum Nutzen der drei untersuchten Therapieformen unter Alltagsbedingungen treffen zu können wurde eine ITT- Analyse durchgeführt.

Auf die Durchführung einer Regressionsanalyse zur Bestimmung des Einflusses von Geschlecht, Krankheitsdauer und MS- Verlaufstyp auf die Veränderung der untersuchten Parameter vom Zeitpunkt Baseline bis zum Studienende wurde aufgrund der geringen statistischen Aussagekraft bei der kleinen Fallzahl verzichtet.

5.1 Der Einfluss von Rehabilitation, Ausdauertraining unter normoxischen und Ausdauertraining unter hypoxischen Bedingungen auf die MS- bedingten Symptome

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es in der Betrachtung der Gesamtgruppe (n= 32), also ohne Differenzierung des Einflusses der einzelnen Therapieformen (Rehabilitationsmaßnahmen, Ausdauertraining unter NHN- oder Hypoxiebedingungen), in der Mehrzahl der klinischen Zielparameter zu einer Verbesserung kam. Hierzu gehört eine Minderung der Fatigue- und Depressionswerte, eine Verbesserung der Spastik und Motorik sowie ein Zugewinn an Lebensqualität in der Mehrzahl ihrer Dimensionen. Der Behinderungsgrad wurde nicht signifikant beeinflusst. Die Ergebnisse stehen insofern im Einklang mit der aktuellen Studienlage, da gezeigt wurde, dass multimodale interdisziplinäre Rehabilitationsmaßnahmen keinen Einfluss auf den neurologischen Behinderungsgrad nehmen, aber eine Zunahme der Teilhabe, Steigerung der Aktivität und Lebensqualität bewirken können (Dalgas et al. 2008, Khan et al. 2007, DGN 2012). Die Auswirkungen der einzelnen Therapien (alleiniges Rehabilitationsprogramm, Ergometertraining, Ergometertraining in Hypoxie) auf die oben genannten Symptome waren in der vorliegenden Studie unterschiedlich stark ausgeprägt.

5.1.1 Beeinflussung der Fatigue

Das Rehabilitationsprogramm allein (Kontrollgruppe) zeigte nur in der MFIS-Gesamtskala (-17 %, $p \leq 0,05$) einen signifikanten Einfluss auf die Fatigue. Da Rehabilitationsprogramme meist komplex, und in Form und Intensität auf die individuellen Störungen der Patienten angepasst sind, ist eine Untersuchung der Effekte auf MS-Symptome im Rahmen von Studien schwierig (MSTKG 2004). In der Literatur werden dennoch positive Einflüsse stationärer oder ambulanter Rehabilitationsmaßnahmen auf die Fatigue beschrieben. Patti und Kollegen fanden eine signifikante Reduktion der FSS- Werte (-16 %) in ihrer kontrollierten Studie an 111 MS-Patienten durch ein 60 -minütiges, ambulantes Rehabilitationsprogramm, welches sechs Mal in der Woche über sechs Wochen stattfand (Patti et al. 2002). Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch eine Untersuchung, in der 91 MS- Patienten an einer dreiwöchigen stationären multidisziplinären Rehabilitationsmaßnahme teilnahmen und am Ende des Rehabilitationsaufenthaltes signifikant niedrigere Fatigue- Werte auf einer visuellen Analogskala (VAS) angaben (Romberg et al. 2008). Der positive Effekt der Rehabilitation auf die Fatigue resultiert scheinbar aus mehreren Faktoren, denn diese Studie zeigte auch,

dass die Abnahme der Fatigue- Werte stark mit einer Verbesserung der Depression assoziiert war.

Ergometer- und Höhenkammergruppe (-46 %, $p \leq 0,01$) wiesen, im Gegensatz zur Kontrollgruppe (-26 %, $p > 0,1$), nach Abschluss des Trainings signifikant niedrigere WEIMuS- Werte auf als zu Beginn. In der MFIS spiegelte sich ein positiver Einfluss der Therapien auf die Fatigue in einer Reduktion des Gesamt- Skalenwertes in allen drei Gruppen wider. Auch hier war sie in Ergometer- und Höhenkammergruppe (- 46 %, $p \leq 0,01$) deutlich ausgeprägter als in der Kontrollgruppe (-17 %, $p \leq 0,05$), was zumindest im Vergleich von Kontroll- und Ergometergruppe ein Signifikanzniveau $\leq 0,05$ erreichte. In der Höhenkammergruppe waren die Werte aller Subskalen der MFIS signifikant stärker reduziert als in der Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$). Durch das Ausdauertraining unter NHN- und Hypoxiebedingungen kam es somit zu einer deutlicheren Reduktion der Fatigue- Werte als durch das Rehabilitationsprogramm allein.

Ähnliche Ergebnisse zu den Auswirkungen von Ausdauertraining auf die Fatigue wurden bereits in der Literatur beschrieben. Mostert und Kesselring (2002) erreichten in einer kontrollierten Studie an 26 MS- Patienten mit einem 327- minütigem Fahrradergometertraining zumindest eine Tendenz zur Reduktion der Fatigue- Werte. Hier kam es in der FSS zu einer Verbesserung um 14 % in der Trainingsgruppe und um 4 % in der Kontrollgruppe. Die Trainingsgruppe absolvierte das Fahrradergometertraining in 14 Sitzungen á 30 Minuten verteilt über drei bis vier Wochen. Die Trainingszeit war damit um circa 200 Minuten kürzer als in der vorliegenden Studie und über einen fast doppelt so langen Zeitraum verteilt (2 vs. 3 - 4 Wochen). Eine Ursache für den stärker ausgeprägten Effekt auf die Fatigue in der vorliegenden Studie könnte möglicherweise die längere Trainingszeit sein. Ferner könnte die FSS weniger sensitiv für Veränderungen der Fatigue sein als die MFIS und der WEIMuS oder gar andere Aspekte des multidimensionalen Symptoms Fatigue messen. Flachenecker und Kollegen zeigten in ihrer Untersuchung an 151 Patienten mit MS, dass die verfügbaren Skalen zur Quantifizierung der Fatigue teilweise nur schwach miteinander korrelieren und demzufolge wahrscheinlich unterschiedliche Dimensionen der Fatigue erfassen (Flachenecker et al. 2002). Dazu passen die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie an 54 MS-Patienten von Petajan und Kollegen. Sie ließen MS- Patienten an drei Tagen in der Woche für je 40 Minuten auf einem Fahrradergometer trainieren (Petajan et al. 1996). Zur Baseline, nach fünf, zehn und 15 Wochen wurden die Fatigue- Werte mittels der FSS und dem *Profile of Mood States*

(POMS), welcher eine Fatigue- Skala enthält, erfasst. Nach zehn Wochen bestand eine signifikante Reduktion der Fatigue in der POMS, nicht aber in der FSS. Die Autoren schlussfolgerten, dass die FSS eine geringe Sensitivität für Veränderungen im Zeitverlauf hat. Eine ambulant durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie, die verschiedene Therapieformen nach ihrer Wirkung auf die MS- bedingte Fatigue an 112 Patienten untersuchte und dabei ebenfalls die MFIS als Instrument verwendete, wurde von Rasova und Kollegen 2006 veröffentlicht. Sie fanden eine signifikante Verbesserung der Fatigue- Skalenwerte in den beiden Gruppen, die ein Ausdauertraining absolvierten. Ein direkter Vergleich hinsichtlich Trainingsdauer und -intensität zwischen der vorliegenden Studie und der von Rasova und Kollegen ist nicht möglich, da das Trainingsprogramm in seiner Intensität und Dauer bei Rasova und Kollegen individuell an den Behinderungsgrad angepasst wurde. Insgesamt handelte es sich um einen Studienzeitraum von zwei Monaten, in dem die Patienten zwei mal wöchentlich unterschiedlichen Behandlungen unterzogen wurden. In den beiden Gruppen, deren Therapie ein 10 - 30 - minütiges Ausdauertraining enthielt, kam es zu einer signifikanten Reduktion der Fatigue -Skalenwerte um 14,4 %. Nun befanden sich die Patienten der vorliegenden Studie im Gegensatz zu der von Rasova und Kollegen während der gesamten Studienzeit in einer Rehabilitationsklinik. Allein dieser Umstand könnte, durch den Wegfall der Alltagsbelastungen, zu einer Verminderung der Fatigue führen. Da es in der Kontrollgruppe, die sich im gleichen Setting befand, nicht zu so deutlichen Veränderungen der Fatigue kam, kann der Wegfall der Alltagsbelastung nicht der alleinige Faktor sein.

Dass Ausdauertraining einen positiven Nutzen für die Fatigue von MS- Patienten hat, ist trotz der Unterschiede in den Trainingsprotokollen und den angewandten Messinstrumenten zur Quantifizierung der Fatigue in den beschriebenen Studien deutlich und wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung nochmals unterstrichen.

Momentan werden von MSTKG und DGN zur Behandlung der Fatigue, nach dem Ausschluss anderer Ursachen für eine pathologische Ermüdbarkeit, Kühlmaßnahmen, medikamentöse Behandlungsversuche sowie Rehabilitationsmaßnahmen mit Energieeffizienztraining zur Behandlung der Fatigue empfohlen (MSTKG 2004; DGN 2012). Leider haben pharmakologische und psychosoziale/psychologische Methoden, die zur Bekämpfung der Fatigue eingesetzt werden, im besten Fall moderate Effekte (Lee et al. 2008). Alles in allem ist, in Ermangelung durchschlagender Therapieoptionen, ein multimodales Behandlungskonzept unter Einbeziehung der eben genannten Therapien

Grundlage für die Behandlung des multidimensionalen Symptoms Fatigue. Nach der aktuellen Studienlage und den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ist das Ausdauertraining ein wesentlicher Bestandteil des multimodalen Gesamtkonzeptes zur Behandlung der Fatigue.

5.1.2 Beeinflussung der Stimmung

Die Depression ist bekanntermaßen ein häufiges Symptom bei MS- Patienten (Minden 2000; Feinstein 2007). Rund 42 % (Chwastiak et al. 2002) der Patienten sind von ihr dauerhaft oder zeitweise, zum Beispiel im Rahmen der Krankheitsbewältigung nach Diagnosestellung oder des Neuauftretens von Krankheitssymptomen, betroffen. Sie kommt bei der MS häufiger vor als bei anderen chronischen Erkrankungen wie der hereditären Ataxie, myotonen Dystrophien oder Patienten mit Rückenmarksverletzungen (Schubert und Foliart 1993). In der vorliegenden Studie waren von 39 eingeschlossenen Patienten 18,8 % als depressiv einzustufen. Dies entspricht in etwa Größenordnungen anderer Untersuchungen (Patten et al. 2000). Betrachtet man alle eingeschlossenen Patienten, waren diese zum Endpunkt der Studie signifikant weniger depressiv als zu Beginn. Dies spiegelte sich nicht in den Einzelgruppen wider. Es wurden bei den Studienpatienten während des Untersuchungszeitraums keine Umstellungen der psychopharmakologischen antidepressiven Therapie vorgenommen, die demnach keine Erklärung für die Verbesserung der Stimmung liefert. Im Rahmen des Rehabilitationsaufenthaltes fanden vermehrt soziale Interaktionen sowohl mit den Therapeuten als auch mit anderen Patienten statt. Es bestand eine Plattform zum Austausch über Erfahrungen mit der Erkrankung sowie die Möglichkeit zur psychotherapeutischen Intervention und damit Linderung depressiver Symptome. Insgesamt scheint ein stationärer Aufenthalt in einer Rehabilitationseinrichtung einen positiven Einfluss auf die Stimmung zu haben.

Chwastiak und Kollegen (2002) diskutieren, ob ein Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und dem Behinderungsgrad (*EDSS*), der Krankheitsdauer und dem Verlauf besteht. In der vorliegenden Studie wurde kein Zusammenhang in Form von Korrelationen gefunden. Zur Fatigue hingegen bestand eine signifikante Korrelation ($r \geq 0,5$, $p \leq 0,01$). Der Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression ist in der Literatur umstritten. Mills und Kollegen konnten in einer groß angelegten Fragebogen-Studie an 635 Patienten nur eine leichte Korrelationen der Fatigue und Depressionskalen- Werte feststellen, dennoch hatten depressive Patienten eine stärker ausgeprägte Fatigue (Mills und Young 2010). Manche Untersuchungen fanden keinen

(Vercoulen et al. 1996), andere einen starken Zusammenhang von Depression und Fatigue (Greim und Zettl 2009; Koch et al. 2009), so dass eine abschließende Aussage darüber gegenwärtig nicht getroffen werden kann.

5.1.3 Beeinflussung der Kognition

Auf die kognitiven Funktionen in den Aufmerksamkeitstest (Alertness, Exekutive Kontrolle) hatte keine der Therapiemaßnahmen einen signifikanten Einfluss. Die Behandlung kognitiver Störungen ist ein langwieriger Prozess mit multimodalem Ansatz. Dabei wird auf computergestütztes Aufmerksamkeitstraining, Gedächtnis- Rehabilitation mit dem Erlernen von Mnemotechniken, und dem Anwenden von Gedächtnisstützen zurückgegriffen (MSTKG 2004). Demzufolge war eine signifikante Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten in dem kurzen Untersuchungszeitraum nicht zu erwarten. Interessanterweise wurde eine gute Korrelation der Fatigue- Skalenwerte, sowohl des WEIMuS ($r = 0,4$, $p \leq 0,05$) als auch der MFIS ($r = 0,5$, $p \leq 0,01$), mit den Reaktionszeiten der Alertness nachgewiesen, die für die Exekutive Kontrolle nicht vorhanden war. Dieser Zusammenhang wurde bereits in einem Fallbericht über einen Patient gezeigt, dessen Schub sich einzig in einer verstärkten Fatigue mit entsprechender Verlängerung der Reaktionszeiten in dem Untertest Alertness der TAP äußerte (Flachenecker und Meissner 2008). Sowohl die Fatigue- Skalenwerte (WEIMuS) als auch die Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung normalisierten sich nach einer Schubtherapie mit Kortison. Eine Untersuchung an 110 MS- Patienten bestätigte diesen Zusammenhang zwischen empfundener Fatigue, hier widergegeben mit der FSS, und den Reaktionszeiten des Aufmerksamkeitstests Alertness (Weinges-Evers 2010). Es konnte zudem in einer multivariaten linearen Regressionsanalyse der FSS- Wert als unabhängiger Prädiktor für die Alertness- Ergebnisse ermittelt werden, was nicht für den *Beck Depression Inventory* (Depressionsfragebogen) galt. In beiden Untersuchungen, wie auch in der Vorliegenden, konnte kein Zusammenhang zwischen anderen neuropsychologischen Testungen und den Fatigue- Werten gefunden werden. Das spricht dafür, dass keine anderen kognitiven Störungen vorlagen. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Untertest Alertness ein einfaches, schnell durchführbares und besonders ein objektives Mittel zur Beurteilung der Fatigue darstellt. Er könnte somit als Verlaufsbeobachtung im Rahmen der Fatigue- Therapie oder in Studien zur Fatigue- Therapie dienen. Inwiefern damit spezifisch die unterschiedlichen (kognitive, physische, psychosoziale) Dimensionen der Fatigue erfasst werden können, muss Gegenstand weiterer Forschungen bleiben.

5.1.4 Beeinflussung der Spastik, Motorik und des neurologischen Behinderungsgrads

MS- Patienten leiden häufig unter einer eingeschränkten Gehfähigkeit, die zu Immobilität, Abhängigkeit und Minderung der Lebensqualität führt (Miller und Dishon 2006). Ursächlich kann neben Paresen der Beine, Fatigue, Koordinations- und Sensibilitätsstörungen eine Spastik sein. Sie führt zu einem Verlust von Kraft- und Ausdauerleistung in der von ihr betroffenen Muskulatur (MSTKG 2004). In der vorliegenden Studie hatte das störungsspezifische Rehabilitationsprogramm einen leichten positiven Effekt, der jedoch, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, nicht signifikant war. Allerdings wird aus den Ergebnissen deutlich, dass ein Vorteil des Ergometertrainings, sei es unter NHN oder Höhenbedingungen, gegenüber alleiniger physiotherapeutischer Anwendungen in Hinsicht auf die subjektiv empfundene Reduktion der Spastik besteht. Der Zusammenhang zwischen der subjektiv empfundenen Verbesserung der Spastik und der elektrophysiologischen Messung der Spastik wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Es ist bekannt, dass diese nicht korrelieren müssen (Sosnoff et al. 2009). Ob die Reduktion der subjektiv empfundenen Spastik in der vorliegenden Arbeit aus einem Zuwachs an Kraft und Ausdauer oder aus anderen Umständen, wie den repetitiven Trittbewegungen, resultiert bleibt unklar. Es ist bekannt, dass bestimmte physiotherapeutische Maßnahmen (Wiles et al. 2001), aber auch repetitives Training einzelner Bewegungen (Butefisch et al. 1995) und Laufbandtraining in Kombination mit Physiotherapie (Laufens et al. 1998) zur Tonus- Reduktion und somit zur verbesserten Motorik führen können. So könnten die Patienten aus Höhenkammer- und Ergometergruppe in der vorliegenden Untersuchung von der Kombination von Physiotherapie, repetitiven Bewegungen und Ausdauertraining profitiert haben.

Entsprechend der subjektiven Verbesserung der Spastik konnte zusätzlich eine objektive Verbesserung der Gehparameter im 10 Meter - und 6 Minuten Gehtest festgestellt werden. Am Studienende (14d) waren alle drei Therapiegruppen um circa eine Sekunde schneller im 10 Meter Gehtest, einem Mittel, das die Gehgeschwindigkeit misst, als zu Beginn (Jackson et al. 2008). Dieser Effekt war nur in der Ergometergruppe signifikant. Auf den 6 Minuten Gehtest hatte das Höhenttraining den stärksten Einfluss. Hier war nur bei den Patienten der Höhenkammergruppe eine signifikante Verbesserung zu sehen.

In mehreren Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen der im 6 Minuten Gehtest zurückgelegten Distanz und dem Behinderungsgrad (EDSS) bezie-

hungsweise der Fatigue in Form einer negativen Korrelation gezeigt werden (Chetta et al. 2004; Savci et al. 2005; Goldman et al. 2008). Zwischen den Fatigue- Werten und den Ergebnissen im 6 Minuten Gehstest bestand in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang. Mit dem Behinderungsgrad (EDSS) waren die Ergebnisse des 6 Minuten Gehstest erwartungsgemäß gut korreliert ($r = -0,7$, $p \leq 0,01$).

Durch das Ausdauertraining unter NHN- Bedingungen in Kombination mit dem Rehabilitationsprogramm kam es zu einer geringen (-0,4 Scorepunkte) dennoch signifikanten Reduktion des EDSS- Wertes. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Rasova und Kollegen (Rasova et al. 2006) bestand in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Behinderungsgrad am Studienbeginn (EDSS) und dem Therapieerfolg. Zu bedenken ist, dass die Subgruppenanalyse bei der insgesamt kleinen Patientenzahl keine starke Aussagekraft hat. Dennoch fanden sowohl Petajan und Kollegen als auch Mostert und Kesselring (Petajan et al 1996, Mostert und Kesselring 2002) keine Korrelation zwischen der EDSS und dem Therapieerfolg gemessen an der Veränderung der VO_{2max} .

Die Veränderung der Skalenwerte für Fatigue, Spastik, Depression sowie der Ergebnisse zur Alertness und den Gehstests korrelierten nicht mit der EDSS. Diese Ergebnisse liegen in einer Linie mit anderen Untersuchungen, welche die Auswirkungen von Ergometertraining auf die Fitness der MS- Patienten untersuchten (Petajan et al. 1996; Mostert und Kesselring 2002).

5.1.5 Beeinflussung der Lebensqualität

Bei Patienten mit MS ist die Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Personen reduziert (Miller und Dishon 2006, Merkelbach et al. 2002, Kobelt 2006). In der Gesamtbeurteilung der Gruppe konnte in der vorliegenden Studie eine Steigerung der Lebensqualität in der Mehrzahl der Dimensionen des SF- 36 erzielt werden. In der Einzelbeurteilung der Therapiegruppen (Ergometer-, Höhenkammer-, Kontrollgruppe) traf dies für weniger und unterschiedliche Dimensionen zu. Relativ konstant war die Dimension Vitalität signifikant verbessert, was gut zu den oben beschriebenen Effekten der verbesserten Fatigue passt. Anzunehmen ist, dass es sich bei der Verbesserung der Lebensqualität insgesamt zum einen um das Resultat der Verbesserung der Einzelparameter handelt. Dafür spricht die gute Korrelation mit den Ergebnissen der Gehstests und den Skalenwerten zur Fatigue, Spastik und Depression. Andererseits bietet ein Rehabilitationsaufenthalt einen geregelten Tagesablauf, die Möglichkeit für soziale Interakti-

onen und damit Umstände, die die Lebensqualität positiv beeinflussen (Khan 2007, Gulick 1997, Dalgas et al. 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es in der Gesamtbetrachtung aller Patienten vom Zeitpunkt Baseline bis zum Studienende zu einer signifikanten Verbesserung der Fatigue, Depression, Spastik, Gehfähigkeit und der Mehrzahl der Dimensionen der Lebensqualität kam. Weitgehend unbeeinflusst blieb die kognitive Leistungsfähigkeit operationalisiert mit der TAP und der Behinderungsgrad operationalisiert mit der EDSS und dem Barthel-Index.

In der Einzelbetrachtung der drei Therapiegruppen hatte das Fahrradergometertraining, unabhängig davon ob es unter hypoxischen oder unter NHN- Bedingungen stattfand, einen positiven Einfluss auf die Fatigue, die Gehparameter (6 min GT bzw. 10 m GT) und die Spastik, der durch das Rehabilitationsprogramm allein nicht bzw. nur in limitiertem Ausmaß vorhanden war. Das Ergometertraining als solches ist eine Methode, die wenig technischen und personellen Aufwand erfordert und ein an die individuelle Leistungsfähigkeit angepasstes Ausdauertraining ermöglicht. Es ist für Patienten unabhängig von der EDSS durchführbar, solange die Gehfähigkeit erhalten ist. Die Organisation eines solchen Trainings in kleinen Gruppen sorgt für vermehrte soziale Interaktionen und könnte zur Motivationssteigerung und damit zur besseren Compliance beitragen.

Der genaue Mechanismus, über den das Ausdauertraining letztlich zu einer Verbesserung MS- bedingter Symptome wie der Fatigue und Depression führt, ist unklar. Bekannt ist, dass MS- Patienten einen wesentlich niedrigeren Trainingsstatus aufweisen als gesunde Kontrollpersonen (Ng und Kent-Braun 1997). Das äußert sich unter anderem in der, gegenüber gesunden, untrainierten Personen, geringeren Fähigkeit die maximal mögliche Kraftentwicklung der Muskulatur willentlich hervorzurufen (de Haan et al. 2000). Zudem findet sich ein stärkeres Dekrement in einer Serie elektrisch evozierter Muskelkontraktionen, was eine verminderte oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur impliziert (de Haan et al. 2000). Die Fatigue könnte partiell auf einen verminderten Trainingszustand zurück zu führen sein und demnach durch ein entsprechendes Training positiv beeinflusst werden. In unterschiedlichen Untersuchungen hat man herausgefunden, dass Training unter hypoxischen Bedingungen, unter anderem, zu einer Erhöhung der Kapillardichte, der Myoglobin- Gen- Expression (Vogt et al. 2001), der Mitochondriendichte (Vogt et al. 2001) und der Zitratsynthase- Aktivität (Melissa et al. 1997) in der Arbeitsmuskulatur führt und somit zu einer Verbesserung der oxidativen

Kapazität. Insgesamt ermüden Muskeln, die unter hypoxischen Bedingungen trainiert wurden langsamer als solche, die unter NHN- Bedingungen trainiert wurden (Terrados et al. 1990).

5.2 Training in Hypoxie: die bessere Alternative?

Eine zentrale Frage der vorliegenden Arbeit war, ob das Training unter Hypoxiebedingungen dem unter NHN- Bedingungen oder dem reinen Rehabilitationsprogramm hinsichtlich der positiven Beeinflussung der MS- bedingten Symptome überlegen ist.

Im direkten Vergleich der einzelnen Gruppen, Höhenkammer- Ergometer- und Kontrollgruppe, mittels der Varianzanalyse oder dem U- Test, wurden in einigen Parametern signifikant stärkere Einflüsse durch das Training in der Höhenkammer als durch das reine Rehabilitationsprogramm gefunden (alle Subskalen der MFIS, 6 min GT, MSSS-88). Dies galt für keinen der klinischen Parameter operationalisiert mit dem WEIMuS, der MFIS, der ADS-L, der TAP, den SF-36, der EDSS, der MSSS-88 oder den Gehtests (6 min GT, 10 m GT) im Vergleich zwischen der Höhenkammer- und der Ergometergruppe. Dennoch deuten sich in den Ergebnissen des 6 min GT und in den Skalenwerten des WEIMuS zwei mögliche Vorteile des Trainings unter Hypoxiebedingungen an. Der Sechs- Minuten- Gehtest (6 Min GT) ist ein diagnostisches Mittel, welches hauptsächlich als Verlaufsmessungen in Studien zu kardiologischen und pulmologischen Erkrankungen eingesetzt wird (Paciocco et al. 2001; Tueller et al. 2010). Er ist ein Maß für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, aber auch für die Gehfähigkeit (Fulk et al. 2008) und wurde bereits in neurologischen Studien als Zielparameter verwendet (Outermans et al. 2010). In der vorliegenden Studie hatte das Training unter Höhenbedingungen den stärksten Einfluss auf die Leistung im 6 min GT. Patienten, die unter Höhenbedingungen trainierten legten nach Abschluss des Trainings in der gleichen Zeit 69,4 m ($p \leq 0,01$) mehr zurück als zu Beginn. Kontroll- und Ergometergruppe gingen 17 m bzw. 28,5 m weiter als zu Beginn, was jedoch keine Signifikanz erreichte. Dass hypoxische Bedingungen positive Effekte auf die Ausdauerleistung, zumindest von Spitzensportlern haben, ist bekannt (Saunders et al. 2009) und zeigte sich in der vorliegenden Studie auch für MS- Patienten. Da Untersuchungen zu den Effekten der Hypoxieanwendung bei neurologischen Krankheitsbildern fehlen, kann ein Vergleich nur zu Studien gezogen werden, die diese Therapieform bei anderen Krankheitsbildern untersuchen. Burtscher und Kollegen konnten in einer doppelblind kontrollierten Studie an 18 Patienten mit Risiko für oder mit milder COPD die

aerobe Ausdauerleistung durch alleinige intermittierende Applikation eines hypoxischen Gasgemisches steigern (Burtscher et al. 2009). Die totale Trainingsdauer und die Dauer bis zum Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels im Spiroergometrietest stieg signifikant bei den Patienten, die in insgesamt 15 Sitzungen über ein Maskensystem Luft mit einem Sauerstoffanteil zwischen 12 und 15 % einatmeten. In jeder Sitzung wurde drei bis fünf Mal, für je drei bis fünf Minuten, unterbrochen durch je drei Minuten Pause das entsprechende Gasgemisch verabreicht. Eine signifikante Steigerung im 6 Min GT konnten sie damit nicht erzielen. Dennoch schlussfolgern die Autoren, dass die Anwendung intermittierender Hypoxie in dieser Patientengruppe den bekannten Nutzen körperlichen Trainings steigern kann. In ähnlicher Weise beschreiben Wiesner und Kollegen die Ergebnisse einer kontrollierten Untersuchung über den Einfluss von Training in normobarer Hypoxie auf metabolische Risikofaktoren bei 20 übergewichtigen Männern (Wiesner et al. 2010). Hier zeigte sich eine stärkere Reduktion des Körperfettanteils in der Hypoxiegruppe als in der Kontrollgruppe, welche unter NHN-Bedingungen trainierte. Die Parameter für die maximale Ausdauerleistungsfähigkeit, maximale Trainingszeit und maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) wurde durch beide Trainingsformen gleichermaßen signifikant positiv beeinflusst. Dabei war die Trainingsbelastung in der Hypoxiegruppe, bei gleicher durchschnittlicher Herzfrequenz, signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen trainierten drei Mal pro Woche für 60 Minuten über insgesamt vier Wochen in einer Hypoxiekammer, die Hypoxiegruppe bei einem Sauerstoffanteil von 15 %, die Kontrolle bei 21 %. In dieser Untersuchung hatte das Training unter Hypoxiebedingungen, bei geringerer Trainingsintensität den gleichen bzw. einen stärkeren Effekt auf metabolische Risikofaktoren und die körperliche Leistungsfähigkeit als das Training unter NHN-Bedingungen. Die Autoren vermuten damit einen Vorteil des Trainings unter hypoxischen Bedingungen für diejenigen Patienten, deren körperliche Leistungsfähigkeit zum Beispiel durch orthopädische Probleme limitiert ist. In einer weiteren kontrollierten Studie mit 32 übergewichtigen Personen konnte eine Überlegenheit des Trainings in normobarer Hypoxie gegenüber dem Training unter NHN-Bedingungen hinsichtlich der angestrebten Gewichtsreduktion gezeigt werden. So hatten die Probanden der Hypoxiegruppe nach einem 90 - minütigen leichten körperlichen Training drei Mal pro Woche unter 15 % Sauerstoffanteil in der Atemluft nach acht Wochen signifikant mehr Gewicht verloren als Probanden der Kontrollgruppe die in gleicher Intensität unter NHN-Bedingungen trainierten (Netzer et al. 2008). In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich die Wirkung des Trainings unter Hypoxiebedingungen auf die Fatigue- Werte (WEIMuS) nach

einer wesentlich kürzeren Trainingsdauer als unter NHN- Bedingungen. In der Höhenkammergruppe war bereits nach einer Therapiewoche in beiden Subskalen und der Gesamtskala des WEIMuS (- 31 %) eine signifikante Reduktion sichtbar ($p \leq 0,05$). In der Ergometergruppe hingegen war zu diesem Zeitpunkt noch keine signifikante Verbesserung eingetreten. Ob sich dieser Effekt durch eine höhere Dosierung oder eine längere Exposition gegenüber den hypoxischen Bedingungen steigern lässt, muss Gegenstand folgender Untersuchungen bleiben.

Klar wird, dass sich die in der Literatur vorhandenen Untersuchungen zur Hypoxieanwendung als Therapie deutlich in Dosierung, Dauer und Form unterscheiden. Dennoch zeigen sie, ebenso wie die Erfahrungen aus der Anwendung der Hypoxie bei Leistungssportlern, dass bestimmte Effekte von Ausdauertraining durch gleichzeitig bestehende hypoxische Bedingungen gesteigert werden können. Dazu gehören unter anderem die Verbesserung der Stoffwechsel- und Ausdauerleistungsparameter (Burtscher et al. 2009; Wiesner et al. 2010) und die Gewichtsreduktion (Netzer et al. 2008). Aus den beschriebenen Studien und der vorliegenden Untersuchung wird deutlich, dass die Anwendung der Hypoxie nicht nur von gesunden, trainierten Sportlern vertragen wird. Untrainierte Personen, Patienten mit Adipositas oder COPD und letztlich auch MS-Patienten sind prinzipiell in der Lage ein Training unter Hypoxiebedingungen zu absolvieren.

5.3 Nebenwirkungen der Therapien und Abbruchgründe

Weder Burtscher und Kollegen mit der intermittierenden Hypoxieanwendung noch Wiesner und Kollegen oder Netzer und Kollegen mit dem Training unter hypoxischen Bedingung stellten Nebenwirkungen bei ihren Patienten fest (Netzer et al. 2008; Burtscher et al. 2009; Wiesner et al. 2010). Nicht ganz so eindeutig stellen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie dar. Beide Trainingsgruppen hatten eine relativ hohe Abbruch-Rate. Sieben (Ergometergruppe: 3, Höhenkammergruppe: 4) von 28 trainierenden Patienten brachen das Training frühzeitig, aufgrund von Nebenwirkungen ab. In der Ergometergruppe entsprach das, einem Patientenanteil von 27,3 %, in der Höhenkammergruppe 23,5 %. Zwei Patienten der Höhenkammergruppe klagten über Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Schlafstörung) die unmittelbar der Hypoxie zugesprochen werden könnten. Nebenwirkungen von Höhenexposition treten in Form der akuten Bergkrankheit in Abhängigkeit der individuellen Empfindlichkeit und der absoluten Höhe auf (Burtscher 2009). Symptome sind in erster Linie Kopfschmerzen, gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden, Schwindel, Müdigkeit und Schlaflosigkeit. Ob die Ver-

stärkung der Fatigue und die verlängerte Erholungszeit nach dem Training, wie sie von zwei Patienten der Höhenkammergruppe beschrieben wurden einer Nebenwirkung der Hypoxie oder dem Training an sich zuzuordnen sind, bleibt offen. Gegen die Einordnung als Hypoxie- Nebenwirkung spricht das Auftreten ähnlicher Nebenwirkungen bei einer Patientin der Ergometergruppe. Beachtet werden muss, dass sowohl die Dichte des Trainings als auch der Hypoxieexposition in der vorliegenden Studie deutlich höher war als in den drei oben genannten (Badtke 1999; Netzer et al. 2008; Burtscher et al. 2009). Burtscher und Kollegen exponierten ihre Patienten insgesamt 15 mal verteilt auf drei Wochen in einem Stufenschema den hypoxischen Bedingungen. Sie kamen auf insgesamt 250 min Exposition gegenüber einem O₂- Anteil zwischen 12 - 15 Vol. % in der eingeatmeten Luft. Die Patienten in der Untersuchung von Wiesner und Kollegen waren insgesamt 720 min verteilt auf vier Wochen und in der von Netzer und Kollegen 2160 min verteilt auf acht Wochen den hypoxischen Bedingungen mit einem O₂- Anteil von 15 Vol. % ausgesetzt. In der vorliegenden Studie waren die Patienten innerhalb von zwei Wochen 720 min den hypoxischen Bedingungen ausgesetzt. Eine geringere Dichte der Hypoxieexposition könnte demnach eine geringere Nebenwirkungsrate zur Folge haben.

Ähnliches gilt für die Trainingsdichte. In der vorliegenden Untersuchung beschrieben drei Patienten Schmerzen in den Beinen (10,7 %), zwei Patienten eine Zunahme der Fatigue (7,1 %), ein Patient eine starke Erschöpfung direkt nach dem Training (3,6 %) und ein Patient eine Verstärkung der Spastik als Hauptursache für den Abbruch. In vergleichbaren Studien zur Anwendung von Ergometertraining bei MS- Patienten wird tendenziell wenig über Nebenwirkungen des Trainings berichtet. Mostert und Kesselring beschreiben, dass zwei (15,4 %) von 13 Patienten nach dem ersten Testtraining unter einer gesteigerten Spastik der unteren Extremität litten und folglich das Training abbrechen mussten (Mostert und Kesselring 2002). Smith und Kollegen fanden in einem einmaligen leichten bis moderaten Training mit 34 MS- Patienten eine Verstärkung sensibler Symptome, die nach 24 Stunden rückläufig waren (Smith et al. 2006). In der crossover kontrollierten Untersuchung von Rampello und Kollegen 2007 beendeten 14 von 19 Patienten das Trainingsprogramm. Zwei (10,5 %) Patienten mussten aufgrund einer bis zur nächsten Trainingssitzung andauernden Atemlosigkeit und Fatigue das Training abbrechen. Zwei weitere erlitten einen MS-Schub. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie beschreiben weder Petajan und Kollegen noch Rasova und Kollegen Nebenwirkungen des Trainings. Hier werden nur Motivationsmangel, ein neu aufgetretener MS-Schub vor dem Trainingsbeginn, andere Erkrankungen und nicht mit der

Studie im Zusammenhang stehende Gründe für einen Studienabbruch angegeben. Bei Rasova und Kollegen könnte ein im Vergleich zur vorliegenden Studie deutlich niedrigerer EDSS (2,8 vs 4,0) ausschlaggebend für weniger Probleme beim Training sein. Für Petajan und Kollegen trifft dies nicht zu (Petajan: 3,8 vs vorliegende Studie: 4,0). Zudem gab es in der vorliegenden Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Behinderungsgrad und dem Abbruch. So bleibt anzunehmen, dass die vergleichsweise hohe Trainingsdichte zu dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen geführt hat. In der Untersuchung von Petajan und Kollegen trainierten die Patienten an drei Tagen in der Woche für 40 min, in der von Rasova und Kollegen 2006 nur an zwei Tagen für 20 - 30 min. Sie gaben keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen an. Mostert und Kesselring hingegen, mit einer vergleichsweise hohen Trainingsdichte (5 x 30 min/Woche) schilderten eine vergleichsweise geringe Compliance (65 %). Die Patienten der vorliegenden Studie, die das Training nicht bis zum vierten Tag abbrachen hatten eine gute Adhärenz. Sie nahmen an allen Trainingssitzungen teil und bis auf einen Patienten absolvierten sie mindestens 90 % der vorgegebenen Trainingszeit. Unterstützend könnte hier der strukturierte Ablauf im Rahmen des Rehabilitationsverfahrens gewirkt haben, in dem das Training bei den entsprechenden Patienten fest im Therapieplan verankert war. Auch entfiel damit die logistische Schwierigkeit, die im Rahmen ambulanter Trainingsmaßnahmen zu einer verminderten Compliance führen könnte.

Keiner der Patienten, die das Trainingsprogramm bis zum Ende fortführten, klagte über eine manifeste oder passagere Verschlechterung der bestehenden MS- Symptome im Rahmen der körperlichen Anstrengung, wie sie im Sinne des Uhthoff- Phänomens bei MS- Patienten zu erwarten wären. Unter den Patienten, die das Training abbrachen berichteten zwei über eine passagere Verstärkung der Fatigue und einer über eine Verstärkung der Spastik, die als abnorme Thermosensibilität interpretiert werden könnten. Insgesamt ist damit, wie auch schon in anderen Untersuchungen beschrieben (Petajan et al. 1996; Mostert und Kesselring 2002), das Auftreten von Symptomverschlechterungen unter Belastung als gering einzustufen und sollte damit kein Grund sein, MS- Patienten von körperlicher Belastung abzuraten.

Ein interessanter Unterschied bestand zwischen den Patienten die der Ergometer- oder Höhenkammergruppe zugeteilt wurden und das Training bis zum Studienende durchführten und denen, die es abbrachen. Sie unterschieden sich in den kognitiven Leistungstests. Die Patienten, die abbrachen hatten signifikant langsamere Reaktionszeiten sowohl in dem Untertest Exekutive Kontrolle ($p \leq 0,05$) als auch in der Alertness

($p \leq 0,01$). Inwiefern hier motivationale oder kognitive Störungen Einfluss genommen haben bleibt offen. In anderen Parametern wie der EDSS, Fatigue oder Motorik unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

5.4 Beeinflussung des Erythropoetinspiegels

Eine weitere Frage, die es in der vorliegenden Arbeit zu klären galt war, ob es durch den Trainingsreiz oder den additiven hypoxischen Reiz zu einer Erhöhung des Erythropoetinspiegels kommt.

Eine Erhöhung des Serum- Erythropoetinspiegels bei MS-Patienten zu erreichen wäre besonders dann interessant, wenn sich die ersten Forschungsergebnisse bezüglich des neuroprotektiven Effektes des Erythropoetins bestätigten. Der neuroprotektive und entzündungshemmende Effekt ist bisher in Tierexperimenten für die experimentelle Autoimmunenzephalitis beschrieben (EAE) (Chen et al. 2010). Auch eine Anwendung von intravenös appliziertem, hochdosiertem Erythropoetin führte in einer kontrollierten Studie an acht MS- Patienten zu einer Verbesserung der motorischen (EDSS) und kognitiven Funktionen (Ehrenreich et al. 2007). Dieser Effekt hielt für drei Monate an und war nur in der Hochdosisgruppe (48 000 IU Erythropoetin), nicht in der Niedrigdosis-gruppe (8 000 IU Erythropoetin) oder der Kontrollgruppe (Parkinsonpatienten, 48 000 IE Erythropoetin) zu verzeichnen.

In mehreren Veröffentlichungen ist beschrieben, dass es durch ein *live low- train high* Konzept, wie es in der vorliegenden Untersuchung Anwendung gefunden hat, nicht zu einem Anstieg des Erythropoetin- Spiegels im Blut kommt (Vogt und Hoppeler 2010). Es gibt Angaben darüber, dass ein Höhengaufenthalt in moderater Höhe (ca. 2800 m ü NHN), zumindest bei Athleten, erst nach etwa 400 Stunden zu einer signifikanten Aktivierung des erythropoetischen Systems, resultierend in einem signifikanten Anstieg der Hämoglobin- Konzentration, führt (Saunders et al. 2009). Da die Patienten der vorliegenden Studie insgesamt nur 12 Stunden den hypoxischen Bedingungen ausgesetzt wurden, war ein signifikanter Anstieg des Erythropoetins und der Hämoglobin- Konzentration demnach nicht zu erwarten. Da die meisten Studien zu den Auswirkungen von Hypoxie- Expositionen in Kombination mit Training an jungen, gesunden Sportlern durchgeführt wurden, ist nicht auszuschließen, dass untrainierte oder gar kranke Individuen anders auf Höhenexposition reagieren (Schobersberger et al. 2005). Andere Höhenexpositionskonzepte, in denen sich die Probanden längere Zeit hypoxischen Bedingungen mit und ohne Training aussetzten, führten bereits früher zu

einem signifikanten Anstieg des Erythropoetins. Eckardt und Kollegen exponierten ihre gesunden Probanden einmalig für 5,5 Stunden Höhenbedingungen von 3000 beziehungsweise 4000 m ü NHN. Diese Bedingungen wurden in einer Dekompressionskammer hergestellt, in der die Probanden die komplette Zeit über saßen, ohne zusätzliche körperliche Belastung im Sinne eines Trainings. Sie fanden den ersten signifikanten Anstieg des Erythropoetins im Vergleich zur Baseline nach 114 min auf 3000 m Höhe, nach 84 min auf 4000 m (Eckardt et al. 1989). Bei zwei Probanden untersuchten sie weiterhin den Verlauf des Erythropoetin nach dem Ende der Hypoxieexposition entsprechend dem Level von 4000 m. Hier sahen sie eine stetige Zunahme der Erythropoetin-Konzentration für weitere 1,5 Stunden und einen Beginn der Abnahme drei Stunden nach Expositionsende. Aus diesem Verlauf errechneten sie eine Halbwertszeit des Erythropoetin von 5,2 Stunden. Schobersberger und Kollegen untersuchten den Effekt eines dreiwöchigen Höhengaufenthaltes auf 1700 m ü NHN an Männern mit metabolischem Syndrom (Schobersberger et al. 2005). Der Aufenthalt beinhaltete eine moderate körperliche Belastung, bestehend aus vier geführten, individuell angepassten Wanderungen pro Woche. Es zeigte sich ein rascher Anstieg des Erythropoetin auf den Maximalwert bereits am Morgen nach dem Aufstieg und eine darauf folgende langsame Abnahme auf Ausgangswerte zum Ende des Höhengaufenthaltes. Drei der 24 untersuchten Patienten präsentierten keine Zu-, sondern eine Abnahme der Erythropoetin-Konzentration. Die Stärke der Erythropoetin-Produktion nach einem hypoxischen Reiz variiert also stark sowohl interindividuell, als auch in Abhängigkeit von der Stärke und Dauer der Hypoxieexposition. Unklarheit herrscht darüber, ob der Erythropoetin-Spiegel tageszeitlichen oder monatlichen Schwankungen unterliegt (Gunga et al. 2007) und dadurch Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen zur Hypoxieexposition beeinflusst werden. Im Falle der vorliegenden Studie kam es durch das Training unter Höhenbedingungen zu einem leichten, aber nicht signifikanten Anstieg des Erythropoetins im Serum. Dass der Anstieg der Erythropoetin-Konzentration in der Ergometergruppe in der ITT-Analyse signifikant wurde, muss im Rahmen der natürlichen Schwankungsbreite des Erythropoetin-Spiegels gesehen und letztlich auf die geringe statistische Aussagekraft bei der kleinen Patientenzahl zurückgeführt werden. Dafür spricht, dass der Anstieg um durchschnittlich 1,1 U/l in der Höhenkammergruppe ($p = 0,16$) im Gegensatz zu dem Anstieg um 1,0 U/l in der Ergometergruppe ($p \leq 0,05$) nicht signifikant war.

Sollten sich die potentiell neuroprotektiven Eigenschaften bestätigen, könnte in einer Folgestudie der Versuch unternommen werden durch eine längere Dauer der Höhen-

exposition innerhalb einer Sitzung eine Erhöhung des Erythropoetinspiegels zu erreichen. Ebenso bleibt das Austitrieren der möglichen Dauer und Intensität einer Hypoxieexposition von MS- Patienten unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, Gegenstand zukünftiger Untersuchungen. Dafür wäre angesichts der circa fünfstündigen Halbwertszeit eine höherfrequente Erythropoetin- Bestimmung sinngebend.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die gewählte Höhe von 2000 - 2500 m ü NHN von dem überwiegenden Teil der Patienten gut vertragen wurde. Einzig die hohe Dichte des Trainings und/oder der Hypoxieexposition scheint zu vermehrten unerwünschten Wirkungen zu führen. Inwiefern ein Trainingskonzept über einen längeren Zeitraum mit Ruhetagen zwischen den Trainingssitzungen im medizinischen Alltag praktikabel umsetzbar ist bleibt offen. Vorstellbar wäre, sofern sich ein Nutzen des Trainings unter hypoxischen Bedingungen erhärten ließe, eine Einbindung eines solchen Trainings in stationäre oder ambulante Rehabilitationsmaßnahmen oder in Rehabilitationsnachsorgeprogramme, wie sie zurzeit zum Beispiel durch die Deutsche Rentenversicherung angeboten werden.

5.5 Intention to treat - Analyse

Die Einschlussgrenze der Daten zur Hauptanalyse lag bei einer absolvierten Trainingszeit von 60 % der vorgesehenen Trainingszeit. Sechzig Prozent (324 min) schienen in Anbetracht der erwarteten reduzierten Leistungsfähigkeit der Patienten und der zusätzlichen Belastung im Rahmen der Rehabilitationsbehandlung erreichbar. Bis auf einen trainierten alle Patienten, die das Training nicht bis zum vierten Trainingstag abbrachen, mindestens 90 % (486 min) der geplanten Zeit. Um eine bessere Aussage zum Nutzen der drei untersuchten Therapieformen unter Alltagsbedingungen treffen zu können wurde eine ITT- Analyse durchgeführt. Bezüglich der Fatigue ergaben sich in der ITT- Analyse keine entscheidenden Unterschiede zur Hauptanalyse. Einzig war die Reduktion der kognitiven Subskala in der Ergometergruppe nicht mehr signifikant und der positive Einfluss auf die kognitive und die psychosoziale Subskala in der Gesamtgruppe zeigt sich erst nach zwei Therapiewochen (14d). Im Gruppenvergleich waren einige Unterschiede nicht mehr signifikant (Kontrollgruppe versus Ergometergruppe: WEIMuS physisch; Kontrollgruppe versus Höhenkammergruppe: MFIS psychosozial und kognitiv), andere zeigten signifikante Unterschiede (Kontrollgruppe versus Ergometergruppe: MFIS kognitiv; Kontrollgruppe versus Höhenkammergruppe: MFIS Gesamt). Zwischen Ergometer- und Höhenkammergruppe bestand weiterhin in keinem Parameter ein signifikanter Unterschied zum Studienende (14d). Somit zeichnet sich,

auch unter Einbezug der Patienten, die das Training nicht beendeten ein positiver Einfluss desselbigen auf die Fatigue ab. Die Ergebnisse zur Stimmung, Kognition, Spastik (MSSS- 88), Motorik (10 Meter Gehtest, 6 Minuten Gehtest) EDSS und Barthel-Index waren in Hinsicht auf signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten oder den Gruppen weitestgehend gleich. Nur wurde hier die Verbesserung der subjektiv empfundenen Spastik in der Höhenkammer bereits nach einer Trainingswoche signifikant ($p \leq 0,05$). Zudem war die Gehzeit im 10 Meter Gehtest zum zweiten Messzeitpunkt (14d) in der Kontrollgruppe signifikant kürzer ($p \leq 0,05$) als zur Baseline. Damit war auch der in der Hauptanalyse bestehende Unterschied im Gruppenvergleich zwischen Ergometer- und Kontrollgruppe aufgehoben. In den Ergebnissen zur Lebensqualität war eine zusätzliche signifikante Verbesserung in der Dimension emotionale Rollenfunktion in der Gesamtgruppe, physische Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden in der Ergometergruppe und physische Schmerzen in der Höhenkammergruppe zu sehen. Die Zunahme in der Dimension Vitalität war in der Höhenkammergruppe nicht mehr signifikant.

Die Kernaussagen der vorliegenden Studie, die sich auf die Ergebnisse der Hauptanalyse stützten, werden somit durch die ITT- Analyse bestätigt. Auch hier zeigt sich ein Effekt des Rehabilitationsprogramms allein auf die Fatigue (MFIS- Gesamtskala). Auch der stärkere Effekt des Ausdauertrainings unter Hypoxie- oder NHN- Bedingungen auf die Fatigue wird deutlich. Ebenso stellen sich die beschriebenen Vorteile des Trainings unter Hypoxiebedingungen auf die Leistungen im 6 Minuten Gehtest und der frühere Einfluss auf die Fatigue- Werte im WEIMuS dar.

5.6 Limitierungen der Studie und Ausblick

Eine Limitierung der vorliegenden Untersuchung besteht, neben der bereits erwähnten limitierten Patientenzahl, in der suboptimalen Randomisierung. Die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) erfolgte zufällig mittels eines Losverfahrens. Von einem Randomisierungsfehler betroffen war die physische Subskala der MFIS und die Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit und Vitalität des SF- 36 zwischen Kontroll- und Höhenkammergruppe sowie den 6 min GT und die Dimension körperliche Funktionsfähigkeit des SF- 36 zwischen Kontroll- und Ergometergruppe jeweils zu Ungunsten der Kontrollgruppe. Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand zur Baseline zwischen Ergometer- und Höhenkammergruppe in den Reaktionszeiten des Untertests Exekutive Kontrolle der

TAP zu Gunsten der Ergometergruppe. Letztlich kamen die Randomisierungsfehler am ehesten durch die kleine Fallzahl zum Tragen.

In Folgestudien zur Anwendung der Hypoxie als Therapieform wäre ein doppelblind kontrolliertes Studiendesign wünschenswert. Da die zur Erzeugung der hypoxischen Bedingungen notwendigen Generatoren Gasgemische entsprechend den Höhenlagen zwischen Null und 6400 m herstellen können und der Unterschied zwischen NHN- und den in der vorliegenden Studie untersuchten Hypoxiebedingungen nicht wahrnehmbar war, ist dies gut praktisch umsetzbar. Besonders erstrebenswert wäre eine Erhöhung des Erythropoetinspiegels im Serum von MS- Patienten, wenn sich sein neuroprotektiver und entzündungshemmender Charakter bestätigt. Auch eine Weiterverfolgung der Patienten, im Sinne eines *Follow-up*, nach Beendigung der Studie ist sinnvoll um die Dauer der Therapieeffekte auf die MS- bedingten Symptome langfristig zu bestimmen.

Die Kombination von Ausdauertraining und Hypoxieexposition ist für MS- Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit gut umsetzbar, hat, gegenüber dem reinen Ausdauertraining, einen zusätzlichen Nutzen für die Ausdauerleistungsfähigkeit von MS- Patienten (6 min GT) und das Potential die positive Wirkung des reinen Ausdauertrainings auf die Fatigue zu steigern.

Diese Ergebnisse sollten in einer größeren doppelblind kontrollierten Studie bestätigt und die Persistenz der Effekte in einer längerfristigen Nachuntersuchung beobachtet werden. Ziel sollte es hierbei sein, die mögliche und nötige Dauer sowie Intensität der Hypoxieexposition bei MS- Patienten zu bestimmen, die zu einer Erhöhung des Erythropoetin- Spiegels führt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Multiple Sklerose ist die häufigste immunvermittelte Erkrankung des ZNS und führt nicht selten zu einer bleibenden Behinderung und Erwerbsunfähigkeit bei jungen Erwachsenen. Ihre Ursache ist unbekannt, vermutet werden genetische Faktoren und Umwelteinflüsse. Klinisch präsentiert sich die MS mit unterschiedlichen Verlaufsformen und Symptomen. Neben objektivierbaren Symptomen wie sensomotorischen oder visuellen Störungen treten Symptome wie Fatigue oder Depression auf. Die Fatigue hat eine hohe Prävalenz und eine wichtige Bedeutung für die alltägliche und berufliche Leistungsfähigkeit von MS- Patienten. Trotz der großen klinischen Relevanz bleiben die symptomatischen Therapiemöglichkeiten, besonders der Fatigue, weiterhin eingeschränkt.

Die Therapie der Fatigue beruht auf individuell angepassten multimodalen Konzepten, die Medikamente genauso wie Ganzkörperkühlungen, Rehabilitationsmaßnahmen und Energieeffizienztraining einbeziehen. Für aerobes Ausdauertraining wurde eine positive Wirkung auf die Fatigue bei MS- Patienten nachgewiesen. Der Mechanismus, über den es letztlich zu einer Verbesserung führt, ist bisher nicht bekannt.

Für das Training unter hypoxischen Bedingungen konnten in Studien stärkere Effekte auf die Ausdauerleistung, die oxidative Kapazität der Arbeitsmuskulatur, einige Stoffwechselparameter und die Gewichtsreduktion gezeigt werden als durch das Training unter NHN- Bedingungen. Gleichzeitig wurde deutlich, dass ein Training unter hypoxischen Bedingungen nicht nur von Sportlern sondern auch von Untrainierten und Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (COPD, KHK, Adipositas) vertragen wird.

Daten zur Anwendung von Hypoxieexpositionen bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen existierten bisher nicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es erstmalig den Einfluss von Rehabilitationsmaßnahmen, Ausdauertraining und Ausdauertraining unter Hypoxiebedingungen auf die MS- bedingten Symptome Fatigue, Stimmung, Kognition, Spastik und Motorik sowie den neurologischen Behinderungsgrad und die Lebensqualität bei MS-Patienten zu untersuchen.

Methode war eine randomisiert einfach- blind kontrollierte prospektive Studie, in die 39 MS- Patienten, die sich im Studienzeitraum in einer stationären Rehabilitationsmaßnahme befanden, eingeschlossen wurden. Alle erhielten das individualisierte und

symptomspezifische Rehabilitationsprogramm. Elf Patienten absolvierten das reine Rehabilitationsprogramm (Kontrolle). Einundzwanzig Patienten unterzogen sich einem zusätzlichen aeroben Ergometertraining, acht von ihnen unter NHN- (Ergometergruppe) und 13 unter Hypoxiebedingungen (Höhenkammergruppe) (15,45 Vol. % O₂- Anteil). Die Patienten der Ergometer- und der Höhenkammergruppe trainierten an sechs Tagen in der Woche, über zwei Wochen, für durchschnittlich 527 min auf dem Fahrradergometer. Die Trainingsintensität wurde im vorab durch einen Laktatleistungstest determiniert. Insgesamt sieben Patienten brachen das Training aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. Am häufigsten traten Schmerzen in den Beinen (10,7 %) (Ergometergruppe n= 1; Höhenkammergruppe n= 3) auf, gefolgt von einer Zunahme der Fatigue (7,1 %) (Ergometergruppe n= 1; Höhenkammergruppe n= 1), starker Erschöpfung (3,6 %) (Ergometergruppe n= 1) direkt nach dem Training und einer Verstärkung der Spastik (3,6 %) (Höhenkammergruppe n= 1).

Die Ergebnisse zeigen, dass es in der Gesamtbetrachtung aller Patienten vom Zeitpunkt Baseline bis zum Studienende zu einer signifikanten Verbesserung der Fatigue, Depression, Spastik, Gehfähigkeit und der Mehrzahl der Dimensionen der Lebensqualität kam. In der Einzelbetrachtung der drei Therapiegruppen ergab sich, im Verlauf der zwei Wochen durch Ausdauertraining unter Hypoxie- und NHN- Bedingungen eine signifikante Verbesserungen der Fatigue (WEIMuS und MFIS) und Spastik (MSSS-88), die durch das Rehabilitationsprogramm allein nicht erreicht wurde. Im Vergleich zwischen Ergometer- und Höhenkammergruppe zeigte sich ein stärkerer Einfluss des Trainings unter hypoxischen Bedingungen auf die Leistungen im 6 Minuten Gehtest (+ 69,4 m vs. +28,5 m) und eine frühere signifikante Wirkung auf die WEIMuS- Werte (7d vs. 14d). In keiner der Therapiegruppen kam es zu einer signifikanten Erhöhung des Erythropoetin- Spiegels. Die ITT- Analyse erbrachte zur Hauptanalyse vergleichbare Ergebnisse.

Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer ist für MS- Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit gut umsetzbar und hat einen positiven Einfluss auf die Symptome Fatigue und Spastik sowie die Gehfähigkeit. Ein zusätzlicher hypoxischer Reiz hat das Potential die positive Wirkung auf die Fatigue zu steigern und resultiert in einer zusätzlichen Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit von MS- Patienten (6 min GT).

Gegenstand zukünftiger Studien sollte es sein, diesen Effekt in einer größeren Stichprobe von MS-Patienten, zu erhärten sowie einerseits eine Aussage über die zur Erhöhung des Erythropoetin- Spiegels mögliche und notwendige Dosierung der

Hypoxieexposition zu treffen und andererseits die Persistenz der erreichten Effekte langfristig zu beobachten.

7 LITERATUR

- Agnello D, Bigini P, Villa P et al. (2002). "Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis." *Brain Res* 952(1).
- Anonymus. (2012) "ONO-4641 in MS- an oral investigational sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator originally discovered and developed by Ono Pharmaceuticals." www.merckserono.com
- Anonymous. (2011) "Merck Serono reicht Antrag auf Indikationserweiterung für Rebif® in Europa ein" www.merckserono.com/corp.merckserono_2011/en/images/20110629_de_tcm1494_76302.pdf?Version=; 2011
- Badtke G. (1999). *Lehrbuch der Sportmedizin*. Heidelberg, Leipzig, Johann Ambrosius Barth-Verlag.
- Bayer AG (2007). "Phase-III-Entwicklungsprogramm mit Alemtuzumab bei Patienten mit Multipler Sklerose gestartet." from <http://www.bayerhealthcare.com/scripts/pages/en/search.php?q=alemtuzumab&WT.oss=&filter=0>.
- Branas P, Jordan R, Fry- Smith A et al. (2000). "Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review." *Health Technol Assess* 4(27).
- Bruick RK. (2003). "Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor." *Genes Dev* 17(21): 2614-23.
- Bullinger M, Kirchberger I. (1998). SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen- Bern- Toronto- Seattle, Hogrefe-Verlag.
- Burtscher M. (2009). "[Effects of acute altitude exposure: which altitude can be tolerated?]." *Wien Med Wochenschr* 160(13-14).
- Burtscher M, Gatterer H., Szubski C et al. (2010). "Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD." *Sleep Breath* 14(3): 209-20.
- Burtscher M., Haider T, Domej W et al. (2009). "Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD." *Respir Physiol Neurobiol* 165(1): 97-103.
- Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P et al. (1995). "Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand." *J Neurol Sci* 130(1): 59-68.
- Calabrese P, Kalbe E, Kessler J. (2004). "Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC)." *psychoneuro*; 30 (7): 384–388
- Calabresi PA, Wilterdink JL, Rogg JM et al. (2002). "An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS." *Neurology* 58(2): 314-307.
- Chaudhuri A, Behan PO. (2000). "Fatigue and basal ganglia." *J Neurol Sci* 179 (S1-2): 34-42.
- Chaudhuri A, Behan PO (2004). "Fatigue in neurological disorders." *Lancet* 363(9413): 978-988.
- Chen SJ, Wang YL, Lo WT et al. (2010). "Erythropoietin enhances endogenous haem oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis." *Clin Exp Immunol* 162(2): 210-223.
- Chetta A, Rampello A, Marangio E et al. (2004). "Cardiorespiratory response to walk in multiple sclerosis patients." *Respir Med* 98(6): 522-529.

- Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE et al. (2002). "Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample." *Am J Psychiatry* 159(11): 1862-1868.
- ClinicalTrials.gov. (2011). "An Efficacy Study of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (TOWER)." from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751881?term=tower&rank=1>.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. (2010). "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 362(5): 402-415.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW et al. (2008). "Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis." *N Engl J Med* 359(17): 1786-1801.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A et al (2011). "Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes." *Lancet Neurol* 10(4): 338-48.
- Comi G., Filippi M, Barkhof F et al. (2001). "Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study." *Lancet* 357(9268): 1576-1582.
- Comi G, Jeffery D, Kappos L et al. "Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis." *N Engl J Med* 366(11): 1000-1009.
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. (2008). "Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training." *Mult Scler* 14(1): 35-53.
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J et al. (2010). "Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training." *Mult Scler* 16(4): 480-490.
- de Haan AC, de Ruiter J, van der Woude LH et al. (2000). "Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis." *Muscle Nerve* 23(10): 1534-1541.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2008). "Leitlinien der DGN 2008. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose." http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2012). "DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS." www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (2002). "Leitlinie zur Belastungsuntersuchung in der Sportmedizin." www.dgsp.de.
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) (2011). "Tablette gegen Multiple Sklerose erhält Zulassung für den europäischen Markt." www.dmsg.de
- Ebers GC und Sadovnick AD. (1994). "The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility." *J Neuroimmunol* 54(1-2): 1-17.
- Eckardt KU, Boutellier U, Kurtz A et al. (1989). "Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia." *J Appl Physiol* 66(4): 1785-8.
- Ehrenreich H, Fischer B, Norra C et al. (2007). "Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis." *Brain* 130(Pt 10): 2577-2588.
- Ellison GW, Myers LW, Leake BD et al. (1994). "Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The Cyclosporine Multiple Sclerosis Study Group." *Ann Neurol* 36 Suppl: S108-112.
- Engel C, Greim B, Zettl UK. (2005). "Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose." *Nervenarzt* 76:943-953
- European-Medicines-Agency. (2011). "Positive opinion on the marketing authorisation for Famyra (fampridine)." http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/002097/WC500106540.pdf
- Fatigue-guidelines-development-panel-of-the-multiple-sclerosis-council-for-clinical-practice-guidelines (1998). "Fatigue and multiple sclerosis: evidence- based

- management strategies for fatigue in multiple sclerosis." Paralyzed Veterans of America, Washington, D.C.
- Feinstein A. (2007). "Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis." *J Neurol* 254 Suppl 2: I173-76.
- Ferreira ML.(2010) "Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.*"; 68: 632–641
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG et al. (1994). "The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis." *Can J Neurol Sci* 21(1): 9-14.
- Flachenecker P, König H., Meissner H et al. (2008). "Fatigue bei Multipler Sklerose: Validierung des Würzburger Erschöpfungsinventars bei Multipler Sklerose (WeiMus)." *Neurologie und Rehabilitation* 14(6): 299-306.
- Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B et al. (2002). "Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters." *Mult Scler* 8(6): 523-526.
- Flachenecker P, Meissner H. (2008). "Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment." *Mult Scler* 14(2): 274-277.
- Flachenecker P, Müller G, König H et al. (2006). "[\"Fatigue\" in multiple sclerosis. Development and validation of the \"Würzburger Fatigue Inventory for MS\"]." *Nervenarzt* 77(2): 165-166, 168-170, 172-174.
- Food-And-Drug-Administration (2010). "FDA approves first oral drug to reduce MS relapses." www.fda.gov
- Freeman JA., Langdon DW, Hobart JC et al. (1997). "The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis." *Ann Neurol* 42(2): 236-244.
- Freeman JA., Langdon DW, Hobart JC et al. (1999). "Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community?" *Neurology* 52(1): 50-56.
- Fuchs, U, Reiß M. (1990). Höhenttraining: Das Erfolgskonzept der Ausdauersportarten. Münster, Philippka.
- Fulk GD, Echternach JL, Nof L et al. (2008). "Clinometric properties of the six-minute walk test in individuals undergoing rehabilitation poststroke." *Physiother Theory Pract* 24(3): 195-204.
- Gale CR, Martyn CN. (1995). "Migrant studies in multiple sclerosis." *Prog Neurobiol* 47(4-5): 425-448.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. (2010). "A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 362(5): 416-426.
- Gold R, Linker RA, Stangel M. (2011). "Fumaric acid and its esters: An emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action." *Clin Immunol.*
- Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. (2008). "Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls." *Mult Scler* 14(3): 383-390.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP et al. (2002). "Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines." *Neurology* 58(2): 169-178.
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et al. (2010) "A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis." *Ann Neurol* 68(4): 494-502.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al. (2009). "Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial." *Lancet* 373(9665): 732-8.
- Greim B., Benecke R, Zettl UK. (2007). "Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS)." *J Neurol* 254 Suppl 2: I158-64.
- Greim B, Zettl UK. (2009). "[Neuropsychological disorders in multiple sclerosis]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 77 Suppl 1: 28-31.

- Gronseth GS, Ashman EJ. (2000). "Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 54(9): 1720-1725.
- Gulick EE. (1997). "Correlates of quality of life among persons with multiple sclerosis." *Nurs Res* 46(6): 305-11.
- Gunga HC, Kirsch KA, Roecker L et al. (2007). "Erythropoietin regulations in humans under different environmental and experimental conditions." *Respir Physiol Neurobiol* 158(2-3): 287-97.
- Handel AE, Handunnetthi L, Giovanonni G et al. (2010). "Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe." *Eur J Neurol* 17(9): 1210-1214.
- Hartung HP, Gonsette R, König N et al. (2002). "Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial." *Lancet* 360(9350): 2018-2025.
- Hautzinger M, Bailer M. (1993). "Allgemeine Depressions Skala. Manual"., Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Heesen C, Nawrath L, Reich C et al. (2006). "Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(1): 34-9.
- Hein T und Hopfenmüller W (2000). "Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany." *Nervenarzt* 71(4): 288-294.
- Henze T, Rieckmann P, Toyka TV. (2006). "Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society." *Eur Neurol* 56(2): 78-105.
- Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ et al. (2006). "Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)." *Brain* 129(Pt 1): 224-234.
- Hollmann W. (2001). "Sportmedizinische deutsche Forschungen im Umfeld der Olympischen Spiele 1968 in Mexiko City." *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 52(10): 292-294.
- Jackson AB, Carnel CT, Ditunno JF et al. (2008). "Outcome measures for gait and ambulation in the spinal cord injury population." *J Spinal Cord Med* 31(5): 487-499.
- Jackson MF, Quaal C, Reeves MA. (1991). "Effects of multiple sclerosis on occupational and career patterns." *Axone* 13(1): 16-7, 20-2.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. (2000). "Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group." *N Engl J Med* 343(13): 898-904.
- Joensen, P. (2010). "Multiple sclerosis incidence in the Faroe Islands 1986-2007." *Acta Neurol Scand* 121(5): 348-353.
- Kappos L., Freedman MS, Polman CH et al. (2007). "Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study." *Lancet* 370(9585): 389-97.
- Kappos L., Li D, Calabresi PA et al. "Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial." *Lancet* 378(9805): 1779-87.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS et al. (2006). "Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes." *Neurology* 67(7): 1242-1249.

- Kappos L, Radue EW, O'Conner P et al. (2010). "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 362(5): 387-401.
- Kesselring J, Beer S. (2005). "Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis." *Lancet Neurol* 4(10): 643-652.
- Khan F, Turner-Stokes L, et al. (2007). "Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD006036.
- Kidd D, Thompson AJ (1997). "Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(4): 423-424.
- Klinke R, Silbernagel S. (2000). *Lehrbuch der Physiologie*. Thiemeverlag Stuttgart. 2.
- Koch MJ, Mostert J, Heerings M et al. (2009). "Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study." *Eur J Neurol* 16(3): 348-52.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. (2010). "The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology". *Lancet Neurology* 2010; 9: 520-532
- Kobelt, G. (2006). "Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium." *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2: S24-33.
- Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B et al. (2006). "MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study." *Lancet Neurol* 5(3): 221-7.
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G et al. (2008). "Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature." *Neurorehabil Neural Repair* 22(1): 91-100.
- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C et al. (1995). "Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo." *Neurology* 45(11): 1956-1961.
- Kurtzke JF. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." *Neurology* 33(11): 1444-1452.
- Lassmann H. (2004). "Recent neuropathological findings in MS--implications for diagnosis and therapy." *J Neurol* 251 Suppl 4: IV2-5.
- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF et al. (2007). "The immunopathology of multiple sclerosis: an overview." *Brain Pathol* 17(2): 210-208.
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF et al. (2001). "Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy." *Trends Mol Med* 7(3): 115-121.
- Laufens G, Poltz W, Reimann G et al. (1998). "Laufband- und Vojta-Physiotherapie an ausgewählten MS-Patienten - Ein Vergleich der Soforteffekte." *Phys Rehab Kur Med* 8: 174-177.
- Lee D, Newell R, Ziegler L et al. (2008). "Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature." *Int J Nurs Pract* 14(2): 81-93.
- Levine BD, Stray-Gundersen J. (1997). "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance." *J Appl Physiol* 83(1): 102-12.
- Lublin FD, Reingold SC. (1997). "Guidelines for clinical trials of new therapeutic agents in multiple sclerosis: relations between study investigators, advisors, and sponsors. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis." *Neurology* 48(3): 572-574.
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. (2000). "Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination." *Ann Neurol* 47(6): 707-717.
- Lykissas MG, Sakellariou E, Vekris MD et al. (2007). "Axonal regeneration stimulated by erythropoietin: an experimental study in rats." *J Neurosci Methods* 164(1): 107-115.
- Mahoney FI, Barthel DW (1965). "Functional Evaluation: The Barthel Index." *Md State Med J* 14: 61-65.

- Mancardi G, Saccardi R (2008). "Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis." *Lancet Neurol* 7(7): 626-636.
- Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM et al. (2005). "Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis." *Mult Scler* 11(5): 592-601.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." *Ann Neurol* 50(1): 121-127.
- Medicines-and-Healthcare-products-Regulatory-Agency. (2010). "Sativex Oromucosal Spray (delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol) - PL 18024/0009; UK/H/2462/001/DC." <http://www.mhra.gov.uk/SearchHelp/Search/Searchresults/index.htm?within=Yes&keywords=sativex>.
- Melissa L., MacDougall JD, Tarnopolsky MA et al. (1997). "Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions." *Med Sci Sports Exerc* 29(2): 238-243.
- Merck KGaA. (2010). "Merck KGaA's Cladribine Tablets for MS Approved in Russia." <http://www.merck.de/en/media/extNewsDetail.html?newsId=C66392F3F0AC8BE8C125775D005B3A53&newsType=1>.
- Merck KGaA. (2010). "Merck KGaA Announces CHMP Opinion for Cladribine Tablets in Multiple Sclerosis." <http://www.merck.de/en/media/extNewsDetail.html?newsId=FA052E789BBF2D4CC12577A800197C1E&newsType=1>.
- Merck KGaA. (2010). "Merck's Cladribine Tablets for Multiple Sclerosis Approved in Australia." <http://www.merck.de/en/media/extNewsDetail.html?newsId=17A98D1F8649BB80C1257793002F8D6C&newsType=1>.
- Merkelbach S, Sittinger H, König J. (2002). "Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis?" *J Nerv Ment Dis* 190(6): 388-93.
- Miller A, Dishon S. (2006). "Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status." *Qual Life Res* 15(2): 259-271.
- Mills RJ, Young CA. (2010). "The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis." *Mult Scler*.
- Minden SL. (2000). "Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment." *J Neurovirol* 6 Suppl 2: S160-7.
- Minden SL., Frankel D, Hadden L et al. (2006). "The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics." *Mult Scler* 12(1): 24-38.
- Mostert S, Kesselring J (2002). "Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis." *Mult Scler* 8(2): 161-168.
- Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). (2004). "Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose." *Nervenarzt*.
- Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). (2006). "Immunmodulatorische Stofftherapie der Multiplen Sklerose." *Nervenarzt*.
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. (1998). "Fatigue and multiple sclerosis: evidence- based management strategies for fatigue in multiple sclerosis." *Paralyzed Veterans of America*.
- Netzer NC, Chytra R, Kupper T. (2008). "Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia." *Sleep Breath* 12(2): 129-134.

- Neubauer JA. (2001). "Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia." *J Appl Physiol* 90(4): 1593-1599.
- Newman MA, Dawes H, van den Berg M et al. (2007). "Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study." *Mult Scler* 13(1): 113-119.
- Ng AV, Kent-Braun JA. (1997). "Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis." *Med Sci Sports Exerc* 29(4): 517-23.
- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S et al. (2010). "Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30-year survey." *Mult Scler*.
- Novartis-AG. (2010). "Novartis announces Russian regulatory approval for Gilenya." <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1443688.shtml>.
- Novartis-AG. (2010). "Novartis erhält die Zulassung der FDA für Gilenya." <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/de/2010/1446868.shtml>.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. (2011) "Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 365(14): 1293-1303.
- Ohno T, Hasegawa C, Nakade S et al. (2010) "The prediction of human response to ONO-4641, a sphingosine 1-phosphate receptor modulator, from preclinical data based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling." *Biopharm Drug Dispos* 31(7): 396-406.
- Outermans JC, van Peppen RP, Wittink H et al. (2010). "Effects of a high-intensity task-oriented training on gait performance early after stroke: a pilot study." *Clin Rehabil*.
- Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E et al. (2001). "Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension." *Eur Respir J* 17(4): 647-652.
- Patten SB, Metz LM, Reimer MA. (2000). "Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population." *Mult Scler* 6(2): 115-20.
- Patti F, Ciancio MR, Reggio E et al. (2002). "The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis." *J Neurol* 249(8): 1027-1033.
- Petajan JH, Gappmaier E, White AT et al. (1996). "Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis." *Ann Neurol* 39(4): 432-441.
- Pittock SJ, Lucchinetti CF. (2007). "The pathology of MS: new insights and potential clinical applications." *Neurologist* 13(2): 45-56.
- Pittock SJ, Mayr WT, McClelland ML et al. (2004). "Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study." *Neurology* 62(1): 51-9.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. (2006). "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis." *N Engl J Med* 354(9): 899-910.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." *Ann Neurol* 69(2): 292-302.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. (2005). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"." *Ann Neurol* 58(6): 840-846.
- Pucci E, Branas P, D'Amico R et al. (2007). "Amantadine for fatigue in multiple sclerosis." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD002818.
- Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC et al. (2010). "Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways." *Lancet Neurol* 9(7): 727-739.
- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ et al. (2002). "Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(2): 179-183.
- Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P et al. (2006). "Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis." *Mult Scler* 12(2): 227-234.

- Robertson NP, Fraser M, Deans J et al. (1996). "Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis." *Brain* 119 (Pt 2): 449-455.
- Roccatagliata L, Rocca M, Valsasina P et al. (2007). "The long-term effect of AHSCT on MRI measures of MS evolution: a five-year follow-up study." *Mult Scler* 13(8): 1068-1070.
- Romberg A, Ruutiainen J, Puukka P et al. (2008). "Fatigue in multiple sclerosis patients during inpatient rehabilitation." *Disabil Rehabil* 30(19): 1480-5.
- Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J et al. (2004). "Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study." *Neurology* 63(11): 2034-2038.
- Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C et al. (2001). "Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine." *Mult Scler* 7(6): 354-358.
- Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C et al. (2006). "Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database." *Mult Scler* 12(6): 814-823.
- Sailer M, Fazekas F, Gass A et al. (2008). "[Cerebral and spinal MRI examination in patients with clinically isolated syndrome and definite multiple sclerosis]." *Rofo* 180(11): 994-1001.
- Saunders PU, Telford RD, Pyne DB et al. (2009). "Improved running economy and increased hemoglobin mass in elite runners after extended moderate altitude exposure." *J Sci Med Sport* 12(1): 67-72.
- Savci S, Inal-Ince D, Arikan H et al. (2005). "Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis." *Disabil Rehabil* 27(22): 1365-1371.
- Schobersberger W, Greie S, Humpeler E et al. (2005). "Austrian Moderate Altitude Study (AMAS 2000): erythropoietic activity and Hb-O₂ affinity during a 3-week hiking holiday at moderate altitude in persons with metabolic syndrome." *High Alt Med Biol* 6(2): 167-77.
- Schubert DS, Foliat RH. (1993). "Increased depression in multiple sclerosis patients. A meta-analysis." *Psychosomatics* 34(2): 124-130.
- Schwid SR, Petrie MD, Murray R et al. (2003). "A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS." *Neurology* 60(12): 1955-1960.
- Smith MM, Arnett PA. (2005). "Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis." *Mult Scler* 11(5): 602-609.
- Smith RM, Adeney-Steel M, Fulcher G et al. (2006). "Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis." *Arch Phys Med Rehabil* 87(5): 723-7.
- Solari A, Filippini G, Gasco P et al. (1999). "Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients." *Neurology* 52(1): 57-62.
- Sorensen PS. (2003). "Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials." *Neurol Sci* 24 Suppl 4: 227-230.
- Sosnoff J, Motl RW, Snook EM et al. (2009). "Effect of a 4-week period of unloaded leg cycling exercise on spasticity in multiple sclerosis." *NeuroRehabilitation* 24(4): 327-331.
- Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK et al. (2009). "Symptomatology of MS: results from the German MS Registry." *J Neurol* 256(11): 1932-1935.
- Terrados N, Jansson E, Sylven C et al. (1990). "Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin?" *J Appl Physiol* 68(6): 2369-72.

- Teva-Pharmaceutical-Industries-Ltd. (2011). "Data from Phase III Trial of Oral Laquinimod for Multiple Sclerosis to be Presented as Late-Breaking News." http://www.tevapharm.com/pr/2011/pr_1003.asp.
- Tueller C, Kern L, Azzola A et al. (2010). "Six-Minute Walk Test Enhanced by Mobile Telemetric Cardiopulmonary Monitoring." *Respiration*.
- van den Berg M, Dawes H, Wade DT et al. (2006). "Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(4): 531-533.
- van Diemen HA, Polman CH, van Dongen TM et al. (1992). "The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study." *Ann Neurol* 32(2): 123-130.
- Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM et al. (1996). "The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects." *Arch Neurol* 53(7): 642-9.
- Vogt M, Hoppeler H. (2010). "Is hypoxia training good for muscles and exercise performance?" *Prog Cardiovasc Dis* 52(6): 525-33.
- Vogt M, Puntschart A, Geiser J et al. (2001). "Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions." *J Appl Physiol* 91(1): 173-82.
- Weinges-Evers (2010). "Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis." *Mult Scler* 16(9): 1134-1140.
- Wiesner S, Haufe S, Engeli S et al. (2010). "Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects." *Obesity* 18(1): 116-120.
- Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ et al. (2001). "Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(2): 174-179.
- Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD et al. (2005). "Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study." *BMJ* 330(7483): 120.
- Wynn D, Kaufman M, Montalban X et al. "Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta." *Lancet Neurol* 9(4): 381-90.
- Zettl UK, Tumani H. (2006). *Multiple Sklerose und Liquordiagnostik*, Blackwell Publishing Ltd.
- Zimmermann P, Fimm B. (2007). "Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 2.1." *Psytest-Verlag, Herzogenrath*.

8 ANHANG

8.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Mechanismen der Demyelinisierung in MS-Läsionen (modifiziert nach Lassmann und Kollegen 2001): Darstellung der den vier bekannten histopathologischen Mustern zugrundeliegenden Mechanismen. Alle basieren auf Vermittlung verschiedener T-Zellpopulationen (Tc1 zytotoxische, Th1+2: Helfer-T-Zellen), Makrophagen und aktivierter Mikroglia. Gewebeschädigung durch: Muster I: T-Zell- und Makrophagen, Muster II: Antikörper(AK)- und Komplement, Muster III: degenerative Veränderungen periaxonaler (distaler) Oligodendrozyten gefolgt von Apoptose, Muster IV: primärer Oligodendrozytendegeneration..... 4
- Abb. 2: Immunmodulatorische Stufentherapie der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose. (modifiziert nach der Multiple Sklerose Therapie Konsensusgruppe (MSTKG) 2006,(MSTKG 2006)) ¹bei schweren, steroidresistenten Schüben;²auch als Primärtherapie bei ≥ 2 schweren Schüben pro Jahr.14
- Abb. 3: Patientenzuteilung zu den Therapiegruppen: Randomisierung der eingeschlossenen Patienten mittels Losverfahren in drei Gruppen. Alle drei Gruppen erhalten das störungsspezifische Rehabilitationsprogramm. Ergometer- und Höhenkammergruppe trainieren zusätzlich auf dem Fahrradergometer. Patienten der Höhenkammergruppe trainieren unter hypoxischen Bedingungen. O₂= Sauerstoff, Vol. %= Volumen %, NHN= Normalhöhennull.25
- Abb. 4: Studienablauf nach Patienteneinschluss. Erhobene Parameter zur Baseline, am 7. und 14. Studientag (7d, 14d), d: Tag, BB: Blutbild, EPO:Erythropoetin, VB12: Vitamin B12, CRP: C-reaktives Protein, Min: Minuten, m: Meter, WEIMuS: Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose, MFIS: *Modified Fatigue Impact Scale*, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, QoL: Lebensqualität, SF-36: *Short-Form-36 Health Survey*, ADS-L: Allgemeine Depressionsskala, MSSS-88: *Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88*, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, Basisdaten: Therapien, Begleiterkrankungen, Verlaufsform, Schubfrequenz.26

- Abb. 5: Sauerstoff (O₂)- Volumenanteil (Vol. %) in der Luft und O₂-Partialdruck (hPa) in der Alveolarluft in Abhängigkeit von der Höhe (m)(modifiziert nach (Fuchs und Reiß 1990)). Blau hinterlegt ist der Bereich in dem Patienten dieser Studie trainiert haben. NHN: Normalhöhennull.28
- Abb. 6 Laktat- und Herzfrequenzleistungskurve bei ergometrischer Stufenbelastung. Dargestellt sind Laktatkonzentration (mmol/l) und Herzfrequenz eines Beispielpatienten dieser Studie bei unterschiedlichen Belastungsstufen (Watt). Der blau-hinterlegte Bereich markiert den Zielbereich des Ausdauertrainings - die aerob-anaerobe Übergangszone zwischen Laktat 2 und 4 mmol/l. Im vorliegenden Fall wurde die Trainingsintensität bei einer Herzfrequenz (HF) von 110- 120 angelegt.29
- Abb. 7: Patiententeilnahme und Drop-out im Studienverlauf. Dargestellt ist die Patientenverteilung zum Studienbeginn (Baseline) und den jeweiligen Messzeitpunkten (7d: am 7. Tag, 14d: am 14. Tag) mit der jeweiligen Therapieform, der Anzahl(n), dem Geschlecht (m: männlich, w: weiblich), dem Skalenwert der *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* und dem Alter in Jahren der Patienten sowie die jeweiligen Gründe des Abbruchs.38
- Abb. 8: Immuntherapien und Begleiterkrankungen der Patienten zu Studienbeginn. Wirkstoff bzw. Begleiterkrankung mit jeweiliger Patientenzahl (n) zum Studienbeginn. INF: Interferon, MXN: Mitoxantron, a:Jahr, SD: Schilddrüsen, D.m.: Diabetes mellitus, VHF: Vorhofflimmern42
- Abb. 9: Ergebnisse zur physischen Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der physischen Subskala des Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS). Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit ($\Delta\%$), der Standardabweichung sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Baseline= 100 %, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.45
- Abb. 10: Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline)und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit

($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$. Baseline= 100%, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.47

Abb. 11: Ergebnisse zur kognitiven und physischen Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der kognitiven und physischen Subskala der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$. Baseline = 100%, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.48

Abb. 12: Ergebnisse zur psychosozialen Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der psychosozialen Subskala der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline über die Zeit ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$. Baseline = 100 %, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.49

Abb. 13: Ergebnisse zur Motorik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem 10 Meter-Gehtest (10 m GT). Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline nach Abschluss der Untersuchung ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$. Baseline= 100%. Eine Abnahme von $\Delta\%$ bedeutet weniger benötigte Zeit um gleiche Gehstrecke zurückzulegen.54

Abb. 14: Ergebnisse zur Motorik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem 6-Minuten-Gehtest (6 Min GT). Darstellung der prozentualen Veränderung zur Baseline nach Abschluss der Untersuchung ($\Delta\%$) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-,

Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Baseline = 100%. Eine Zunahme von $\Delta\%$ bedeutet mehr zurückgelegte Gehstrecke in der gleichen Zeit.55

Abb. 15: Ergebnisse zur Spastik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der *Multiple Sclerosis Spastik Scale-88 (MSSS-88)*. Darstellung der prozentualen Veränderung ($\Delta\%$) zur Baseline (= 100%) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.....56

Abb. 16 Korrelation zwischen Fatigue und Alertness: Darstellung des Zusammenhangs der Ergebnisse des Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS) und des Aufmerksamkeitstests Alertness der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung zur Baseline (blau) und zum Studienende (rot).
r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz der Korrelation.....61

Abb. 17 Korrelation zwischen Fatigue und Alertness: Darstellung des Zusammenhangs der Ergebnisse der *Multiple Sclerosis Fatigue Impact Scale (MFIS)* und des Aufmerksamkeitstests Alertness der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung zur Baseline (blau) und zum Studienende (rot). r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz der Korrelation.62

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose (MS) (modifiziert nach McDonald et al. 2001 und Polman et al. 2005)*	7
Tab. 2 Behinderungsgrad angegeben anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) unter Berücksichtigung von Anzahl und Schweregrad betroffener funktioneller Systeme (FS)	10
Tab. 3 Charakteristika zum Trainingsabbruch: dargestellt sind Gruppenzugehörigkeit zur Ergometer-(Ergo) oder Höhenkammergruppe (HK), Trainingszeit in Minuten (min) bis zum Abbruch, prozentualer Teil der effektiven an der vorgesehenen Trainingszeit (%), letzter Trainingstag (d) und Abbruchgrund. .	39
Tab. 4 Gegenüberstellung der signifikanten Unterschiede zwischen Trainingsabbrechern und Nicht-Abbrechern zur Baseline. Alertness und Exekutive sind Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. n= Anzahl. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$	40
Tab. 5 Verlaufstypen der Multiplen Sklerose bei den Studienpatienten: dargestellt ist die Häufigkeit der Verlaufsformen (n) in der Gesamtgruppe (Gesamt) und den Einzelgruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) mit Angabe der entsprechenden Geschlechterverteilung (männlich (m) : weiblich (w)). ¹	41
Tab. 6 Ergebnisse zur Trainingsintensität: dargestellt ist die durchschnittliche (Ø) Herzfrequenz, Wattzahl und Trittfrequenz beider Gruppen (Gesamt) sowie der Ergometergruppe und der Höhenkammergruppe einzeln während der Gesamt-Trainingszeitzeit (in Minuten).....	42
Tab. 7 Ergebnisse zur Fatigue von MS- Patienten zu Beginn und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungs- Inventar Multiple Sclerose (WEIMuS) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-,Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$,** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n = Patientenzahl, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.	44

- Tab. 8 Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n = Patientenzahl; phy: physisch, kog: kognitiv, psys: psychosozial, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.46
- Tab. 9 Ergebnisse zur Stimmung von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n = Patientenzahl 50
- Tab. 10 Ergebnisse zur Kognition von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit den Untertesten Alertness und exekutive Kontrolle der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP-M) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Reaktionszeiten (mS) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n = Patientenzahl51
- Tab. 11 Ergebnisse zur Spastik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und im Verlauf der Untersuchung. Operationalisiert mit dem Gesamtscore der *Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88 (MSSS-88)* dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n=Patientenzahl, 7d: 7. Tag nach Baseline, 14d: 14. Tag nach Baseline.53
- Tab. 12 Ergebnisse zur Motorik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem 6 Minuten-

Gehtest (6 Min GT) in Metern (m) und dem 10 Meter-Gehtest (10 m GT) in Sekunden, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n= Patientenzahl.....53

Tab. 13 Ergebnisse der Neurologischen Beurteilung zur Baseline und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit *der Expanded Disability Status Scale (EDSS)* und dem Barthel-Index (BI)) angegeben als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Skalen- Werte aller Patienten (Gesamt) und der Gruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n = Patientenzahl.....57

Tab. 14 Ergebnisse zur Lebensqualität von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem *Short-Form-36 Health Survey (SF-36)* dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. Im Vergleich zur Baseline signifikant veränderte Werte sind grau hinterlegt. n= Patientenzahl .58

Tab. 15 Ergebnisse zu Laborwerten der MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit Hämoglobin-, Erythropoetin-, Vitamin B12- und Ferritin-Werten, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe). Signifikante Unterschiede vom Zeitpunkt nach Abschluss der Untersuchung (14d) im Vergleich zur Baseline ergaben sich nicht. n: Patientenzahl, n.b.: nicht bestimmt.....60

Tab. 16 Korrelation der Fatigue mit Depression, Kognition und Lebensqualität zur Baseline. Darstellung der Korrelation des Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS), *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS), der körperlichen (ksk) und psychischen (psk) Summenskala des *SF-36 Health Survey* und der Mittelwerte

der Reaktionszeiten des Tests Alertness (Alert) der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung : dargestellt ist der Spearman-Korrelationskoeffizient und der Signifikanz-Wert ($**p \leq 0,01$, $*p \leq 0,05$).....	63
Tab. 17 Krankheitsdauer zur Baseline. Dargestellt in Jahren (J) als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichungen (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe). n: Anzahl	109
Tab. 18 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS). Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹	109
Tab. 19 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der <i>Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)</i> . Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹ ...	109
Tab. 20 Vergleich von Stimmung und Kognition der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L) und der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung mit den Untertests Exekutive Kontrolle und Alertness. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹	110
Tab. 21 Vergleich von Motorik und Spastik der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem 10-Meter- (10mGT) und 6-Minuten-Gehtest (6MGT) und der <i>Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)</i> . Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹	110
Tab. 22 Vergleich der neurologischen Beurteilung der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der <i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i> und dem Barthel-Index. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹	111

Tab. 23 Vergleich der Lebensqualität der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit <i>Short-Form-36 Health Survey</i> (SF-36). Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹	111
Tab. 24 Vergleich der Laborparameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem dem Gesamt-Hämoglobin, Erythropoetin, Vitamin B12 und Ferritin. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹	112
Tab. 25 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Abbrecher und Nicht- Abbrecher zur Fatigue (WEIMuS, MFIS), Depression (ADS), Kognition (Alertness, Exekutive Kontrolle), Spastik (MSSS-88), Gehtests (10 m GT, 6 min GT), Behinderungsgrad (EDSS, Barthel-Index), Lebensqualität (ksk, psk), Laborparametern und soziodemografischen Daten (Krankheitsdauer, Alter). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen und der Signifikanzwert (**p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05)sofern ein Unterschied zur Baseline zwischen den Gruppen bestand.	113
Tab. 26 Krankheitsdauer aller eingeschlossenen Patienten zur Baseline in Jahren (J): dargestellt als Mittelwerte (MW) ±Standardabweichungen (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe). n: Anzahl	113
Tab. 27 Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline,B), während (7d) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungs- Inventar Multiple Sklerose (WEIMuS) dargestellt als Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-,Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede (grau hinterlegt) zur Baseline *p ≤ 0,05,**p ≤ 0,01. n= Patientenzahl	114
Tab. 28 Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline), während (7d) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit der <i>Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)</i> dargestellt als Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie	

signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n=Patientenzahl.....	115
Tab. 29 Ergebnisse zur Stimmung und Kognition von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit den Untertesten Alertness und exekutive Kontrolle der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP-M) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Reaktionszeiten (mS) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n=Patientenzahl	116
Tab. 30 Ergebnisse zur Spastik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline), während (7d) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit dem Gesamtscore der <i>Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88</i> (MSSS-88) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ n=Patientenzahl	117
Tab. 31 Ergebnisse zur Motorik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit dem 6 Minuten- Gehtest (6 Min GT) in Metern (m) und dem 10 Meter-Gehtest (10 m GT) in Sekunden, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n= Patientenzahl	117
Tab. 32 Ergebnisse der Neurologischen Beurteilung zur Baseline und nach Abschluss (14d) der Untersuchung operationalisiert mit der <i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i> und dem Barthel-Index (BI) angegeben als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Skalen- Werte aller Patienten (Gesamt) und der Gruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n= Patientenzahl.....	118
Tab. 33 Ergebnisse zur Lebensqualität von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit der <i>Short-Form-</i>	

36 <i>Health Survey</i> (SF-36) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. n= Patientenzahl.....	119
Tab. 34 Ergebnisse zu Laborwerten der MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit Hämoglobin-, Erythropoetin-, Vitamin B12- und Ferritin-Werten, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) sowie signifikanter Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$. n=Patientenzahl	120
Tab. 35: Gegenüberstellung von Haupt- und Intention- to- treat- Analyse im Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontrolle[Ko]-, Ergometer[Ergo]-, Höhenkammer[HK]-Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Darstellung der p-Werte mit unterschiedlichen Ergebnissen in Haupt- (mindestens 60% der Trainingsdauer) und ITT-Analyse (grau hinterlegt).*	121
Tab. 36 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS). Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse ¹	121
Tab. 37 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der <i>Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)</i> . Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt. Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse ¹	122
Tab. 38 Vergleich von Stimmung und Kognition der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L) und der Testbatterie zur	

Aufmerksamkeitsprüfung mit den Untertests Exekutive Kontrolle und Alertness. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse ¹	123
Tab. 39 Vergleich von Motorik und Spastik der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll- [Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem 10-Meter- (10mGT) und 6-Minuten-Gehtest (6M-Min-GT) und der <i>Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)</i> . Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt. Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse ¹	123
Tab. 40 Vergleich der neurologischen Beurteilung der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der <i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i> und dem Barthel-Index. Darstellung der p-Werte der Intension-to-treat-Analyse ¹	123
Tab. 41 Vergleich der Lebensqualität der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit <i>Short-Form-36 Health Survey (SF-36)</i> . Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse ¹	124
Tab. 42 Vergleich der Laborparameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem dem Gesamt- Hämoglobin, Erythropoetin, Vitamin B12 und Ferritin. Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse ¹	125
Tab. 43, Tab. 44 und Tab. 45 Korrelation zwischen den Fatigue-Skalen zur Baseline am 7. (7d) und am 14. (14d) Studientag: Dargestellt ist der Spearman- Korrelationskoeffizienten und der Signifikanzwert (**p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05) zwischen dem Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS) und der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).....	125
Tab. 46, Tab. 47 Korrelation der Fatigue-Skalen (Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS) und <i>Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)</i>) mit der körperlichen (ksk) und psychischen (psk) Summenskala des <i>SF-36 Health Survey</i> , der Allgemeinen Depressionsskala (ADS), den Mittelwerten der Reaktionszeiten des Tests Alertness (Alert) und Exekutive Kontrolle (ExKo) der	

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), dem Alter der Patienten und der Krankheitsdauer (KD) zur Baseline und am 14. Studientag (14d): dargestellt ist der Spearman-Korrelationskoeffizienten und der Signifikanzwert (**p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05). Signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt. 126

Tab. 48 Korrelationen der körperlichen (ksk) und der psychischen (psk) Summenskala des SF-36 Health Survey mit dem Behinderungsgrad (EDSS), der subjektiv empfundenen Spastik, dem 10 m Gehtest (GT) und 6 min GT und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) zur Baseline und am Studienende (14d). Angegeben ist der Spearman-Korrelationskoeffizient und der Signifikanzwert (**p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05). Signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt. 126

Tab. 49 Korrelationen der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) mit der körperlichen (ksk) und psychischen (psk) Summenskala des SF-36 Health Survey, den Fatigue-Werten (MFIS, WEIMuS) der subjektiv empfundenen Spastik (MSSS-88), dem 10 m Gehtest (GT) und 6 min GT, dem Alter, dem Barthel-Index (BI), den Untertests Alertness und Exekutive Kontrolle der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) zur Baseline und am Studienende (14d). Angegeben ist der Spearman-Korrelationskoeffizient und der Signifikanzwert (**p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05). Signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt. 127

Tab. 50 Korrelationen der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) mit den Differenzen (Δ) der Fatigue-Werte (MFIS, WEIMuS) der subjektiv empfundenen Spastik (MSSS-88), des 10 m Gehtest (GT) und 6 min GT, des Untertests Alertness der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) zwischen Baseline und Studienende (14d). Angegeben ist der Spearman-Korrelationskoeffizient und der Signifikanzwert (**p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05). 127

8.3 Ergebnistabellen der Hauptanalyse

Tab. 17 Krankheitsdauer zur Baseline. Dargestellt in Jahren (J) als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichungen (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe). n: Anzahl

	Gesamt (n = 32)	Kontrolle (n = 11)	Ergometer (n = 8)	Höhenkammer (n = 13)
Krankheitsdauer (J)	11,6 \pm 7,9	14,5 \pm 7,0	5,6 \pm 5,7	12,9 \pm 8,3

8.3.1 Parametervergleich zwischen den Therapiegruppen

Tab. 18 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS). Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
WEIMuS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Physisch	n.s.	0,03	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kognitiv	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 19 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
MFIS	n.s.	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
physisch	n.s.	n.s.	0,03	0,02	n.s.	n.s.
kognitiv	n.s.	n.s.	n.s.	0,03	n.s.	n.s.
psychosozial	n.s.	0,01	n.s.	0,03	n.s.	n.s.

Tab. 20 Vergleich von Stimmung und Kognition der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L) und der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung mit den Untertests Exekutive Kontrolle und Alertness. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
Stimmung						
ADS-L	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kognition						
Alertness	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Exekutive Kontrolle	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,03	n.s.

Tab. 21 Vergleich von Motorik und Spastik der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem 10-Meter-(10mGT) und 6-Minuten-Gehtest (6MGT) und der *Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)*. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
Motorik						
10m-GT	n.s.	0,01	0,02	n.s.	n.s.	n.s.
6-Min GT	0,002	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.
Spastik						
MSSS-88	n.s.	0,004	n.s.	0,04	n.s.	n.s.

Tab. 22 Vergleich der neurologischen Beurteilung der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* und dem Barthel-Index. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
EDSS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Barthel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 23 Vergleich der Lebensqualität der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit *Short-Form-36 Health Survey (SF-36)*. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
Körperliche Schmerzen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Körperliche Rollenfunktion	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,02	n.s.	0,01	n.s.	n.s.	n.s.
Vitalität	n.s.	n.s.	0,03	n.s.	n.s.	n.s.
Emotionale Rollenfunktion	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Psychisches Wohlbefinden	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gesundheitswahrnehmung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Soziale Funktionsfähigkeit	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gesundheitsveränderung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 24 Vergleich der Laborparameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem dem Gesamt-Hämoglobin, Erythropoetin, Vitamin B12 und Ferritin. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	KvsE (n=19)		KvsHK (n=24)		EvsHK(n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
Hämoglobin (g/dl)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Erythropoetin (U/l)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Vitamin B12 (ng/l)	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.
Ferritin (ug/l)	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.

¹Zur Ermittlung sig. Unterschiede in der Entwicklung der Gruppen wurde bei normalverteilten Werten die meßwiederholte Varianzanalyse angewendet. Bestand zur Baseline (Bl) ein Randomisierungsfehler, wurde die Co-Varianzanalyse durchgeführt. Bei nicht-normalverteilten Werten kamen Kruskal-Wallis- und Mann-Withney-U-Test zur Ermittlung von Gruppenunterschieden zum Einsatz. n: Patientenzahl; n.s.: nicht signifikant; p: Signifikanz; vs: versus

8.3.2 Ergebnisse des Vergleiches Abbrecher versus Nichtabbrecher

Tab. 25 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Abbrecher und Nicht- Abbrecher zur Fatigue (WEIMuS, MFIS), Depression (ADS), Kognition (Alertness, Exekutive Kontrolle), Spastik (MSSS-88), Gehtests (10 m GT, 6 min GT), Behinderungsgrad (EDSS, Barthel-Index), Lebensqualität (ksk, psk), Laborparametern und soziodemografischen Daten (Krankheitsdauer, Alter). Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen und der Signifikanzwert (** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$)sofern ein Unterschied zur Baseline zwischen den Gruppen bestand.

Parameter	Abbruch	Nein (n= 21)	Ja (n= 7)
WEIMuS		35,8±13,3	42,1 ±15,4
MFIS		42,5±17,1	47,9 ±17,7
ADS		12,6±8,6	23,9 ±14,6
Alertness		293,3±58,0	477,9** ±172,1
Exekutive Kontrolle		706,6±89,4	903,6* ±233,1
MSSS-88		133,4±50,8	170,1 ±74,8
10m GT		7,6±4,3	11,6 ±6,0
6 min GT		482,8±172,8	349,4 ±127,5
EDSS		3,9±1,4	4,4 ±1,3
Barthel-Index		97,6±6,0	95,0 ±9,6
ksk		36,5±10,9	35,5 ±8,9
psk		46,9±12,9	41,2 ±13,4
Erythropoetin		9,9±4,6	10,5 ±6,0
Hämoglobin		14,3±1,2	13,5 ±1,0
Ferritin		158,5±135,8	50,4* ±42,9
Vitamin B12		376,5±158,2	407,8 ±211,8
Alter		43,1±8,2	42,4 ±9,8
Krankheitsdauer		10,1±8,1	11,4 ±9,0

8.4 Ergebnistabellen der Intention- to- treat- Analyse

Tab. 26 Krankheitsdauer aller eingeschlossenen Patienten zur Baseline in Jahren (J): dargestellt als Mittelwerte (MW) ±Standardabweichungen (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe). n: Anzahl

	Gesamt (n=39)	Kontrolle (n=11)	Ergometer (n=11)	Höhenkammer (n=17)
Krankheitsdauer	11,6 ±8,0	14,5 ±7,0	5,7 ±4,8	13,5 ±8,6

8.4.1 Mittelwerte und Standardabweichungen der Therapiegruppen

Tab. 27 Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline,B), während (7d) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungs- Inventar Multiple Sklerose (WEIMuS) dargestellt als Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-,Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede (grau hinterlegt) zur Baseline *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01. n= Patientenzahl

	Gesamt (n = 39)			Kontrolle (n = 11)			Ergometer (n = 11)			Höhenkammer (n = 17)		
	B (MW ±SD)	7d (MW ±SD)	14d (MW ±SD)	B (MW ±SD)	7d (MW ±SD)	14d (MW ±SD)	B (MW ±SD)	7d (MW ±SD)	14d (MW ±SD)	B (MW ±SD)	7d (MW ±SD)	14d (MW ±SD)
WEIMuS	39,0 ±13,1	30,2** ±18,0	23,1** ±21,1	43,2 ±10,5	35,9 ±19,9	32,0 ±22,9	36,3 ±15,4	29,2 ±18,2	17,1** ±18,7	38,1 ±13,1	27,2** ±16,8	21,2** ±20,6
Physisch	21,1 ±6,3	16,4** ±8,8	12,3** ±10,4	23,9 ±5,0	18,1 ±9,6	16,9 ±11,0	20,1 ±6,9	17,2 ±8,8	9,6** ±8,7	20,0 ±6,4	14,7** ±8,5	11,2** ±10,6
kognitiv	17,9 ±8,7	13,9** ±10,0	10,7** ±11,1	19,3 ±8,7	17,8 ±10,7	15,1 ±12,2	16,2 ±11,1	12,0 ±11,0	7,6** ±10,4	18,1 ±7,2	12,5** ±8,5	10,0** ±10,6

Anhang

Tab. 28 Ergebnisse zur Fatigue von MS-Patienten zu Beginn (Baseline), während (7d) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n=Patientenzahl.

	Gesamt (n = 39)			Kontrolle (n = 11)			Ergometer (n = 11)			Höhenkammer (n = 17)		
	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
MFIS	47,0 \pm 17,0	43,6 \pm 18,0	33,1** \pm 21,8	55,1 \pm 14,4	50,5 \pm 17,9	46,2* \pm 20,2	42,8 \pm 20,7	38,7 \pm 17,5	27,2** \pm 19,7	44,5 \pm 15,0	42,4 \pm 18,1	28,4** \pm 21,6
Physich	22,8 \pm 7,5	20,3* \pm 8,0	16,0** \pm 9,7	26,9 \pm 6,0	23,9 \pm 6,9	21,8 \pm 8,9	21,7 \pm 9,2	19,2 \pm 8,2	14,5* \pm 8,5	20,9 \pm 6,6	18,7 \pm 8,2	13,2** \pm 9,7
Kognitiv	19,5 \pm 10,1	17,3 \pm 9,9	13,9** \pm 10,7	22,4 \pm 9,9	21,4 \pm 10,4	19,6 \pm 10,5	16,6 \pm 13,0	14,3 \pm 9,9	10,6 \pm 10,2	19,4 \pm 7,9	16,7 \pm 9,1	12,2** \pm 10,4
psysozial	4,7 \pm 2,0	4,2 \pm 2,1	3,2** \pm 2,4	5,8 \pm 1,8	5,2 \pm 1,5	4,7 \pm 1,9	4,5 \pm 2,0	3,8 \pm 2,1	2,1** \pm 2,1	4,2 \pm 1,9	3,8 \pm 2,2	3,0 \pm 2,5

Anhang

Tab. 29 Ergebnisse zur Stimmung und Kognition von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit den Untertesten Alertness und exekutive Kontrolle der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP-M) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Reaktionszeiten (mS) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n=Patientenzahl

	Gesamt (n = 39)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 11)		Höhenkammer (n = 17)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
ADS-L	16,0 $\pm 11,2$	11,95** $\pm 11,14$	17,27 $\pm 11,45$	13,5 $\pm 10,7$	17,64 $\pm 12,08$	13,64 $\pm 13,49$	14,00 $\pm 10,83$	9,88 $\pm 10,09$
(TAP-M)								
Alertness	341,0 $\pm 142,3$	330,1 $\pm 132,2$	344,9 $\pm 185,9$	329,7 $\pm 104,1$	317,3 $\pm 96,9$	321,6 $\pm 116,3$	353,8 $\pm 141,6$	341,6 $\pm 161,2$
ExekutiveKontrolle	743,8 $\pm 162,8$	728,9 $\pm 140,5$	713,2 $\pm 174,1$	709,1 $\pm 99,8$	745,6 $\pm 234,1$	703,1 $\pm 167,2$	762,5 $\pm 93,5$	758,3 $\pm 146,8$

Anhang

Tab. 30 Ergebnisse zur Spastik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline), während (7d) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit dem Gesamtscore der *Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88* (MSSS-88) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ n=Patientenzahl

	Gesamt (n = 39)			Kontrolle (n = 11)			Ergometer (n = 11)			Höhenkammer (n = 17)		
	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	7d (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)
Score	152,8 \pm 58,6	138,5** \pm 52,3	132,3** \pm 55,7	178,9 \pm 52,8	174,3 \pm 51,8	170,3 \pm 57,3	140,5 \pm 57,3	124,0 \pm 48,4	113,7* \pm 44,2	143,9 \pm 60,9	124,8* \pm 46,3	119,8** \pm 51,9

Tab. 31 Ergebnisse zur Motorik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit dem 6 Minuten- Gehtest (6 Min GT) in Metern (m) und dem 10 Meter-Gehtest (10 m GT) in Sekunden, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt). * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. n= Patientenzahl

	Gesamt (n = 39)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 11)		Höhenkammer (n = 17)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
6 min GT (m)	413,8 \pm 172,6	449,8** \pm 181,1	323,0 \pm 147,5	340,5 \pm 137,1	491,6 \pm 183,6	509,6 \pm 206,3	422,2 \pm 161,8	481,8** \pm 166,8
10 m GT (s)	9,6 \pm 5,3	8,7** \pm 4,7	12,1 \pm 5,5	11,1* \pm 5,2	8,9 \pm 5,3	8,0* \pm 5,5	8,4 \pm 5,0	7,6 \pm 3,4

Anhang

Tab. 32 Ergebnisse der Neurologischen Beurteilung zur Baseline und nach Abschluss (14d) der Untersuchung operationalisiert mit *der Expanded Disability Status Scale (EDSS)* und dem Barthel-Index (BI) angegeben als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) der Skalen- Werte aller Patienten (Gesamt) und der Gruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt).

*p \leq 0,05, **p \leq 0,01. n= Patientenzahl

	Gesamt (n = 39)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 11)		Höhenkammer (n = 17)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
EDSS	4,3 \pm 1,5	4,1 \pm 1,4	5,1 \pm 1,6	5,0 \pm 1,6	3,8 \pm 0,7	3,5* \pm 0,6	4,2 \pm 1,7	4,0 \pm 1,6
Barthel-Index	96,3 \pm 8,6	96,8 \pm 8,0	94,6 \pm 12,1	94,6 \pm 12,1	97,3 \pm 7,5	97,3 \pm 7,5	96,8 \pm 6,8	97,9 \pm 4,4

Anhang

Tab. 33 Ergebnisse zur Lebensqualität von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit der **Short-Form-36 Health Survey** (SF-36) dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), sowie signifikante Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt) * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. n= Patientenzahl

	Gesamt (n = 39)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 11)		Höhenkammer (n = 17)	
	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)
Körperliche Schmerzen	61,5 \pm 25,9	72,0** \pm 28,2	64,2 \pm 25,6	73,9 \pm 26,8	68,6 \pm 27,7	75,5 \pm 33,5	55,1 \pm 25,1	68,5** \pm 26,7
Körperliche Rollenfunktion	30,8 \pm 38,7	38,5 \pm 43,2	13,6 \pm 25,9	18,2 \pm 31,8	34,1 \pm 37,5	43,2* \pm 46,2	39,7 \pm 44,3	48,5 \pm 45,5
Körperliche Funktionsfähigkeit	46,4 \pm 26,0	54,5** \pm 30,5	28,6 \pm 21,2	38,6* \pm 28,6	47,3 \pm 28,2	55,9 \pm 29,7	57,4 \pm 22,0	63,8 \pm 29,6
Vitalität	37,6 \pm 18,0	49,1** \pm 21,2	29,6 \pm 16,2	43,2* \pm 20,3	36,8 \pm 16,5	54,1* \pm 20,3	43,2 \pm 18,9	49,7 \pm 24,9
Emotionale Rollenfunktion	69,2 \pm 42,8	78,6* \pm 40,8	66,7 \pm 44,7	78,8 \pm 40,2	63,6 \pm 45,9	81,8 \pm 40,5	74,5 \pm 41,7	76,5 \pm 43,7
Psychisches Wohlbefinden	58,3 \pm 20,7	68,5** \pm 19,3	51,6 \pm 19,1	65,1** \pm 22,5	59,3 \pm 22,0	70,9* \pm 17,4	61,9 \pm 20,9	69,2 \pm 19,2
Gesundheitswahrnehmung	41,9 \pm 18,0	49,2** \pm 21,9	37,6 \pm 15,2	41,8 \pm 24,3	43,8 \pm 18,4	46,3 \pm 20,1	43,5 \pm 18,7	55,9** \pm 20,7
Soziale Funktionsfähigkeit	60,6 \pm 26,2	69,6** \pm 26,6	56,8 \pm 18,0	60,2 \pm 20,8	55,7 \pm 30,3	73,9 \pm 28,2	66,2 \pm 28,2	72,8 \pm 28,7
Gesundheitsveränderung	3,9 \pm 1,0	3,2** \pm 1,2	3,7 \pm 0,8	3,4 \pm 1,2	4,4 \pm 0,8	4,1 \pm 0,7	3,6 \pm 1,2	2,6** \pm 1,2

Anhang

Tab. 34 Ergebnisse zu Laborwerten der MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung: operationalisiert mit Hämoglobin-, Erythropoetin-, Vitamin B12- und Ferritin-Werten, dargestellt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) aller Patienten (Gesamt) und der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) sowie signifikanter Unterschiede zur Baseline (grau hinterlegt)

* $p \leq 0,0$. n=Patientenzahl

	Gesamt (n = 39)		Kontrolle (n = 11)		Ergometer (n = 11)		Höhenkammer (n = 17)	
	Baseline (MW \pm SD)		14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)	14d (MW \pm SD)	Baseline (MW \pm SD)
Hämoglobin (g/dl)	14,1 \pm 1,2	14,1 \pm 1,2	14,2 \pm 1,3	14,4 \pm 1,2	14,1 \pm 1,3	13,8 \pm 1,3	14,1 \pm 1,2	14,1 \pm 1,1
Erythropoetin (U/l)	10,8 \pm 5,4	11,3 \pm 5,2	12,8 \pm 6,4	12,0 \pm 5,9	10,2 \pm 5,3	11,2* \pm 5,6	9,9 \pm 4,7	11,0 \pm 4,6
Retikulozyten (%)	9,2 \pm 3,4	9,3 \pm 3,1	8,8 \pm 2,8	9,8* \pm 3,1	9,0 \pm 2,6	8,9 \pm 1,8	9,5 \pm 4,2	9,2 \pm 3,9
Vitamin B12 (ng/l)	398,4 \pm 227,8	n.b.	434,2 \pm 343,2	n.b.	296,3 \pm 115,0	n.b.	441,3 \pm 177,2	n.b.
Ferritin (μ g/l)	127,1 \pm 115,8	n.b.	115,9 \pm 81,4	n.b.	136,4 \pm 157,0	n.b.	128,4 \pm 110,3	n.b.

8.4.2 Parametervergleich zwischen den Therapiegruppen

Tab. 35: Gegenüberstellung von Haupt- und Intention-to-treat-Analyse im Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontrolle[Ko]-, Ergometer[Ergo]-, Höhenkammer[HK]-Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Darstellung der p-Werte mit unterschiedlichen Ergebnissen in Haupt- (mindestens 60% der Trainingsdauer) und ITT-Analyse (grau hinterlegt).*

Parameter		Ko vs Ergo (n=22)		Ko vs HK (n=28)		Ergo vs HK (n=28)	
		Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
Würzburger Erschöpfungs- Inventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS)							
Physisch	Hauptanalyse	n.s.	0,03	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	ITT-Analyse	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)							
Gesamtscore	Hauptanalyse	n.s.	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	ITT-Analyse	n.s.	0,03	n.s.	0,03	n.s.	n.s.
Kognitiv	Hauptanalyse	n.s.	n.s.	n.s.	0,03	n.s.	n.s.
	ITT-Analyse	n.s.	0,04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Psychosozial	Hauptanalyse	n.s.	0,01	n.s.	0,03	n.s.	n.s.
	ITT-Analyse	n.s.	0,01	0,04	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 36 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS). Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
WEIMuS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Physisch	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kognitiv	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 37 Vergleich der Fatigue-Parameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt. Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
MFIS	n.s.	0,03	n.s.	0,04	n.s.	n.s.
physisch	n.s.	n.s.	0,03	0,05	n.s.	n.s.
kognitiv	n.s.	0,04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
psychosozial	n.s.	0,01	0,04	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 38 Vergleich von Stimmung und Kognition der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-L) und der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung mit den Untertests Exekutive Kontrolle und Alertness. Darstellung der p-Werte der Hauptanalyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
<u>Stimmung</u>						
ADS-L	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<u>Kognition</u>						
Alertness	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Exekutive Kontrolle	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 39 Vergleich von Motorik und Spastik der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem 10-Meter-(10mGT) und 6-Minuten-Gehtest (6M-Min-GT) und der *Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)*. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt. Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
<u>Motorik</u>						
10m-GT	n.s.	n.s.	0,03	n.s.	n.s.	n.s.
6-Min GT	0,03	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.
<u>Spastik</u>						
MSSS-88	n.s.	0,02	n.s.	0,04	n.s.	n.s.

Tab. 40 Vergleich der neurologischen Beurteilung der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit der *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* und dem Barthel-Index. Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
EDSS	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Barthel-Index	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 41 Vergleich der Lebensqualität der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit *Short-Form-36 Health Survey* (SF-36). Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse¹

Parameter	Ko vs Ergo (n=19)		Ko vs HK (n=24)		Ergo vs HK (n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
Körperliche Schmerzen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Körperliche Rollenfunktion	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Körperliche Funktionsfähigkeit	0,01	n.s.	0,00	n.s.	n.s.	n.s.
Vitalität	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Emotionale Rollenfunktion	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Psychisches Wohlbefinden	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gesundheitswahrnehmung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Soziale Funktionsfähigkeit	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gesundheitsveränderung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,00	n.s.

Tab. 42 Vergleich der Laborparameter der einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-[Ko], Ergometer-[Ergo] und Höhenkammer-[HK] Gruppe) zur Baseline und nach Abschluss der Untersuchung (14d) operationalisiert mit dem dem Gesamt-Hämoglobin, Erythropoetin, Vitamin B12 und Ferritin. Darstellung der p-Werte der Intention-to-treat-Analyse¹

Parameter	KvsE (n=19)		KvsHK (n=24)		EvsHK(n=21)	
	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)	Baseline (p)	14d (p)
Hämoglobin (g/dl)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Erythropoetin (U/l)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Vitamin B12 (ng/l)	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.
Ferritin (ug/l)	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.	n.s.	n.b.

¹Zur Ermittlung sig. Unterschiede in der Entwicklung der Gruppen wurde bei normalverteilten Werten die meßwiederholte Varianzanalyse angewendet. Bestand zur Baseline (Bl) ein Randomisierungsfehler, wurde die Co-Varianzanalyse durchgeführt. Bei nicht-normalverteilten Werten kamen Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test zur Ermittlung von Gruppenunterschieden zum Einsatz. n: Patientenzahl; n.s.: nicht signifikant; p: Signifikanz; vs: versus

8.4.3 Korrelationen

Tab. 43, Tab. 44 und Tab. 45 Korrelation zwischen den Fatigue-Skalen zur Baseline am 7. (7d) und am 14. (14d) Studientag: Dargestellt ist der Spearman- Korrelationskoeffizienten und der Signifikanzwert (**p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05) zwischen dem Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS) und der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

Baseline	WEIMuS	WEIMuS physisch	WEIMuS kognitiv
MFIS	0,8**	0,8**	0,7**
MFIS physisch	0,6**	0,8**	0,3*
MFIS kognitiv	0,8**	0,6**	0,8**
MFIS psychosozial	0,6**	0,7**	0,5**

7d	WEIMuS	WEIMuS physisch	WEIMuS kognitiv
MFIS	0,8**	0,8**	0,8**
MFIS physisch	0,8**	0,8**	0,7**
MFIS kognitiv	0,8**	0,6**	0,8**
MFIS psychosozial	0,7**	0,7**	0,6**

14d	WEIMuS	WEIMuS physisch	WEIMuS kognitiv
MFIS	0,9**	0,8**	0,8**
MFIS physisch	0,8**	0,9**	0,8**
MFIS kognitiv	0,8**	0,7**	0,9**
MFIS psychosozial	0,6**	0,7**	0,6**

Tab. 46, Tab. 47 Korrelation der Fatigue-Skalen (Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS) und *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS)) mit der körperlichen (ksk) und psychischen (psk) Summenskala des *SF-36 Health Survey*, der Allgemeinen Depressions-skala (ADS), den Mittelwerten der Reaktionszeiten des Tests Alertness (Alert) und Exekutive Kontrolle (ExKo) der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), dem Alter der Patienten und der Krankheitsdauer (KD) zur Baseline und am 14. Studientag (14d): dargestellt ist der Spearman-Korrelationskoeffizienten und der Signifikanzwert (p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05). Signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt.**

Baseline	ksk	psk	ADS	Alert	ExKo	EDSS	Alter	KD
WEIMuS	-0,3*	-0,5**	0,5**	0,4*	0,1	0,2	0,0	0,2
WEIMuS physisch	-0,5**	-0,3	0,3*	0,4*	0,0	0,3	0,1	0,2
WEIMuS kognitiv	-0,2	-0,5**	0,5**	0,3	0,2	0,1	0,0	0,1
MFIS	-0,5**	-0,4*	0,5**	0,5**	0,3	0,2	-0,1	0,1
MFIS physisch	-0,6**	-0,2	0,3*	0,5**	0,2	0,3	-0,1	0,1
MFIS kognitiv	-0,4*	-0,4*	0,5**	0,5**	0,3	0,0	-0,0	0,1
MFIS psychosozial	-0,4*	-0,4**	0,3	0,3*	0,2	0,5**	0,1	0,1

14d	ksk	psk	ADS	Alert	ExKo	EDSS	Alter	KD
WEIMuS	-0,5**	-0,7**	0,7**	0,5**	0,2	0,2	-0,2	0,0
WEIMuS physisch	-0,5**	-0,7**	0,7**	0,5**	0,2	0,2	-0,1	0,0
WEIMuS kognitiv	-0,5**	-0,6**	0,6**	0,5**	0,3	0,1	-0,2	0,1
MFIS	-0,6**	-0,6**	0,7**	0,5**	0,3	0,3	-0,0	0,1
MFIS physisch	-0,6**	-0,6**	0,7**	0,5**	0,2	0,3	-0,0	0,1
MFIS kognitiv	-0,5**	-0,6**	0,7**	0,5**	0,3	0,1	-0,1	0,1
MFIS psychosozial	-0,4*	-0,5**	0,6**	0,3*	0,2	0,4*	0,2	0,2

Tab. 48 Korrelationen der körperlichen (ksk) und der psychischen (psk) Summenskala des *SF-36 Health Survey* mit dem Behinderungsgrad (EDSS), der subjektiv empfundenen Spastik, dem 10 m Gehtest (GT) und 6 min GT und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) zur Baseline und am Studienende (14d). Angegeben ist der Spearman- Korrelationskoeffizient und der Signifikanzwert (p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05). Signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt.**

Baseline	EDSS	MSSS-88	10 m GT	6 min GT	ADS
Ksk Baseline	-0,5**	-0,5**	-0,4*	0,5**	-0,1
Psk Baseline	-0,1	-0,2	-0,3	0,1	-0,7**
ksk 14d	-0,6*	-0,4*	-0,5**	0,6*	-0,4
Psk 14d	0,0	-0,2	0,1	-0,5	-0,6*

Tab. 49 Korrelationen der *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* mit der körperlichen (ksk) und psychischen (psk) Summenskala des SF-36 Health Survey, den Fatigue-Werten (MFIS, WEIMuS) der subjektiv empfundenen Spastik (MSSS-88), dem 10 m Gehstest (GT) und 6 min GT, dem Alter, dem Barthel-Index (BI), den Untertests Alertness und Exekutive Kontrolle der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) zur Baseline und am Studienende (14d). Angegeben ist der Spearman- Korrelationskoeffizient und der Signifikanzwert (p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05). Signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt.**

	ADS	ksk	psk	WEIMuS	MFIS	10 m GT	6 min GT	Alter	BI	MSSS-88	Alert	ExKo
EDSS	0,0	-0,5**	-0,1	0,2	0,2	0,7**	-0,7**	0,5**	-0,5**	0,4**	-0,1	0,1

Tab. 50 Korrelationen der *Expanded Disability Status Scale (EDSS)* mit den Differenzen (Δ) der Fatigue-Werte (MFIS, WEIMuS) der subjektiv empfundenen Spastik (MSSS-88), des 10 m Gehstest (GT) und 6 min GT, des Untertests Alertness der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) zwischen Baseline und Studienende (14d). Angegeben ist der Spearman- Korrelationskoeffizient und der Signifikanzwert (p ≤ 0,01, *p ≤ 0,05).**

	Δ ADS	Δ MSSS	Δ WEIMuS	Δ MFIS	Δ 10 m GT	Δ 6 m GT	Δ Alert
EDSS 1	-0,2	0,1	0,1	0,3	-0,3	0,0	0,0
EDSS 2	-0,1	0,1	0,1	0,2	-0,3	-0,1	0,1

8.5 Fragebögen

8.5.1 Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS)

Während der letzten Woche.....

	fast nie	selten	manchmal	häufig	fast immer
...gehörte die Erschöpfung zu den drei, mich am meisten behindernden Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung nicht in der Lage, klar zu denken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...behinderte die Erschöpfung körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...führte körperliche Betätigung zu vermehrter Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung vergesslich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hinderte mich die Erschöpfung bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, Sachen zu beenden, bei denen ich mich konzentrieren musste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren musste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte die Erschöpfung Einfluss auf meine Arbeit oder meine Familie oder mein soziales Leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ben

...verursachte die Erschöpfung häufig Probleme für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung wenig aufmerksam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war aufgrund meiner Erschöpfung mein Denken verlangsamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...beeinflusst die Erschöpfung meine körperliche Belastbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich schnell erschöpft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.5.2 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Bitte zutreffendes ankreuzen!

In den letzten vier Wochen...

	nie	selten	manchmal	häufig	fast immer
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung weniger aufmerksam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung nicht in der Lage klar zu denken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung ungeschickt und unkoordiniert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang

...war ich aufgrund meiner Erschöpfung vergesslich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
....musste ich aufgrund meiner Erschöpfung meine körperliche Tätigkeit einschränken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung weniger motiviert, Sachen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind, zu tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... aufgrund meiner Erschöpfung weniger motiviert an sozialen Aktivitäten teilzunehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung limitiert Sachen außer Haus zu tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen längere Zeit durchzuhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten Entscheidungen zu treffen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren musste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
....habe ich mich aufgrund meiner Erschöpfung schwach gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...habe ich mich aufgrund meiner Erschöpfung körperlich nicht wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten Sachen, bei denen ich mich konzentrieren musste, zu beenden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten meine Gedanken zuhause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...war ich aufgrund meiner Erschöpfung nicht in der Lage, Dinge, die körperliche Anstrengung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

erfordern, zu beenden

...war mein Denken aufgrund meiner Erschöpfung verlangsamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...habe ich aufgrund meiner Erschöpfung meine körperlichen Aktivitäten eingeschränkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...habe ich aufgrund meiner Erschöpfung häufige oder längere Pausen gebraucht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.5.3 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen immer die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht oder entsprochen hat.

- 0 = selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)
 1 = manchmal (1 bis 2 Tage lang)
 2 = öfters (3 bis 4 Tage lang)
 3 = meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

selten manchmal öfters meistens

Während der letzten Woche...

1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. hatte ich kaum Appetit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. kam ich mir genau so gut vor wie andere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang

6. war ich deprimiert/niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. war alles anstrengend für mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. hatte ich Angst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. habe ich schlecht geschlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. war ich fröhlich gestimmt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. habe ich weniger als sonst geredet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. fühlte ich mich einsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. waren die Leute unfreundlich zu mir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. habe ich das Leben genossen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. musste ich weinen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. war ich traurig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. hatte ich das Gefühl, dass mich die Leute nicht leiden können.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. konnte ich mich zu nichts aufraffen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8.5.4 Multiple Sclerosis Spasticity Severity Scale (MSSS-88)

Abschnitt 1: Dieser betrifft die Muskelsteifigkeit

Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt durch:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
Muskelsteifigkeit beim Gehen?	1	2	3	4
Muskelsteifigkeit in den Beinen?	1	2	3	4
Muskelsteifigkeit nach längerer Ruhe?	1	2	3	4

Anhang

Muskelsteifigkeit gleich morgens?	1	2	3	4
Verspannungen in den Beinen?	1	2	3	4
Das Gefühl, dass Ihre Beine steif sind?	1	2	3	4
Muskelsteifigkeit beim Aufstehen?	1	2	3	4
Verspannung in Ihren Muskeln?	1	2	3	4
Plötzlich einsetzende Muskelsteifigkeit?	1	2	3	4
Das Gefühl, dass Ihre Muskeln verkrampfen?	1	2	3	4
Muskelsteifigkeit im ganzen Körper?	1	2	3	4
Das Gefühl, dass Ihr ganzer Körper verspannt ist?	1	2	3	4

Abschnitt 2: Dieser betrifft Schmerzen und Unbehagen

Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt durch:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
ein Gefühl von Einschränkung und Unbehaglichkeit?	1	2	3	4
ein Gefühl von Unbequemlichkeit bei längerem Sitzen?	1	2	3	4
schmerzhafte oder unangenehme Muskelkrämpfe?	1	2	3	4
Schmerzen bei langem Verharren in der gleichen Körperhaltung?	1	2	3	4
Schwierigkeiten längere Zeit zu liegen?	1	2	3	4
Schwierigkeiten, im Bett eine bequeme Schlafposition zu finden?	1	2	3	4
Muskelschmerzen beim morgendlichen Aufstehen?	1	2	3	4
Muskelschmerzen, die durch Bewegungen ausgelöst werden?	1	2	3	4

Anhang

Dauernde Muskelschmerzen?	1	2	3	4
Abschnitt 3: Dieser betrifft Muskelkrämpfe				
Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt durch:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
Unvorhergesehene Muskelkrämpfe?	1	2	3	4
Massive Muskelkrämpfe?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe beim morgendlichen Aufstehen?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe bei Veränderungen der Körperhaltung?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe durch Bewegungen ?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe, bei denen Ihr Bein nach vorn „aus-schlägt“?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe, die durch eine bestimmte Körperstellung ausgelöst werden?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe während des Schlafs?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe bei bestimmten Aufgaben oder Hal-tungen?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe beim Fahren über Bodenwellen oder Kopfsteinpflaster?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe, bei denen die Knie nach oben zie-hen?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe, bei denen Ihre Beine gegen umge-bende Gegenstände schlagen?	1	2	3	4
Muskelkrämpfe, die durch Berührung ausgelöst wer-den?	1	2	3	4

Anhang

Muskelkrämpfe, bei denen Sie vom Stuhl oder aus dem Rollstuhl fallen?	1	2	3	4
---	---	---	---	---

Abschnitt 4: Dieser betrifft die Wirkung der Spastik auf Ihre üblichen Tagesaktivitäten.

Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie bei der Durchführung Ihrer üblichen Tagesaktivitäten in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
beim Anziehen von Socken oder Schuhen?	1	2	3	4
bei Hausarbeiten wie Kochen oder Saubermachen?	1	2	3	4
beim Ein- und Aussteigen aus dem Auto?	1	2	3	4
beim Steigen in und aus einer Badewanne oder Dusche?	1	2	3	4
beim Aufsitzen im Bett?	1	2	3	4
beim Ins-Bett-Gehen oder dem Verlassen des Betts?	1	2	3	4
beim Umdrehen im Bett?	1	2	3	4
beim Setzen in einen oder Aufstehen aus einem Stuhl?	1	2	3	4
beim An-oder Auskleiden?	1	2	3	4
beim Setzen auf oder Aufstehen von der Toilette?	1	2	3	4
beim Abtrocknen mit einem Handtuch?	1	2	3	4

Abschnitt 5: Dieser betrifft die Auswirkungen der Spastik auf Ihre Fähigkeit zu gehen.

Wenn Sie gar nicht gehen können, auch nicht mit Hilfe, dann machen Sie bitte ein Kreuz in dieses Kästchen und gehen Sie gleich zum nächsten Abschnitt 6. ☐

Anhang

Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt durch:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
Probleme, leicht und flüssig zu gehen?	1	2	3	4
langsame Gehgeschwindigkeit?	1	2	3	4
die Notwendigkeit, sich beim Gehen zu konzentrieren?	1	2	3	4
dadurch, sich vermehrt beim Gehen anstrengen zu müssen?	1	2	3	4
langsames Treppauf- und absteigen?	1	2	3	4
Schwerfälligkeit beim Gehen?	1	2	3	4
Stolpern beim Gehen?	1	2	3	4
das Gefühl wie auf Eis zu gehen?	1	2	3	4
das Gefühl nicht mehr sicher gehen zu können?	1	2	3	4
das Gefühl, sich des eigenen Gehens zu schämen?	1	2	3	4

Abschnitt 6: Dieser betrifft die Auswirkungen der Spastik auf Ihre Körperbewegungen.

Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt durch:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
Schwierigkeiten sich frei fortzubewegen?	1	2	3	4
Schwierigkeiten sich flüssig fortzubewegen?	1	2	3	4
eingeschränkte Bewegungsfähigkeit?	1	2	3	4
Schwierigkeiten einzelne Körperteile zu bewegen?	1	2	3	4
Schwierigkeiten, die Beine zu beugen?	1	2	3	4
die Unmöglichkeit Ihren Körper zu bewegen?	1	2	3	4

Anhang

das Gefühl, dass Ihr Körper oder Ihre Glieder eingeschlossen sind?	1	2	3	4
linkische oder holperige Bewegungen?	1	2	3	4
Schwierigkeiten, Ihre Glieder gerade zu bekommen?	1	2	3	4
Schwierigkeiten, Teile Ihres Körpers zu entspannen?	1	2	3	4
fehlende Kontrolle über Ihren Körper?	1	2	3	4

Abschnitt 7: Dieser betrifft die Wirkung der Spastik auf Ihre Gefühle.

Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt durch:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
ein Gefühl der Frustration?	1	2	3	4
ein Gefühl, unzulänglich zu sein?	1	2	3	4
ein Gefühl, schwach zu sein?	1	2	3	4
ein Gefühl der Irritation?	1	2	3	4
ein Gefühl von Ärger?	1	2	3	4
ein depressives Gefühl?	1	2	3	4
ein fehlendes Selbstwertgefühl?	1	2	3	4
ein Gefühl des Versagens?	1	2	3	4
ein Gefühl der Angst?	1	2	3	4
heftiges Weinen?	1	2	3	4
ein Gefühl von Panik?	1	2	3	4
Nervosität?	1	2	3	4

Anhang

Abschnitt 8: Dieser betrifft die Auswirkungen der Spastik auf andere Abschnitte Ihres Lebens.

Als Folge Ihrer Spastik: wie stark wurden Sie in den letzten 2 Wochen beeinträchtigt durch:	überhaupt nicht	ein wenig	mittelgradig	sehr stark
Schwierigkeiten beim Ausgehen?	1	2	3	4
das Gefühl isoliert zu sein?	1	2	3	4
das Gefühl verletzbar zu sein?	1	2	3	4
Schwierigkeiten, Kraft für Begegnungen mit anderen Leuten zu finden?	1	2	3	4
das Gefühl, ungern auszugehen?	1	2	3	4
das Gefühl, weniger gesellig zu sein?	1	2	3	4
Schwierigkeiten mit Beziehungen zu anderen Familienmitgliedern?	1	2	3	4
Schwierigkeiten, auf andere Leute zuzugehen?	1	2	3	4

8.5.5 SF-36 Health Survey (SF-36)

1. Wie würden sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

ausgezeichnet	sehr gut	Gut	weniger gut	schlecht
1	2	3	4	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr: wie würden Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand bezeichnen?

derzeit viel besser	derzeit etwas besser	etwa wie vor 1 Jahr	derzeit etwas schlechter	derzeit viel schlechter
1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, überhaupt nicht
3. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
4. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
5. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
6. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
7. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
8. sich beugen, knien, bücken	1	2	3

Anhang

9. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
10. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
11. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
12. sich baden, anziehen	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause?

	Ja	Nein
13. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
14. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
15. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
16. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause (z.B. weil Sie sich ängstlich oder niedergeschlagen fühlten)?

	Ja	Nein
17. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
18. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
19. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	1	2

Anhang

überhaupt etwas mäßig ziemlich sehr
nicht

20. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit
oder seelischen Probleme in den vergangenen

4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu 1 2 3 4 5
Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn
oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

Keine sehr leicht mäßig sehr
Schmerzen leicht stark stark

21. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den
vergangenen 4 Wochen? 1 2 3 4 5

Überhaupt ein bisschen mäßig ziemlich sehr
nicht

22. Inwieweit haben die Schmerzen Sie
in den vergangenen 4 Wochen bei
der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten
zu Hause und im Beruf behindert?

1 2 3 4 5

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

Immer meistens ziemlich manchmal selten nie
oft

23. ...voller Schwung? 1 2 3 4 5 6

Anhang

24. ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
25. ... so niedergeschlagen, dass sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
26. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
27. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
28. ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
29. ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
30. ...glücklich?	1	2	3	4	5	6
31. ...müde?	1	2	3	4	5	6

immer meistens manchmal selten nie

32. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Woche Ihre Kontakt zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten

1 2 3 4 5

usw.) beeinträchtigt?

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	trifft	trifft	weiß	trifft	trifft
	ganz	weitgehend	nicht	weitgehend	überhaupt
	zu	zu		nicht zu	nicht
					zu

33. Ich scheine etwas leichter krank zu werden als andere

1 2 3 4 5

34. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne

1 2 3 4 5

Anhang

35. Ich erwarte, dass meine Gesundheit

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

nachlässt

36. Ich erfreue mich ausgezeichneter

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Gesundheit

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Anna Pfitzner, an Eides statt, dass die vorliegende Dissertationsarbeit selbstständig und ohne Zuhilfenahme anderer, hier nicht aufgeführter Mittel, von mir verfasst wurde. Alle verwendeten Quellen wurden angegeben und Zitate entsprechend markiert.

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde zu keinem Zeitpunkt bei einer anderen Fakultät eingereicht.

Anna Pfitzner

Potsdam, 25.06.2012

THESEN

1. Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste immunvermittelte Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) und führt, im Formenkreis der neurologischen Erkrankungen, am häufigsten zu einer bleibenden Behinderung bei jungen Erwachsenen.
2. Die Fatigue ist eines der häufigsten und am meisten einschränkenden Symptome der MS und oft ausschlaggebend für die Berufsunfähigkeit junger MS-Patienten.
3. Die Ätiologie der Fatigue ist bisher ungeklärt. Als eine Ursache wird ein, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, reduzierter Trainingszustand von MS-Patienten vermutet, der mit einer verminderten oxidativen Kapazität der Muskulatur einhergeht.
4. Die aktuellen Therapiemöglichkeiten der Fatigue bei Patienten mit MS sind limitiert. Für aerobes Ausdauertraining konnten Fatigue-reduzierender Effekte gezeigt werden.
5. Ausgehend von sportphysiologischen und medizinischen Untersuchungen zur Anwendung der Hypoxieexposition mit dem Ziel der Steigerung der (Ausdauer-) Leistungsfähigkeit bei Sportlern und Patienten (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, Koronare Herzkrankheit, Adipositas) wurde die vorliegende Studie generiert.
6. Bisher gibt es keine Untersuchungen zur Anwendung von Hypoxieexposition bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen.
7. Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es, zu untersuchen, ob ein Training unter hypoxischen Bedingungen im klinischen Alltag mit MS-Patienten praktikabel umsetzbar ist, und ob es Einfluss auf die Fatigue und andere Symptome der MS nimmt.
8. Als primärer Endpunkt der Studie galt es den Einfluss von Rehabilitationsmaßnahmen, Ausdauertraining und Ausdauertraining unter Hypoxiebedingungen auf die Fatigue (Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS), *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*), die Adhärenz, den Erythropoetinspiegel und das Nebenwirkungsspektrum zu ermitteln und untereinander zu vergleichen. Sekundärer Endpunkt war die Beeinflussung von weiteren MS - bedingten Symptomen wie Stimmung (ADS), Kognition (TAP - M), Spastik (MSSS - 88) und Motorik (6 min und 10 m GT) sowie des neurologi-

- schen Behinderungsgrads (EDSS, Barthel - Index) und der Lebensqualität (SF - 36) durch die drei genannten Therapieformen.
9. In die randomisiert einfach-blind kontrollierte prospektive Studie wurden 39 MS-Patienten eingeschlossen. Die Untersuchung wurde als dreiarmlige Studie geplant.
 10. Methode war die Randomisierung der Studienteilnehmer in drei Therapiegruppen, welche über einen Zeitraum von zwei Wochen ein individualisiertes störungsspezifisches Rehabilitationsprogramm erhielten.
 - I. Kontrollgruppe: Rehabilitationsprogramm
 - II. Ergometergruppe: Rehabilitationsprogramm und 12 h/ 2 Wochen Fahrradergometertraining
 - III. Höhenkammergruppe: Rehabilitationsprogramm und 12 h/ 2 Wochen Fahrradergometertraining unter Hypoxiebedingungen (Ø 15,45 Vol. % O₂-Anteil)
 11. Zur Hauptanalyse herangezogen wurden die Daten der Patienten, die mindestens 60 % des geplanten Therapieprogrammes absolviert haben. Zudem wurde eine Intention- to- treat- Analyse mit allen gewonnen Daten durchgeführt.
 12. Die Adhärenz zum Ausdauertraining unter Normal- und Hypoxiebedingungen betrug 75 %. Sieben Patienten brachen das Training aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab. An erster Stelle wurden als Abbruchursache Schmerzen in den Beinen (n= 4) gefolgt von einer zu lang andauernden notwendigen Erholungszeit (n=3) nach dem Training angegeben. Weiterhin trat eine Verstärkung der Fatigue (n= 2), eine Zunahme der Spastik (n=1), Kopfschmerzen (n=1) und starke Erschöpfung (n= 1) als Abbruchursache auf.
 13. In der Gesamtbetrachtung aller zur Hauptanalyse herangezogenen Patientendaten (n= 32) kam es vom Beginn der Studie (Baseline) bis zum Studienende zu einer signifikanten Verbesserung der Fatigue, Depression, Spastik, Gehfähigkeit und in der Mehrzahl der Dimensionen der Lebensqualität.
 14. In der separaten Betrachtung der Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer- und Höhenkammergruppe) zeigte sich, dass es durch Ausdauertraining unter Hypoxie- und NHN-Bedingungen nach den zwei Therapiewochen im Vergleich zur Baseline zu einer signifikanten Verbesserungen der Fatigue (WEIMuS und MFIS) und Spastik (MSSS-88) kam, die durch das Rehabilitationsprogramm allein nicht erreicht wurde.

15. Im Vergleich zwischen Ergometer- und Höhenkammergruppe zeigte sich ein stärkerer Einfluss des Trainings unter hypoxischen Bedingungen auf die Leistungen im 6 Minuten Gehtest (+ 69,4 m vs. +28,5 m) und eine frühere signifikante Wirkung auf die Fatigue operationalisiert mit dem WEIMuS - Testsystem (7d vs. 14d).
16. Das Ergometertraining ist eine Methode, die wenig technischen und personellen Aufwand erfordert und ein an die individuelle Leistungsfähigkeit angepasstes Ausdauertraining ermöglicht. Es ist für Patienten unabhängig von der EDSS durchführbar, solange die Gehfähigkeit erhalten ist. Die Organisation eines solchen Trainings in kleinen Gruppen sorgt für vermehrte soziale Interaktionen und könnte zur Motivationssteigerung und damit zur besseren Compliance beitragen.
17. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es einen positiven Einfluss auf die Symptome Fatigue und Spastik sowie die Gehfähigkeit hat.
18. Das Ergometertraining unter Hypoxiebedingungen, die einer Höhenlage von 2000 - 2500 m über Normalhöhennull entsprechen, sind für Patienten mit MS ohne eine im Vergleich zum Ergometertraining unter NHN- Bedingungen häufigere Angabe von Nebenwirkungen, gut verträglich.
19. Ein zusätzlicher hypoxischer Reiz beim Ausdauertraining hat das Potential die positive Wirkung auf die Fatigue zu steigern und resultiert in einer Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit von MS-Patienten.
20. Eine Wirkung des in der vorliegenden Studie angewandten hypoxischen Reizes auf das haematopoetische System konnte nicht gezeigt werden. Denkbar wäre eine zu geringe Expositionsdauer oder Reizstärke.
21. Gegenstand zukünftiger Studien sollte es sein, den Effekt des Ausdauertrainings unter Hypoxiebedingungen in einer großen Stichprobe von MS- Patienten zu erhärten, und eine Aussage über mögliche und notwendige Dosierung der Hypoxieexposition zu treffen, mit dem Ziel eine Erhöhung des Erythropoetin-Spiegels zu erreichen.

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt:

Meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. med. Zettl** für die Bereitstellung des Themas und die geduldige, sehr konstruktive und strukturierte Betreuung bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Flachenecker für das Ermöglichen der praktischen Umsetzung der Studie durch das Überlassen von Raum, Zeit und Kompetenz zur Durchführung der Untersuchungen und seinen immerwährenden, ansteckenden Optimismus.

Den Mitarbeitern des Rehabilitationszentrums Quellenhof in Bad Wildbad, besonders dem physiotherapeutischen Team, die an der Organisation und der Umsetzung der Studie entscheidend mitgewirkt haben.

Meiner Familie, in erster Linie meinen Eltern und Großeltern für die fortwährende Unterstützung. Sie gaben mir mit ihrem Vertrauen die Motivation und die Freiheit mein Studium zu absolvieren und die Doktorarbeit fertig zu stellen.