

Universitätsmedizin Rostock
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor : Prof. Dr. Reiner Benecke
Sektion Neuroimmunologie
Leiter: Prof. Dr. Uwe K. Zettl

Entwicklung eines Verfahrens zur objektiven Langzeitbestimmung des
Bewegungsprofils bei Multiple-Sklerose-Patienten mit spastisch-
paretischer Symptomatik: Eine Pilotstudie.



Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Benjamin Luger
geboren am 24. Dezember 1984 in Göttingen

Rostock, 2015

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter:

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

2. Gutachter:

Bader, Rainer, Prof. Dr. med. Dipl.-Ing., Rostock, Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie

3. Gutachter:

Winkler, Jürgen, Prof. Dr. med., Erlangen, Abteilung für Molekulare Neurologie in der Neurologischen Klinik

Datum der Einrichtung: 18.06.2015

Datum der Verteidigung: 26.07.2016

Inhalt

1.	Einführung.....	1
1.1.	Multiple Sklerose (MS)	1
1.1.1.	Epidemiologie.....	1
1.1.2.	Ätiopathogenese	1
1.1.3.	Klinik und Diagnostik	2
1.1.4.	Therapieoptionen	9
1.2.	Messinstrumente zur Erfassung von Defiziten bei MS	10
1.2.1.	MS-Scores	10
1.2.2.	Symptomorientierte Untersuchungen	12
1.2.3.	<i>Numeric Rating-Scale</i>	13
1.3.	Spastisch-paretische Bewegungsstörung.....	13
1.3.1.	Pathophysiologie	13
1.3.2.	Epidemiologie und Klinik	15
1.3.3.	Therapieoptionen	16
1.3.4.	Intrathekale Therapie mit Triamcinolonacetat	19
1.4.	Erfassung der körperlichen Aktivität	21
1.4.1.	Körperliche Aktivität, Aktivitäten des täglichen Lebens	21
1.4.2.	Messmethoden.....	22
2.	Fragestellung	27
3.	Patienten, Materialien und Methoden.....	28
3.1	Screening	28
3.2	Patientenkollektiv	28
3.3	Studiendesign.....	30
3.4	Therapieplan und Medikamentenapplikation	35
3.5	Aktivitätsmessung	36
3.6	Statistik.....	39
4.	Ergebnisse	41
4.1.	Studienmodell 1.....	41
4.1.1.	Bewegungsprofile der stationären Behandlungszeiträume	41
4.1.2.	Analyse der etablierten klinisch-neurologischen Untersuchungen im stationären Behandlungszeitraum	44

4.1.3.	Vergleich zwischen den stationären Bewegungsprofilen und den etablierten Messmethoden.....	48
4.2	Studienmodell 2.....	51
4.2.1	Vergleich der prästationären Phase mit dem stationären Behandlungszeitraum...51	
4.2.2	Vergleich des stationären Behandlungszeitraumes mit der poststationären Phase.....	53
4.2.3	Vergleich der prästationären mit der poststationären Phase.....	55
4.2.4	Ergebnisse der Power-Analyse	58
4.2.5	Vergleich der einzelnen Untersuchungstage in den verschiedenen Studienphasen	58
4.3	<i>Numeric Rating-Scale</i>	65
4.3.1	Selbsteinschätzung der Patienten	65
4.3.2	Analyse des Zustandes der Patienten durch den Physiotherapeuten	69
5.	Diskussion	71
6.	Zusammenfassung	89
7.	Abkürzungsverzeichnis	91
8.	Literaturverzeichnis	94
9.	Abbildung- und Tabellenverzeichnis	107
10.	Anhang	110
10.1.	Untersuchungsbogen	110
10.2.	Fragebögen.....	112
11.	Eidesstattliche Erklärung	114
12.	Danksagung	115
13.	Lebenslauf	116
14.	Thesen	118

1. Einführung

1.1. Multiple Sklerose (MS)

Bei der Multiplen Sklerose (MS) – Synonym Encephalomyelitis disseminata (ED) – handelt es sich um eine chronische immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit multiplen Entzündungsherden im Gehirn und Rückenmark, die mit einer Zerstörung der Markscheiden (Demyelinisierung) und Axonschädigung einhergeht. Es ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zur bleibenden Behinderung und bei einem Drittel der Erkrankten zur vorzeitigen Berentung führen kann (Flachenecker et al. 2008; Petersen et al. 2014).

1.1.1. Epidemiologie

Weltweit leiden über 2,3 Mio. Menschen an MS (MSIF 2013). Das geographische Verteilungsmuster der nördlichen Erdhalbkugel zeigt eine ansteigende Prävalenz vom Äquator sowohl nach Nord als auch nach Süd. Die höchsten Prävalenzen und Inzidenzen liegen in Europa und Nordamerika. Die Prävalenz variiert weltweit zwischen 50 - 200/100.000 (Koch-Henriksen & Sørensen 2010) und liegt in Deutschland bei 149/100.000 (Stand: 2000), was 122.000 MS-Patienten (Hein & Hopfenmüller 2000) entspricht. Neuen Berechnungen des Bundesversicherungsamtes zufolge liegt die Prävalenz deutlich höher (289/100.000) als bisher angenommen (Petersen et al. 2014). Ähnlich wie bei vielen anderen immunvermittelten Erkrankungen stehen diese Patienten in einem Geschlechterverhältnis von ca. 3:1 zu Gunsten des weiblichen Geschlechts (Orton et al. 2006). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 20 - 40 Jahren (Flachenecker et al. 2008), wobei das Alter der Frauen bei Erstdiagnose im Durchschnitt niedriger ist als das der Männer.

1.1.2. Ätiopathogenese

Die Ätiologie der immunvermittelten Erkrankung ist bis heute trotz intensiver Forschung unbekannt. Es werden gegenwärtig verschiedene pathogenetische Hypothesen diskutiert: die Autoimmun-, Infektions-, Hygiene- und Neurodegenerationshypothese.

Grundsätzlich wird angenommen, dass die pathologischen immunvermittelten Prozesse durch eine genetische Veranlagung (Sawcer et al. 1996; Sawcer et al. 2014) und zusätzlich unter dem Einfluss bestimmter Umweltfaktoren wie Vitamin-D-Mangel (Döring et al. 2013) oder Rauchen (Handel et al. 2011; Hernán et al. 2005; Simon et al. 2010) entstehen. Die These der genetischen Veranlagung wird unter anderem durch Zwillings-, Migrationsstudien (Gale & Martyn 1995; Willer et al. 2003) und variierenden Inzidenzen zwischen ethnischen Gruppen gestärkt (Kurtzke et al. 1979; Lowis 1988; Rosati 2001).

Die Infektionshypothese diskutiert infektiöse Faktoren als Ursache der MS, wobei Viren (Gilden 2005) gegenwärtig von besonderem Interesse sind. Vor allem das Epstein-

Barr-Virus (EBV) gilt als der prominenteste Vertreter unter den MS-assoziierten Viren (Casiraghi et al. 2012; Haahr & Höllsberg 2006; Pakpoor et al. 2013).

Die Hygienehypothese beschreibt einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung des Immunsystems bei Infektionskrankheiten in bestimmten Lebensabschnitten und einem verminderten Risiko, an MS zu erkranken (Gardener et al. 2009). Kinder mit Geschwistern haben durch die gegenseitige Ansteckungsgefahr gegenüber Einzelkindern ein verringertes MS-Risiko (Ponsonby et al. 2005).

Bei der neurodegenerativen Hypothese wird angenommen, dass Myelin-Schäden bzw. degenerierende Oligodendrozyten im ZNS das Immunsystem aktivieren und eine MS-Erkrankung auslösen (Locatelli et al. 2012).

Pathophysiologisch richten sich bei einer MS-Erkrankung autoaggressive Immunreaktionen gegen ZNS-Strukturen. Prinzipiell können entzündliche Herde (MS-Läsionen) im gesamten ZNS auftreten, was zu der heterogenen MS-Symptomatik führt. Prädilektionsstellen dieser Herde sind das periventrikuläre Marklager, der N. opticus, Kleinhirnstiel, Hirnstamm und das Rückenmark (Kroner-Milsch et al. 2012). Aktuell stehen insbesondere kortikale Läsionen im Fokus der Pathogenese-Forschung (Lucchinetti et al. 2011; Popescu et al. 2013).

1.1.3. Klinik und Diagnostik

Symptomatik

Da die Entzündungsherde in unterschiedlichen ZNS-Regionen auftreten können, ist die klinische Präsentation der MS interindividuell sehr heterogen. Zu den häufigsten Erstsymptomen zählen Sensibilitätsstörungen, Paresen und Visusstörungen (Tab. 1). Bei Patienten über 50 Jahre manifestiert sich die MS zu Beginn am häufigsten durch eine Parese (54,1 %).

Tab. 1: Symptomatik der Multiplen Sklerose bei Erstmanifestation. Dargestellt ist die Symptomatik bei Erstmanifestation in abnehmender Häufigkeit. Die Häufigkeit unterscheidet sich je nach Erkrankungsalter (Stuke et al. 2009).

Symptomatik	Anteil (%)	Alter < 20 Jahre (%)	Alter > 50 Jahre (%)
Sensibilitätsstörung	43,1	44,2	32,7
Schwäche/Paresen	37,0	32,8	54,1
Visusstörung	30,1	34,2	15,4
Gleichgewichtsstörung	23,5	19,8	28,8
Hirnnervenstörung	13,9	17,3	10,7
Blasenstörung	7,2	6,2	9,4
Fatigue	7,0	4,7	6,0
Neuralgie	2,5	0,9	1,6
Depression	2,4	2,7	3,5

Jüngste Forschungen zeigen, dass der Kopfschmerz als ein „neues“ Symptom in Zusammenhang mit der MS gebracht werden kann. Besonders in der frühen Krankheitsphase können Betroffene unter Kopfschmerzen leiden, wobei signifikant häufiger junge und weibliche Patienten betroffen sind. Vor allem nicht-klassifizierte Kopfschmerzen stellen differentialdiagnostisch ein wichtiges Symptom der MS dar (Möhrke et al. 2013). Die drei häufigsten Symptome, die während des Krankheitsverlaufes auftreten und Einfluss auf die körperliche Aktivität haben (Tab. 2), sind Fatigue, Spastik und Depression (Flachenecker et al. 2008; Stuke et al. 2009). Die motorischen Dysfunktionen fallen zu Beginn durch eine schnelle Ermüdbarkeit auf.

Vor allem spastische Bewegungsstörungen haben bei MS-Patienten eine hohe Lebenszeitprävalenz. Im progredienten Verlauf manifestiert sich typischerweise eine spastische Parese, die bei langer Krankheitsdauer (über 15 Jahre) mit 75,8 % das häufigste Symptom der MS darstellt (Tab. 2). Die Höhe des Risikos hängt dabei von der Art der MS-Verlaufsform ab. Beispielsweise hat mehr als die Hälfte (53,7 %) der Patienten, die keine Spastik erleiden, eine schubförmig-stabile MS, während etwa 75 % der Patienten mit einer mittleren oder schweren Spastik eine schubförmig-progredienten MS haben (Rizzo et al. 2004). Laut der amerikanischen NARCOMS-Studie (*North American Research Committee on Multiple Sclerosis*) mit über 20.000 MS-Patienten berichten 84 % der Patienten über spastische Symptome im Krankheitsverlauf (Rizzo et al. 2004).

Tab. 2: Symptomatik der Multiplen Sklerose im Erkrankungsverlauf. Dargestellt sind in abnehmender Häufigkeit die Symptome, die während eines Krankheitsverlaufes auftreten können. Je nach Krankheitsdauer unterscheidet sich die Häufigkeit der Symptomatik (Stuke et al. 2009).

Symptomatik	Anteil (%)	KHD < 2 Jahre (%)	KHD > 15 Jahre (%)
Fatigue	63,1	40,6	67,6
Spastik	59,1	17,3	75,8
Miktionsstörung	56,6	20,5	74,0
Ataxie/Tremor	46,8	24,4	56,5
Schmerzen	36,6	24,6	42,2
Depression	36,4	23,6	38,0
Kognitive Störungen	36,0	19,6	40,6
Sexuelle Störung	21,7	8,0	27,3
Defäkationsstörung	20,9	4,8	31,1
Okulomotor. Störung	19,4	14,6	24,3
Dysarthrie/Dysphonie	14,6	4,6	20,4
Dysphagie	7,8	1,3	12,7
Sonstige Paroxysmen	3,7	2,1	3,9
Epileptische Anfälle	3,0	1,6	3,7

KHD = Krankheitsdauer.

Verlaufsformen

Die wesentlichen Merkmale der unterschiedlichen Verlaufsformen sind die Schübe und die chronische Progredienz. Für die Auslösung eines Schubes in der Frühphase der MS ist vor allem die autoreaktive Antwort des Immunsystems verantwortlich. Der progrediente Verlauf mit einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik in der späteren Phase findet trotz immunmodulatorischer Therapie statt, was auf eine untergeordnete Rolle des erworbenen Immunsystems hinweist und für degenerative Veränderung spricht. Ein Schub ist definiert (McDonald et al. 2001; Schumacher et al. 1965) als neue oder reaktivierte neurologische Störung entzündlicher oder demyelinisierender Ursache, dessen Symptome

- mindestens 24 Stunden anhalten und sich anschließend komplett oder partiell zurückbilden,
- mit einem Mindestabstand von 30 Tagen vom Beginn des ersten bis zum Beginn des zweiten auftreten und
- dabei sogenannte Pseudoschübe, die z. B. durch Infekte oder einer Temperaturerhöhung (Uhthoff-Phänomen) ausgelöst werden, ausgeschlossen sind.

Die progrediente Phase ist durch eine konstante Verschlechterung charakterisiert, die mindestens über 3 - 6 Monate anhält (Schumacher et al. 1965). Die 1996 – durch Expertenmeinungen – klassifizierten Verlaufsformen der MS (Lublin & Reingold 1996) wurden auf Grund des Fortschrittes in der technischen Bildgebung und neuen neurophysiologischen Erkenntnissen 2013 überarbeitet (Lublin et al. 2014). Klinisch werden prinzipiell drei Verlaufsformen unterschieden (Abb. 1): schubförmig-remittierend (RR), sekundär chronisch-progredient (SP) und primär chronisch-progredient (PP).

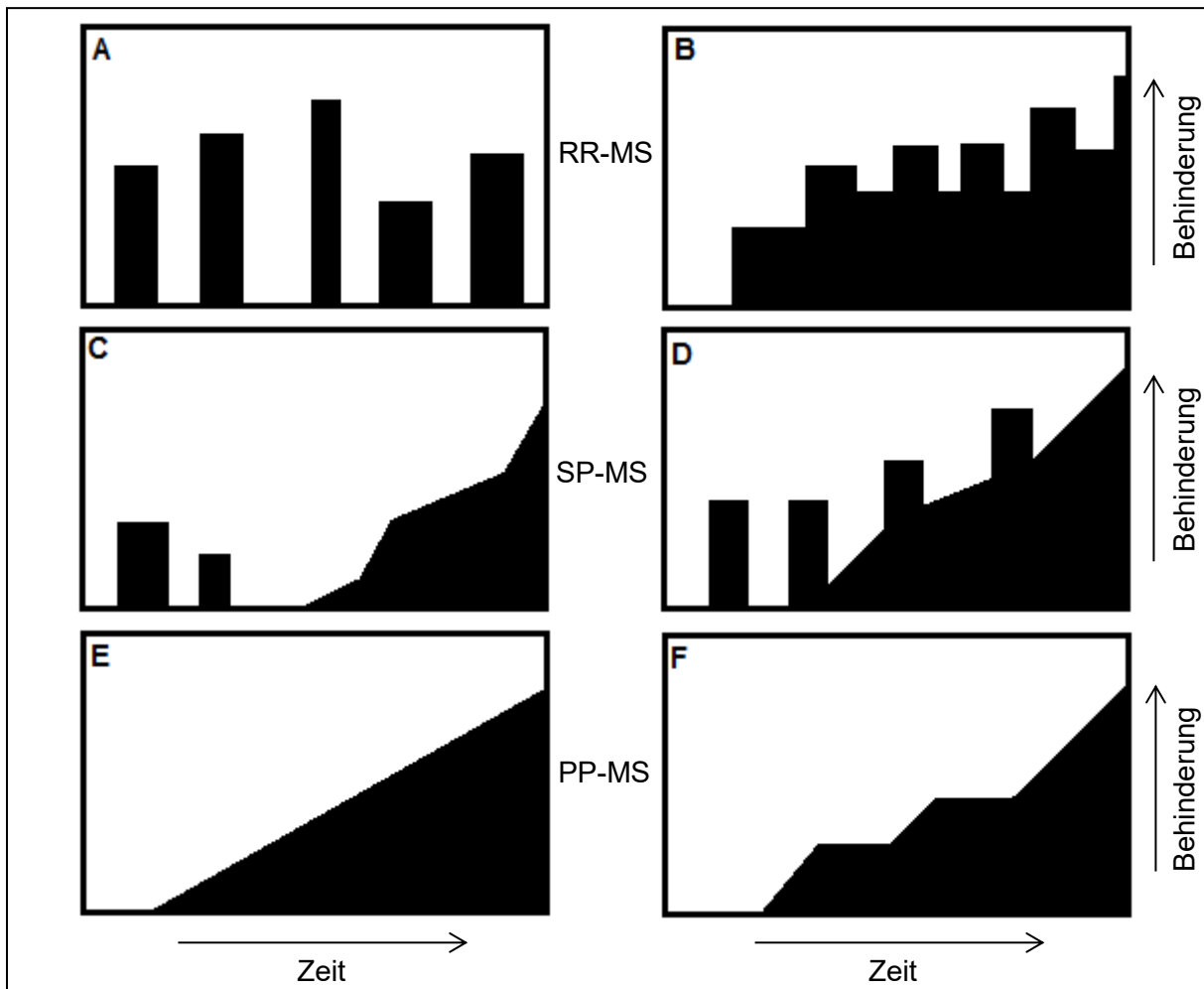


Abb. 1: Verlaufstypen der Multiplen Sklerose. Die schwarzen Bereiche stellen die Krankheitsaktivität dar. Bei den Formen der RR-MS bildet sich die Symptomatik nach einem definierten Schub komplett (A) oder teilweise (B) zurück. Bei der SP-MS unterscheidet man zwischen einem progredienten Verlauf ohne (C) oder mit Schüben (D). Die PP-MS ist definiert durch eine primär progrediente Verschlechterung (E), wobei teilweise auch stabile Phasen oder Phasen mit leichter Verbesserung (F) vorkommen können. (Modifiziert nach Lublin & Reingold 1996; Lublin et al. 2014)

RR = schubförmig-remittierend; SP = sekundär chronisch-progredient; PP = primär chronisch-progredient; MS = Multiple Sklerose.

Grundsätzlich lassen sich somit die verschiedenen Formen in schubförmig und progressiv unterteilen. Die zusätzliche Miteinbeziehung der Krankheitsaktivität (aktiv oder inaktiv) und Krankheitsprogression (mit oder ohne) wirkt sich auf die Prognose und Therapieentscheidung aus. Die ältere Bezeichnung des progredient-schubförmigen Verlaufes (PR-MS) – bisher charakterisiert durch einen progredienten Beginn mit im Verlauf auftretenden Schüben (Lublin & Reingold 1996) – fällt durch die Einteilung des primär progredienten Verlaufes in aktiv (PP-aktiv; früher: PR-MS) und inaktiv (PP-inaktiv) weg (Lublin et al. 2014).

Rund 85 % aller MS-Patienten leiden anfänglich unter der schubförmigen Verlaufsform (RR-MS), die durch abgrenzbare Schübe mit teilweiser oder kompletter

Remission gekennzeichnet ist. Nach 10 - 20 Jahren ist die Hälfte dieser Patienten ohne immunmodulierende Therapie in eine SP-MS übergegangen, die durch eine kontinuierliche Verschlimmerung der Symptomatik mit nur gelegentlichem Stillstand der Progression gekennzeichnet ist. Klare bildgebende oder immunologische Kriterien für den Zeitpunkt der Konversion von RR zu SP gibt es bisher nicht (Lublin et al. 2014). Bei ca. 15 % beginnt die Symptomatik initial chronisch-progredient (PP-MS) ohne abgrenzbare Schübe.

Die Bezeichnungen benigne und maligne MS stellen keine eigenen Verlaufsformen der MS dar. Sie werden verwendet, um Hinweise auf die Schwere der Erkrankung über die Zeit zu geben. Bei einer benignen MS sind nach 15 Jahren noch alle neurologischen Systeme funktionsfähig (Lublin & Reingold 1996; Lublin et al. 2014), was bei 17 % der Patienten der Fall ist (Pittock et al. 2004). Eine maligne MS führt durch einen rasanten Verlauf innerhalb kurzer Zeit nach Krankheitsbeginn zu schwersten Behinderungen bis hin zum Tod (Lublin & Reingold 1996).

Bei der MS grenzt man monofokale (ein Herd) von den multifokalen (mehrere Herde) Läsionen ab, wobei der erste Schub bzw. das klinisch isolierte Syndrom (KIS) zu 79 % monofokal ist (Confavreux et al. 2003). Das KIS stellt eine eigene Verlaufsform dar und bezeichnet das klinische Anfangsstadium bzw. die klinische Erstmanifestation als charakteristisches Zeichen einer entzündlichen Demyelinisierung, welches MS sein könnte (Lublin & Reingold 1996; Lublin et al. 2014). Etwa 30-70 % der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf eine MS (Miller et al. 2005). Im Gegensatz dazu ist das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) keine eigene Verlaufsform der MS. Beim RIS zeigen sich nebenbefundlich Läsionen im ZNS bei fehlender klinischer Symptomatik (Okuda et al. 2009; Sellner et al. 2010). Das Risiko, im Verlauf an einer MS zu erkranken, ist jedoch deutlich erhöht.

Diagnostik

Seit 2001 wird die Diagnose nach den McDonald-Kriterien gestellt, welche die klinischen und paraklinischen Befunde kombinieren und die Diagnosestellung erleichtern. Die MRT-Kriterien (Tab. 3) liefern den frühestmöglichen Nachweis der Dissemination der Erkrankung in Zeit und Raum (Polman et al. 2011; Zettl et al. 2004).

Tab. 3: Kernspintomographische Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination. Gadoliniumanreichernde Läsionen sind für den Nachweis der räumlichen Dissemination nicht erforderlich ^(a). Bei klinischer Hirnstammsymptomatik oder spinaler Symptomatik sind die symptomatischen Läsionen von den Kriterien ausgenommen und werden nicht zur Anzahl der Läsionen gezählt ^(b) (Polman et al. 2011).

Räumliche Dissemination	Zeitliche Dissemination
≥ 1 T2-Läsion ^a in mindestens zwei der folgenden vier Regionen des ZNS: – Periventrikulär – Juxtakortikal – Infratentoriell – Spinal ^b	1. eine neue T2- und/oder gadoliniumanreichernde Läsion in einem Verlaufs-MRT, unabhängig vom zeitlichen Abstand zur ersten Untersuchung oder 2. gleichzeitiger Nachweis von asymptomatischen Gadolinium anreichernden und nichtanreichernden Läsionen unabhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung

MRT = Magnetresonanztomographie; ZNS = zentrale Nervensystem

Der Schwerpunkt der Diagnostik liegt weiterhin in der klinischen Beurteilung. MRT und weitere Zusatzbefunde (z. B. Diagnostik des Liquors und Neurophysiologie) haben einen supportiven Charakter. Die ursprünglichen McDonald-Kriterien wurden 2005 und 2010 revidiert (Polman et al. 2005; Polman et al. 2011) und stellen die international gültigen Diagnosekriterien dar (Tab. 4). Nach Anwendung dieser Kriterien kann die Diagnose bereits im frühen Stadium der Erkrankung in eine sichere, mögliche und keine MS klassifiziert werden. Die Liquoranalyse wird in den erneuerten McDonald-Kriterien zur Diagnose der schubförmigen MS nicht mehr zwingend gefordert, ist aber zur differentialdiagnostischen Abklärung anderer Ätiologien zentralnervöser Pathologien obligat und stellt ein fakultatives Kriterium zur Diagnose der PP-MS dar (Polman et al. 2005; Polman et al. 2011; Tumani et al. 2011).

Tab. 4: McDonald-Kriterien von 2010 zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose. (Modifiziert nach Polman et al. 2005; Polman et al. 2011)

Klinische Präsentation	Weitere erforderliche Kriterien für die Diagnose
<p>≥ 2 Schubereignisse und Klinisch objektivierbarer Nachweis ≥ 2 Läsionen oder objektivierbarer Nachweis 1 Läsion plus anamnestische Evidenz für stattgehabtes Schubereignis</p>	<p>Keine</p>
<p>≥2 Schubereignisse und Klinisch objektivierbarer Nachweis von ≥ 2 Läsionen</p>	<p>Nachweis der örtlichen Disseminierung durch: ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 MS-typischen Regionen oder Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation an einer anderen Lokalisation</p>
<p>1 Schubereignis und Klinisch objektivierbarer Nachweis ≥ 2 Läsionen</p>	<p>Nachweis der zeitlichen Disseminierung durch: gleichzeitigen Nachweis asymptomatischer Gd-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen oder eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im follow-up MRT oder zweites klinisches Ereignis</p>
<p>1 Schubereignis und Klinisch objektivierbarer Nachweis 1 Läsionen (klinisch isoliertes Syndrom)</p>	<p>Nachweis der örtlichen Disseminierung durch: ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 MS-typischen Regionen oder Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation plus Nachweis der zeitlichen Disseminierung durch: gleichzeitigen Nachweis asymptomatischer Gd-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen oder eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im follow-up MRT oder zweites klinisches Ereignis</p>
<p>Neurologische Progression suggestiv für MS (PP-MS)</p>	<p>1 Jahr Krankheitsprogression (retrospektiv oder prospektiv) plus zwei der folgenden drei Kriterien: Nachweis der örtlichen Dissemination zerebral durch ≥ 1 T2-Läsion in mindestens einem der Areale periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell Nachweis der örtlichen Dissemination spinal durch ≥ 2 T2 - spinale Läsionen positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden in der isoelektrischen Fokussierung und/oder erhöhter IgG-Index)</p>

Gd = Gadolinium; MRT = Magnetresonanztomographie; PP-MS = primär chronisch-progrediente MS; IgG = Immunglobulin G; MS = Multiple Sklerose.

1.1.4. Therapieoptionen

Bis heute existieren keine kurativen Therapieansätze bei MS. Die aktuellen Therapiemöglichkeiten (Abb. 2) sind abhängig vom Stadium der Erkrankung:

- Therapie des akuten Schubes
- langfristige immunprophylaktische Therapie (verlaufsmodifizierende Therapie)
- symptomatische Therapie
- Coping (Krankheitsbewältigung, Bewältigungsstrategien)

Indikation		KIS	RR-MS		SP-MS	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl	Alemtuzumab Fingolimod Natalizumab		
			2. Wahl	(Cyclophosphamid) Mitoxantron		
			3. Wahl	Experimentelle Verfahren		
	Milde / moderate Verlaufsform	Glatirameracetat INF-β 1a im INF-β 1a sc INF-β 1b sc	Azathioprin Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc (IVIg) Teriflunomid	Mit Schübe	(Cyclophosphamid) INF-β 1a sc INF-β 1b sc Mitoxantron	
				Ohne Schübe	(Cyclophosphamid) Mitoxantron	
Schubtherapie	1. Wahl	Methylprednisolon				
	2. Wahl	Plasmapherese				

Abb. 2: Therapie-Stufenschema der Multiplen Sklerose. Alphabetisch angeordnet nach Zulassungen für die verschiedenen Krankheitsverläufe. Die Reihenfolge stellt keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen dar. IVIg ist im *Off-label*-Szenario in der Schwangerschaft und bei stillenden Patientinnen zu diskutieren. Cyclophosphamid wird nur als Ausweichtherapie bei fulminanten Fällen angewendet. Bei frustranter Therapie bei milder/moderater Verlaufsform werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt. (Modifiziert nach DGN/KKNMS 2014)

CIS = klinisch isoliertes Syndrom; RR-MS = schubförmig-remittierende MS; SP-MS = sekundär-progrediente MS; im = intramuskulär; sc = subcutan; INF = Interferon; IVIg = intravenöse Immunglobuline.

Zur Behandlung eines akuten Schubereignisses hat sich die intravenöse Therapie mit Glukokortikosteroiden (GKS; 500 - 1000 mg/Tag) über drei bis fünf Tage etabliert. Bei Versagen dieser Therapie kann sowohl die Dosierung als auch die Dauer gesteigert werden. Als Ultima Ratio bei bestehender Symptomatik nach GKS-Therapie ist eine Plasmapherese angezeigt (DGN/KKNMS 2014).

Die zweite Säule besteht aus der Anwendung der immunprophylaktischen Therapie mittels verlaufsmodifizierender Medikamente (*Disease-Modifying-Drugs, DMD*) und dient der Sekundärprophylaxe. Ziel ist es, erneute Schübe sowie ZNS-Läsionen und dadurch ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern (DGN/KKNMS 2014). Die Wahl des Arzneimittels richtet sich zum einen nach dem Krankheitsverlauf (KIS, RR-MS, SP-MS), zum anderen nach der Krankheitsdynamik (milde/moderate oder (hoch-)aktive).

Die immunmodulatorische Stufentherapie ist nicht geeignet, bestehende MS-Defizite außerhalb der Schubaktivität zu verbessern, weswegen als dritte Säule spezifische symptomatische Maßnahmen benötigt werden. Die symptomatische Therapie umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen, um die funktionellen Fähigkeiten der Patienten wiederherzustellen, zu verbessern, eine Verschlechterung aufzuhalten und eventuelle Komplikationen zu vermeiden.

Beim Coping handelt es sich um die Gesamtheit aller Bemühungen einer Person, mit belastenden Situationen und dessen Anforderungen umzugehen und die krankheitsbedingte Stressbelastung zu reduzieren (Klauer et al. 2007). Ein Ansatz in der MS-Therapie besteht darin, die Krankheitsbewältigung bei betroffenen Patienten durch psychologische und psychoedukative Interventionsmaßnahmen zu fördern (Busch et al. 2014; Horner et al. 2013; Klauer et al. 2004).

1.2. Messinstrumente zur Erfassung von Defiziten bei MS

1.2.1. MS-Scores

Der Grad einer klinischen Behinderung und die funktionelle Einschränkung bei MS werden klassisch durch den *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) und dem *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) bestimmt.

Beim EDSS werden mittels einer standardisierten neurologischen Untersuchung acht Funktionssysteme in Grade eingeteilt (Tab. 5) und gemeinsam mit der Bewertung der Gehfähigkeit (Gehstrecke und Einsatz einer Gehilfe) klassifiziert. Die Bewertung findet mit Hilfe des Formblattes zur Dokumentation der EDSS nach Kurtzke statt (Kurtzke 1983). Diese etablierte Methode ermöglicht einen einfachen Vergleich zwischen den Patienten (Whitaker

Tab. 5: Klassifikation der *Expanded Disability Status Scale* mit der klinischen Behinderung. Mit ansteigendem EDSS erhöht sich die Schwere der klinischen Behinderung. Festgelegt wird der EDSS durch die Anzahl der betroffenen funktionellen Systeme (FS), ab 4,0 bestimmt vorwiegend die Gehfähigkeit den EDSS. (Modifiziert nach Kurtzke 1983; Urmann et al. 1995)

EDSS	Klinische Behinderung
0,0	Normale neurologische Befunde in allen FS
1,0	Keine Behinderung, geringfügige (I) Störung in 1 FS
1,5	Keine Behinderung, geringfügige (I) Störungen in > 1 FS
2,0	Leichte (II) Behinderung in 1 FS
2,5	Leichte (II) Behinderung in 2 FS
3,0	Uneingeschränkt gehfähig, mäßige (III) Behinderung in 1 FS oder leichte (II) Behinderung in 3 - 4 FS
3,5	Uneingeschränkt gehfähig, mäßige (III) Behinderung in 1 FS plus leichte (II) Behinderung in 1 - 2 FS oder mäßige (III) Behinderung in 2 FS oder leichte (II) Behinderung in 5 FS
4,0	Gehstrecke (ohne Gehilfe und Ruhepause) von ca. 500 m, schwere (IV) Behinderung in 1 FS
4,5	Gehstrecke (ohne Gehilfe und Ruhepause) von ca. 300 m, schwere (IV) Behinderung in 1 FS
5,0	Gehstrecke (ohne Gehilfe und Ruhepause) von ca. 200 m, schwerste (V) Behinderung in 1 FS
5,5	Gehstrecke (ohne Gehilfe und Ruhepause) von ca. 100 m, schwerste (V) Behinderung in 1 FS

6,0	Gehstrecke (mit einseitiger Gehilfe, ohne Ruhepause) von ca. 100 m, mäßige (III) Behinderung in > 2 FS
6,5	Gehstrecke (mit beidseitiger Gehilfe, ohne Ruhepause) von ca. 20 m, mäßige (III) Behinderung in > 2 FS
7,0	Gehstrecke (mit beidseitiger Gehilfe) von ca. 5 m; weitgehend rollstuhlbedürftig, schwere (IV) Behinderung in > 1 FS oder schwerste (V) Behinderung in Pyramidenbahn
7,5	Gehen einige Schritte, rollstuhlbedürftig, schwere (IV) Behinderung in > 1 FS oder schwerste (V) Behinderung in Pyramidenbahn
8,0	Weitgehend Bettlägrig; kann noch selbst im Rollstuhl fahren, schwere (IV) oder schwerste (V) Behinderungen in > 1 FS
8,5	Meist bettlägrig; Restfunktion der Arme vorhanden, schwere (IV) oder schwerste (V) Behinderungen in > 1 FS
9,0	Vollkommen hilfsbedürftig, Kommunikation und Nahrungsaufnahme erhalten, schwere (IV) oder schwerste (V) Behinderungen in > 1 FS
9,5	Vollkommen hilfsbedürftig, gestörte Kommunikation und Nahrungsaufnahme, schwere (IV) oder schwerste (V) Behinderungen in > 1 FS
10,0	Tod durch MS

EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; WD = maximale Gehstrecke; FS = funktionelles System; Behinderungsgrade = I (geringfügig), II (leicht), III (mäßig), IV (schwer), V (schwerste).

et al. 1995). Das Ergebnis ist aber untersucherabhängig und weist eine niedrige Sensitivität und Reliabilität auf (Goodkin 1991; Whitaker et al. 1995). Insbesondere sind motorische Funktionen der unteren Extremitäten stärker gewichtet als beispielsweise neuropsychologische Leistungen.

Der MSFC berücksichtigt über drei verschiedene Tests (PASAT-3', 9-HPT und T25FW) die Arm- und Beinmotorik sowie kognitive Fähigkeiten. Die Tests werden zur Vergleichbarkeit in einem z-Score angegeben (Cutter et al. 1999):

- Beim PASAT-3' wird alle 3 Sekunden ein neuer Summand genannt, den der Patient auf den vorher genannten Summanden addieren muss. Das Testergebnis ist die Anzahl der korrekten Summen (maximal 60). Vor jedem Durchgang wird ein Trainings-Beispiel gerechnet (Gronwall 1977; Rao et al. 1989).
- Der *9-Hole Peg Test (9-HPT)* dient zur Überprüfung der Funktion der oberen Extremitäten (Arm und Hand). Beim Test werden Stäbchen in vorgesehene Löcher gesteckt und wieder entfernt, wobei die benötigte Zeit das Ergebnis darstellt (Goodkin et al. 1988).
- Der *Timed 25-Foot Walk (T25FW)* ist eine quantitative Messmethode zur funktionellen Überprüfung der unteren Extremitäten bzw. Gehfähigkeit. Der Patient wird angewiesen, eine markierte Distanz von 25 Meter so schnell wie möglich zu gehen (Fischer et al. 1999). Der einfache Test ist kostengünstig, in kurzer Zeit zu erheben und weist eine hohe Reliabilität auf (Pearson et al. 2004).

Neben den beiden oben genannten Messinstrumenten (EDSS, MSFC) gibt es eine Reihe von symptom-spezifischen Untersuchungsmethoden bzw. Testsystemen (Kapitel 3.3) wie zur Bestimmung der Symptomausprägung die modifizierte Ashworth-Skala (MAS) oder die *Numeric Rating-Scale (NRS)*.

1.2.2. Symptomorientierte Untersuchungen

Die modifizierte Ashworth-Skala erfasst den geschwindigkeitsabhängigen Widerstand der Muskulatur mittels einer passiven Bewegung und teilt die Spastizität durch eine Ordinalskala in Werte von 0 bis 4 ein (Ashworth 1964; Bohannon & Smith 1987). Der einfach zu erhebende Test gilt als untersucherabhängig, dessen Reliabilität und Validität umstritten ist. Der Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung der Spastik und MAS ist eher schwach (Farrar et al. 2008).

Beim *Faces-Symbol-Test (FST)* muss der Patient unter Zeitdruck unterschiedliche Gesichter bestimmten Symbolen zuordnen. Die Testergebnisse werden abschließend in „kognitiv unauffällig“ und „kognitive Beeinträchtigung wahrscheinlich“ unterteilt (Scherer et al. 2007).

Die maximale Gehstrecke (*walking distance*, WD) beschreibt als Maß der Gehfähigkeit die am weitesten zurückgelegte Distanz, die ohne oder mit (ein bis zwei) Hilfsmitteln absolviert wird. Der bestmögliche zu erreichende Wert ist 512 Meter. Durch den hohen zeitlichen Aufwand wird der Wert häufig von den Patienten geschätzt. Patienten neigen dazu, ihre maximale Gehstrecke insgesamt zu überschätzen (Giantomaso et al. 2003).

Die Leistungsfähigkeit oder mögliche Paresen der Oberschenkelmuskulatur können über den Beinhalteversuch (BHV) kontrolliert werden. Hierbei wird der Patient aufgefordert, in Rückenlage ein Bein im gestreckten Zustand anzuheben und diese Position zu halten. Der Untersucher teilt die Leistung in vier Stufen von „nicht möglich“ bis „unauffällig“ ein.

1.2.3. Numeric Rating-Scale

Die *Numeric Rating-Scale* ist eine eindimensionale Skala z. B. von null bis zehn, die vor allem zur Einschätzung von Verlaufsparemtern subjektiver Größe über die Zeit dient. Das Verfahren ist international anerkannt und wurde z. B. zur Operationalisierung von Patienteneinschätzungen in Zulassungsstudien verwendet (Anwar & Barnes 2009; Farrar et al. 2008). Vor Anwendung wird festgelegt, welche Wertigkeit die niedrigste und höchste Stufe jeweils hat. Zum Beispiel steht bei einer konkreten Fragestellung „Haben Sie Schmerzen?“ 0 für „keine Schmerzen“ und 10 für „stärkste Schmerzen“. Die Patienten werden instruiert, den Wert „0“ strikt auf den Zustand vor Beginn der jeweiligen Symptomatik im Krankheitsverlauf zu beziehen.

1.3. Spastisch-paretische Bewegungsstörung

1.3.1. Pathophysiologie

Durch die immunvermittelte Krankheitsaktivität bei MS kommt es im ZNS – und somit auch im motorischen System – zu Demyelinisierung, axonaler Schädigung, Astrogliose, Neurodegeneration und Neuroplastizität. Das motorische System ist für die Planung, Ausführung und Kontrolle willkürmotorischer Bewegungen zuständig und wird in einen zentral- und einen peripher-motorischen Teil gegliedert.

Das zentral-motorische System besteht im Engeren aus der primären motorischen Rinde (Gyrus precentralis), der Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) und dem extrapyramidalen System, das die Verbindung zwischen den 1. Motoneuronen („*Upper Motor Neurons*“) und den 2. Motoneuronen (α -Motoneuronen) im Rückenmark herstellt. Störungen in diesem Teil können zu den Leitsymptomen der spastischen Parese mit Hyperreflexie und positiver pathologischer Reflex (Babinski-, Gordon-, Oppenheim-Reflex) führen. Das 2. Motoneuron im Rückenmark wird entweder direkt (kortikomotoneuronales System) oder indirekt über erregende und hemmende Interneuronen innerviert.

Das peripher-motorische System besteht aus dem 2. Motoneuron, seinen Axonen und der motorischen Endplatte. Die Leitsymptome einer Störung sind Muskelatrophie, schlaffe Parese, Hypo- bis Areflexie und Faszikulationen (unwillkürliche Entladungen einzelner motorischer Einheiten).

Spastik entsteht im Wesentlichen durch eine Enthemmung physiologischer Eigenreflexe auf Rückenmarksebene, genaugenommen wenn sich die Balance zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse auf das α -Motoneuron verschiebt (Abb. 3). Ursache sind zum einen Läsionen der auf- und absteigenden Bahnen, zum anderen lokale Schädigungen zwischen spinalen Interneuronen auf segmentaler Ebene. Segmentale Läsionen führen bei einigen Patienten eher zu Spastiken ohne Paresen, Läsionen des primären motorischen Kortex eher zu Paresen ohne Spastik (Dietz & Sinkjaer 2007).

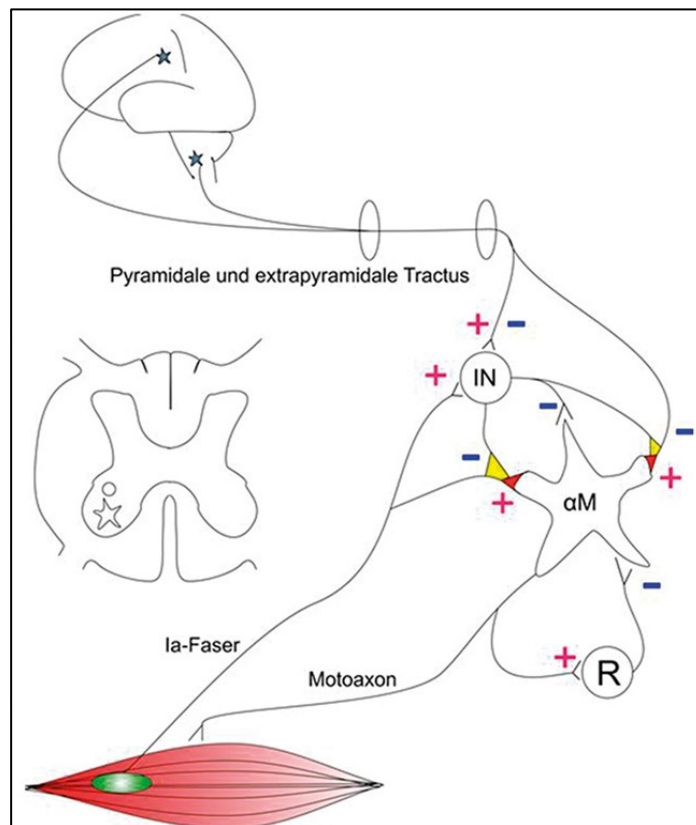


Abb. 3: Vereinfachte Darstellung der zentralen Pathophysiologie der Spastik. Absteigende Bahnsysteme projizieren mit Afferenzen aus Muskelspindeln und Sehnenorganen auf alpha-Motoneurone sowie spinale Interneurone. Der hochkomplexe Ablauf wird hier stark vereinfacht dargestellt. Eine wichtige Rolle spielen die exzitatorischen (+, Farbe Rot) und inhibitorischen (-, Farbe Gelb) Einflüsse. Schädigungen der absteigenden Bahnen, Interneuronen oder Renshaw-Zellen führen insgesamt zu einem verstärkten exzitatorischen Input am α M (Patejdl et al. 2014).

IN = Interneuron; α M = alpha-Motoneuron; R = Renshaw-Zelle.

1.3.2. Epidemiologie und Klinik

Unterschiedliche Ätiologien eines ZNS-Defektes (z. B. MS, Schädel-Hirn-Trauma oder vaskuläre Ursache) können zu dem spastisch-paretischen Symptomenkomplex führen. Eine Vielzahl verschiedener Einflussgrößen bewirkt einen sehr interindividuellen Verlauf der Bewegungsstörungen. Der Anteil der spastischen oder paretischen Intensitäten ist durch die heterogene Verteilung der MS-Läsionen im ZNS unterschiedlich stark ausgeprägt. Die spastisch-paretische Symptome haben bei MS-Patienten einen nicht absehbaren dynamischen Verlauf, der interindividuell uneinheitlich stark ausgeprägt ist. Spastik kann beidseitig (Para-, Tetraspastik), einseitig (Hemispastik) oder beschränkt auf einzelne Extremitäten (segmentale Spastik) auftreten.

Ein spastisch-paretisches Syndrom tritt im Verlauf der MS nach 15 Krankheitsjahren bei etwa 76 % der Patienten auf (Stuke et al. 2009). Die Folge ist eine eingeschränkte Mobilität, was zur Behinderung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt und die Teilnahme am sozialen und beruflichen Leben erschwert.

Der Läsionierung zentral absteigender Bahnsysteme folgt die pathologische Neuroplastizität zu Umbau- und Anpassungsprozessen, dessen funktionelle Komponente im „*Upper Motor Neuron*“ (UMN) Syndrom klinisch als muskuläre Schwäche, Koordinationsstörung und Spastik in Erscheinung tritt. Die Spastik entsteht wie oben dargestellt durch eine Enthemmung der physiologischen Eigenreflexe auf das alpha-Motoneuron im Rückenmark und stellt sich, abhängig vom individuellen Verlauf und Dauer der Erkrankung, auf mannigfaltige Art und Weise dar (Rizzo et al. 2004). Die vier häufigsten isoliert oder in Kombination auftretenden Phänomene der Spastik sind (Patejdl et al. 2014):

- Tonuserhöhung während einer aktiven Bewegung
- Tonuserhöhung während einer passiven Dehnung
- Statische Tonuserhöhung (größtenteils anhaltend und ohne Reizsetzung)
- Paroxysmale (anfallsartige, schmerzhafte) Muskelspasmen

Ein Teil der betroffenen Patienten profitiert funktionell von der Spastik, wenn z. B. ein paretisches Bein stabilisiert und somit die Steh- oder Gehfähigkeit erhalten bleibt. Dies betrifft vor allem Patienten, die an einer leicht- bis mittelgradigen Streckspastik der unteren Extremitäten leiden. Hier kann eine iatrogene Reduktion der Spastik zu einer Verschlechterung der funktionellen Situation führen.

Neben der verminderten Lebensqualität und dem hohen Leidensdruck durch die funktionelle Beeinträchtigung durch das spastisch-paretische Syndrom können Komplikationen wie

Dekubitalulzera, Kontraktionen oder Inaktivitätsatrophien auftreten. Im späteren Verlauf können sich weitere schwerwiegende Komplikationen wie Arthrose und Gelenkfehlstellungen manifestieren.

1.3.3. Therapieoptionen

Die symptomatische Therapie wird an subjektiven Funktionsstörungen ausgerichtet und hat zu einer mehr an den Bedürfnissen der Patienten orientierten Sicht geführt. Eine individuelle Analyse und Verlaufsbeurteilung der Klinik sowie Therapie des Patienten steht im Vordergrund (Patejdl et al. 2014).

Die antispastische Therapie ist eine rein symptomatische Behandlung und abhängig von Intensität und Lokalisation der Spastik (Abb. 4). Die fundamentale Physiotherapie sollte gegebenenfalls durch eine medikamentöse Therapie ergänzt werden (DGN/KKNMS 2014). Die Methoden der Physiotherapie werden in apparative und nicht apparative Behandlungsmethoden unterteilt. Sie sind das grundlegende Element der Antispastiktherapie.

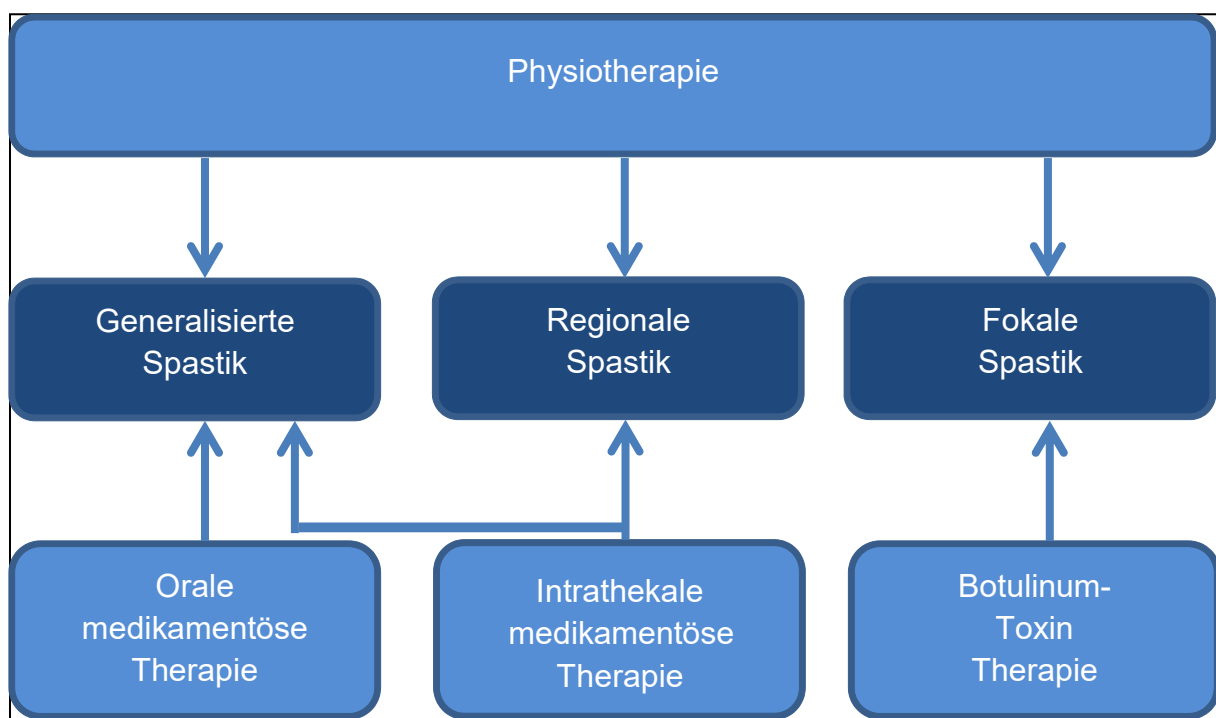


Abb. 4: Schema der Stufentherapie der Spastik. Grundsätzlich werden alle Formen mit Physiotherapie behandelt und bei generalisierter Spastik mit oraler Medikation und/oder intrathekal applizierten Baclofen ergänzt. Fokale Spastik kann gezielt mit Botulinumtoxin therapiert werden. (Modifiziert nach Kollwe & Dengler 2013)

Wird durch die Physiotherapie der erwünschte Effekt nicht erreicht, kann eine medikamentöse Therapie ergänzt werden, die sich in eine orale und eine invasive Therapie unterteilt (Abb. 5).

Applikation	On-label	Off-label
orale Antispastika	Baclofen Benzodiazepine Dantrolen Nabiximol (<i>Add-on-Therapie</i>) Tizanidin	Clonidin Gabapentin Tolperison
invasive Therapie	Baclofen (i.t.)	Botulinum-Toxin (i.m.) TCA (i.t.)

Abb. 5: Medikamentöse Therapie spastischer Bewegungsstörungen bei Multipler Sklerose. Unterteilt in orale und invasive Applikationsformen sowie zugelassene und nicht zugelassene Substanzen. Die Reihenfolge der Substanzen ist alphabetisch. Tolperison ist nach einer Neubewertung durch die EMA nur noch bei Spastizität nach einem Schlaganfall indiziert.

TCA = Triamcinolonacetat; i.t. = intrathekal; i.m. = intramuskulär; EMA = *European Medicines Agency*.

Orale Antispastika eignen sich zur Therapie von Para- und Tetraspastiken, da die systemische Wirkung topisch unspezifisch ist. Die leichte Anwendbarkeit steht dem hohen Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial gegenüber. Bei fehlendem Therapieerfolg ist eine Kombination verschiedener Antispastika indiziert, wobei die Gefahr möglicher Interaktionen und Nebenwirkungen erhöht ist.

Baclofen wirkt als spezifischer Agonist an GABA-b-Rezeptoren. Trotz des häufigen Auftretens von Müdigkeit und Schwindel gehört es zusammen mit Tizanidin zum Mittel der ersten Wahl, da die Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Antispastika relativ günstig sind (Patejdl et al. 2014). Die orale Einnahme von Baclofen senkt die Häufigkeit und Intensität von Muskelspasmen, Kloni und spastikinduzierten Schmerzen und vergrößert die Gelenkbeweglichkeit, verschlechtert aber gegebenenfalls die Haltungsstabilität. Bei der intrathekalen Applikation von Baclofen kann lokal ein hoher Wirkspiegel erreicht werden, wodurch das Risiko systemischer Nebenwirkungen minimiert wird. Zur dauerhaften Applikation ist bei einer stationären Überwachung eine Pumpenimplantation mit regelmäßiger Pumpenbefüllung notwendig.

Benzodiazepine bewirken über einen Agonismus an zerebralen und spinalen GABA-a-Rezeptoren eine verstärkte präsynaptische Inhibition. Gegenüber Baclofen und Tizanidin besteht kein therapeutischer Vorteil (Paisley et al. 2002). Benzodiazepine werden wegen den ungünstigen Nebenwirkungen (hohes Abhängigkeitspotenzial, Muskelschwäche, Sedierung) gezielt eingesetzt. Sie werden in Akutsituationen und bei Spasmen in Verbindung mit Unruhezuständen angewendet.

Nabiximol – ein Cannabis Derivat – hemmt über eine präsynaptische Rezeptorbindung die Ausschüttung exzitatorischer Transmitter. Es ist als neuestes Medikament der

Add-on-Therapie bei MS-induzierter Spastik und fehlender Wirksamkeit der üblichen Therapien zugelassen und hat bei rund der Hälfte der Patienten einen guten therapeutischen Effekt. Häufig bewirkt es Benommenheit, Müdigkeit sowie kognitive und mnestiche Störungen, was zu einer Einschränkung der Fahrtüchtigkeit führen kann (Novotna et al. 2011).

Tizanidin ist ein Agonist am α_2 -Rezeptor und hat ein ähnliches Nebenwirkungsprofil (Müdigkeit, Schwindel), aber einen weniger negativen Einfluss auf die Muskelkraft wie orales Baclofen (Emre et al. 1994). Eine Reihe von Interaktionen limitiert den Einsatz von Tizanidin.

Clonidin ist ebenfalls ein Agonist am präsynaptischen α_2 -Rezeptor, dessen Einsatz möglicherweise zu Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung und Müdigkeit führen kann. Es besitzt vor allem günstige Wirkungen am Urogenitalapparat von spastischen Patienten.

Gabapentin hemmt über die Bindung an Rezeptoren die Ausschüttung präsynaptischer Transmitter. Bei hohen Dosen können erhebliche Nebenwirkungen (Bewusstseinsstörung, Schwindel, Ataxie, Infekte) auftreten (Cutter et al. 2000). Es ist ein Alternativmedikament, das bei Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen von zugelassenen Antispastika angewendet wird. Von Vorteil ist die effektive Behandlung von Spastik und Schmerzen bei gleichzeitig seltenem Auftreten von Konzentrationsstörungen oder Müdigkeit.

Tolperison blockiert Natrium- und Calciumkanäle im Rückenmark und führt so zu einer Inhibition spinaler Reflexe. Beim Einsatz von Tolperison verbessert sich die Spastik ohne die relevante Abnahme der Muskelkraft (Pratzel et al. 1996) oder dem Auftreten von Müdigkeit und Schwindel. Auf Grund möglicher Hyperaktivitätsreaktionen beschränkt sich die Indikation nach einer Neubewertung der Europäischen Arzneimittelagentur auf die antispastische Behandlung nach Schlaganfällen und wird bei der MS-induzierten Spastik als *Off-label*-Therapie angewendet (EMA 2013).

Botulinum Toxin A hemmt die Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Synapse. Bei fokaler Spastik wird der intramuskuläre Einsatz von Botulinum-Toxin als *Off-label*-Therapie empfohlen. Bei geringen systemischen Nebenwirkungen kann sich die Symptomatik einer lokalen schweren Spastik verbessern, dessen Erfolg rund drei Monate anhält. Problematisch sind ein möglicher auftretender Wirkverlust (u. a. durch neutralisierende Antikörper gegen Botulinum-Toxin) und die Zulassungssituation mit Unklarheit der Kostenübernahme (Patejdl et al. 2014). *On-label* ist Botulinum-Toxin intramuskulär zur Therapie der neurogenen Detrusorhyperaktivität jedoch einsetzbar.

Die erste bundesweite multizentrische Studie (MOVE 1) zur Untersuchung der Krankheitslast der Spastik auf die Lebensqualität und zur Zufriedenheit mit vorhandenen Behandlungsoptionen aus der Sicht von Patienten und Ärzten zeigte, dass Patienten stark

unter der Spastik leiden und die verfügbaren Behandlungsoptionen als eher nicht zufriedenstellend einschätzen. Daher verabreicht sich rund ein Drittel der Patienten (36,5 %) zusätzlich eine antispastische Selbstmedikation. Über die Hälfte der behandelnden Ärzte (54,8 %) ist mit der medikamentösen Therapie unzufrieden, v. a. Nebenwirkungen und ungenügende Wirksamkeit werden als nachteilig beschrieben (Henze et al. 2013).

1.3.4. Intrathekale Therapie mit Triamcinolonacetat

Die erste Fallbeschreibung über intrathekale GKS-Behandlung mit Hydrocortison bei MS-Patienten wurde 1953 publiziert (Kamen & Erdmann 1953) und vor über 50 Jahren wurde die erste größere Studie mit 42 Patienten über intrathekales Methylprednisolon (MP) veröffentlicht (Boines 1961; Boines 1963). Eine Arbeit von 1964, die das Studienziel „klinische Verbesserung“ bei MS-Patienten durch die intrathekale Behandlung mit MP verfolgte, stellte eine Senkung der Spastik und Verbesserung des Ganges bei 70 % der Patienten fest (van Buskirk et al. 1964). Ähnliches beobachtete 1970 die Studie von Goldstein et al., bei der sich 79 % der Patienten klinisch verbesserten (Goldstein et al. 1970). Eine mögliche Veränderung des EDSS bei akuten Exazerbationen durch intrathekales MP ist erstmals 1973 in einer Studie überprüft worden, in der sich bei 17 % der Patienten eine EDSS-Verbesserung zeigte (Nelson et al. 1973). Hervorzuheben ist die erste und einzige doppelblinde und randomisierte kontrollierte Studie über TCA mit einem Evidenzgrad II (Rohrbach et al. 1988). Die Behandlung hatte – gemessen am spinalen Score – einen signifikant größeren Erfolg als die Vergleichsgruppe mit oraler Medikation. Heun et al. beobachteten später, dass sich der EDSS sowohl durch MP i.v. (5 x 100 mg tgl., dann ausschleichend über vier Wochen) als auch mit intrathekalem TCA (3 x 40 mg) signifikant verbesserte. Einen signifikanten Unterschied zwischen der MP- und TCA-Kohorte gab es nicht (Heun et al. 1992). Dieses Ergebnis zeigte ebenso eine frühere Studie, bei der der EDSS von 28 Patienten vor und nach intrathekaler MP-Gabe (40 mg alle vier Tage) im Vergleich zur oralen Prednison-Gruppe untersucht wurde. Die Autoren konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapeutika feststellen (Mazzarello et al. 1983).

Auf Grund fehlender kontrollierter Studien über die Wirksamkeit und der Annahme potentieller Nebenwirkungen – thorakal oder lumbal lokalisierte Arachnoiditis, aseptische Meningitis, subarachnoidale Blutungen, vorübergehende Urininkontinenz (van Buskirk et al. 1964) bei neurogener Blasenstörung (Goldstein et al. 1970; Nelson et al. 1973) und potentiellen Rückenmarksverletzung (Dougherty & Fraser 1978) – wurde die Forschung und Therapie mit intrathekalen GKS bei MS-Patienten zulassungsrelevant vernachlässigt. Die Wiederaufnahme der Behandlung und Forschung begann 2000 nach Veröffentlichung einer Studie zur postherpetischen Neuralgie, bei der die Patienten ohne besondere

Nebenwirkungen mit intrathekalem MP behandelt wurden (Kotani et al. 2000). In den Folgejahren wurde erstmals – neben dem positiven Effekt einer TCA-Behandlung auf den EDSS – die signifikante Verbesserung der maximalen Gehstrecke (Hellwig et al. 2004; Hoffmann et al. 2003) und T25FW (Hoffmann et al. 2006) bei MS-Patienten veröffentlicht. Neuere Studien bestätigten eine signifikante Verbesserung verschiedener Parameter wie EDSS und maximaler Gehstrecke nach einer intrathekalen Behandlung mit TCA (Kamin et al. 2015; Lukas et al. 2009; Müller et al. 2014). Weitere klinische Studien über einen Therapieeffekt während einer stationären Behandlung zeigten eine signifikante Verbesserung der EDSS und maximalen Gehstrecke nach drei Applikationen (Hoffmann et al. 2006; Müller et al. 2014). Limitierender Faktor bei der Betrachtung dieser Ergebnisse ist, dass die Daten nicht kontinuierlich, sondern punktuell zu bestimmten Zeiten erhoben wurden.

Die Therapie mit TCA etablierte sich zu Beginn ihrer Anwendung als immunmodulatorische Therapie. TCA ist ein Medikament aus der Gruppe der Glukokortikosteroide und liegt in kristalliner Form vor. Es hat eine entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung und wird heute via intrathekaler Applikation zur symptomatischen Off-label-Therapie bei MS, v. a. bei spastikbedingter Gangstörung und einem Korsettgefühl, empfohlen (Henze 2004). In praxi werden 40 mg TCA (1 ml) mit 9 ml steriler 0,9 % NaCl-Lösung gemischt und mittels Lumbalpunktion mit einer atraumatischen Nadel (Sprotte®) über 3 - 5 Minuten intrathekal appliziert, wodurch die Bluthirnschranke (BHS) umgangen und eine höhere Konzentration im Liquor cerebrospinalis erreicht wird. Auf Grund der kristallinen Struktur kommt es zu einer TCA-Depotbildung im Rückenmarkskanal, wodurch die verlängerte Wirkungsdauer resultiert. Eventuelle Nebenwirkungen der Therapie bestehen zum einen aus den potentiellen Risiken der Lumbalpunktion (Blutungen, Infektionen, Nervenverletzung, postpunktionelles Syndrom mit Kopfschmerzen, Tinnitus, Übelkeit und Erbrechen), zum anderen aus den Folgen des verabreichten Wirkstoffes (systemische Nebenwirkungen von GKS). Die typischen Nebenwirkungen einer systemisch hoch dosierten GKS-Dosis treten allerdings nicht auf (Abu-Mugheisib et al. 2011; Abu-Mugheisib et al. 2012), da unter anderem die Abnahme der endogenen Cortisol-Sekretion deutlich geringer ist als bei systemischer Anwendung. Zugelassene Indikationen werden über systemische und lokale Anwendungen behandelt (Tab. 6).

Tab. 6: Indikationen zur Therapie mit Triamcinolonacetat. TCA wird systemisch oder lokal appliziert.

	Applikationsform	Indikation
systemisch	intramuskulär	Allergische Rhinitis
	intraartikulär	Gicht, Arthrose, Arthritis
lokal	intrafokal	Bursitis, Tendinitis, Tendovaginitis
	subläsional	Hauterkrankungen (z. B. Psoriasis, LE, Alopecia areata, Keloide)

TCA = Triamcinolonacetat; LE = Lupus erythematodes.

1.4. Erfassung der körperlichen Aktivität

Zur Entwicklung und Evaluierung individueller spastischer Therapiestrategien ist es notwendig, neue kontinuierliche Messmethoden zu entwickeln und auf ihre Praktikabilität zu überprüfen. Mit hohem personellem Aufwand wäre es möglich, die betroffenen Muskelpartien und die Komplexität des spastisch-paretischen Syndroms (u.a. Tonuserhöhung, Schmerzen, Provozierbarkeit) zu erfassen. Für den klinischen Alltag ist solch ein Messsystem bisher ungeeignet (Patejdl et al. 2014). Eine einfachere Methode zur Erfassung der spastischen Parese ist die Messung der körperlichen Aktivität, die von der Ausprägung der spastisch-paretischen Symptome beeinflusst werden kann.

1.4.1. Körperliche Aktivität, Aktivitäten des täglichen Lebens

Körperliche Aktivität (KA) ist definiert als jede körperliche Bewegung, die durch eigene Muskelarbeit entsteht und dabei Energie verbraucht (Caspersen 1985). Es ist ein veränderbares Verhalten – eine Frage des Lebensstils – und tritt in jeder Umgebung auf. Sie kann nach unterschiedlichen Dimensionen wie Art, Dauer, Häufigkeit und Intensität klassifiziert werden und wird nach Typ oder Zweck (Beruf, Freizeit, Häuslichkeit, Sport) zugeordnet (van Poppel et al. 2010). Körperliche Aktivität tritt nicht nur bei körperlichen Übungen, sondern während vielen Aufgaben im täglichen Leben auf. Als Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) sind im Gesundheitswesen die Aktivitäten gemeint, die als wiederkehrende Aktivitäten zur Erfüllung der menschlichen Grundbedürfnisse dienen. Dazu werden vor allem die Fortbewegung inner- und außerhalb der Wohnung, der Transfer, die Körperpflege, das An- und Auskleiden und die Nahrungsaufnahme gezählt. Die Kommunikation mit der Umwelt, Freizeitaktivitäten, eigenständige Haushaltsführung und die Berufsausübung sind Bereiche, die die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität zusätzlich beeinflussen (Zauner-Dungl 2001). Die Quantifizierung körperlicher

Aktivität findet je nach Fragestellung und Messinstrument durch unterschiedliche Größen wie Energieverbrauch, Zeit pro Aktivität, Schrittzahl oder Aktivitätskategorien statt (Lamonte & Ainsworth 2001).

1.4.2. Messmethoden

Zur Untersuchung der körperlichen Aktivität stehen verschiedene objektive und subjektive Messmethoden zur Verfügung. Diese werden für alle Zielgruppen in drei Klassen unterteilt (Abb. 6).

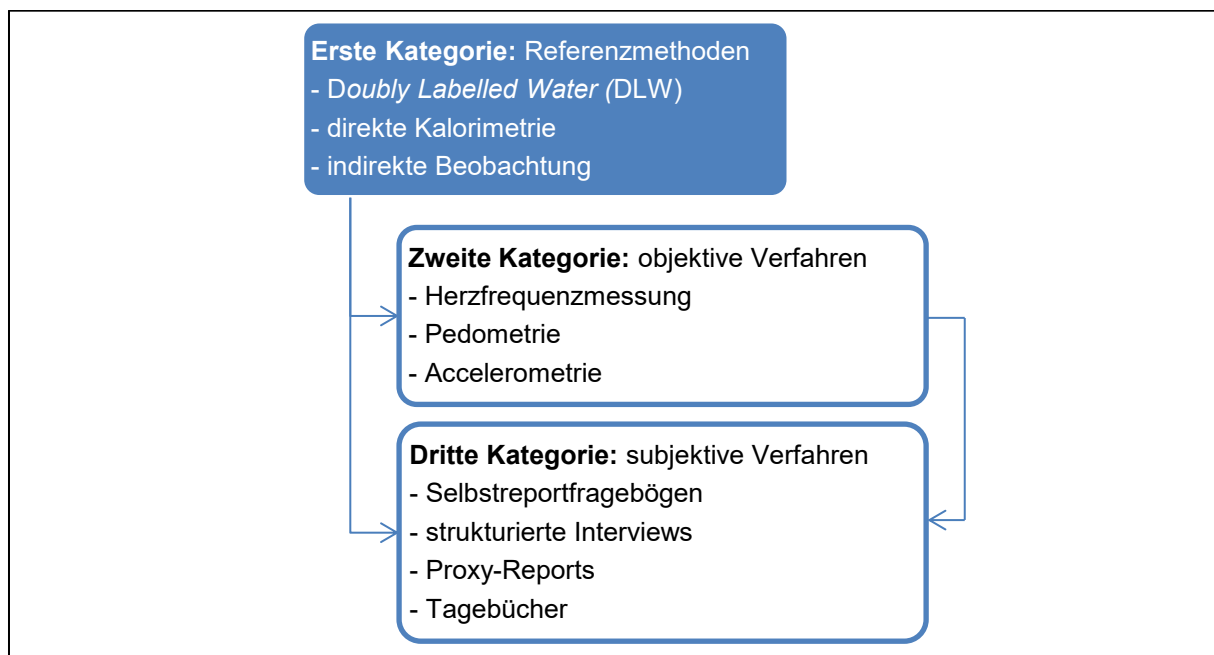


Abb. 6: Messmethoden zur Erhebung der körperlichen Aktivität. Eingeteilt nach absteigender Validität in Kategorien. Die Referenzmethoden validieren die Daten der zweiten und dritten Kategorie. Die objektiven Verfahren validieren die Daten der dritten Kategorie. (Modifiziert nach Beneke & Leithäuser 2008)

Instrumente der Referenzmethoden (Kategorie 1) sind die Messmethoden mit der höchsten Reliabilität und Validität, gegen die alle anderen Messverfahren validiert werden (Vanhees et al. 2005). Es sind aufwendige, kosten- und personalintensive Verfahren und sind für Langzeitstudien ab 10 bis 14 Tagen geeignet (Andre & Wolf 2007). Das genaueste Instrument zur Messung des Energieverbrauchs ist die *Doubly Labelled Water* (DLW) - Methode (Lifson et al. 1955; Lifson et al. 1975; Müller et al. 2010). Bei der DLW und der Kalorimetrie wird die körperliche Aktivität über den Energieverbrauch geschätzt. Die direkte Beobachtung wird mittels Beobachter oder retrospektiv durch Videoüberwachung realisiert (Beneke & Leithäuser 2008).

Bei der Herzfrequenzbestimmung der objektiven Verfahren (Kategorie 2) kann der ungefähre Energieverbrauch bestimmt werden, da in einem bestimmten Intensitätsbereich ein linearer

Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme besteht (Beneke & Leithäuser 2008; Li et al. 1993).

Ein Pedometer definiert die körperliche Aktivität über die Schrittzahl, welche durch verschiedene Techniken (Pendelarm-/Magnettechnologie, Piezokristall) erhoben wird. Körperpositionen im Raum und Schrittzahl lassen sich mit der Herzfrequenzbestimmung und dem Pedometer nicht bestimmen.

Die Accelerometrie (Messung der Beschleunigung) steht seit einigen Jahren bei Studien zur Bewegungsaktivität im Vordergrund und ist international als objektives Verfahren anerkannt. Die in Studien häufig verwendeten Modelle (Gabrys et al. 2014) sind Actical™ (Phillips), activPAL™ (PAL Technologies), DynaPort™ (McRoberts), GT3X+™ (ActiGraph), Move II™ (Movisens), RT3™ (*Stayhealthy*) und *StepWatch Activity Monitor* SAM™ (Orthocare Innovations). Mit dieser Methode werden die Schrittfrequenz, Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität aufgezeichnet, indem ein Beschleunigungssensor die Aktionen pro Zeiteinheit in verschiedenen Ebenen misst. Beschleunigungen werden dabei in der vertikalen (uniaxial), vertikalen und horizontalen (biaxial) oder zusätzlich in der mediolateralen (triaxial) Ebene gemessen (Berlin et al. 2006; Vanhees et al. 2005), wobei die Übereinstimmung zwischen ein- und dreiachsiger Accelerometer hoch ist (Mâsse et al. 1999). Kombiniert man die Signale mehrerer Beschleunigungssensoren, nennt man dies ADL-Monitor (Aktivitäten des täglichen Lebens). Dadurch lassen sich Körperhaltungen, -positionen und -bewegungen bestimmen, wodurch liegende bzw. sitzende Aktivitäten von stehenden und gehenden unterschieden werden können (Müller et al. 2010). Über komplexe Algorithmen werden die Rohdaten anschließend in sinnvolle Einheiten (z. B. Schrittzahl, Lagewechsel) umgewandelt. Die Auswahl des Modells hängt primär von der Fragestellung ab, Hinweise für die Überlegenheit eines bestimmten Accelerometer liegen nicht vor (Gabrys et al. 2014).

Subjektive Verfahren (Kategorie 3) sind mit relativ geringem finanziellem Aufwand und einfacher Handhabbarkeit vor allem für sehr große Stichproben geeignet (Vanhees et al. 2005). Sie werden durch subjektive Empfindungen, sozialer Erwünschtheit und *Recall Bias* gestört und liefern keine detaillierten Informationen zur körperlichen Aktivität (Haskell 2012; Motl et al. 2005a; van Poppel et al. 2010). Sie unterliegen häufig dem Bodeneffekt, da die Tests nicht sensitiv genug sind, um niedrige Intensitäten unterschiedlicher Qualität zu unterscheiden (Prince et al. 2008). Der Selbstreportfragebogen stellt die Wiedergabe des eigenen Verhaltens dar. In strukturierten Interviews wird dies persönlich oder am Telefon erhoben. Von Proxy-Reports spricht man, wenn Informationen der körperlichen Aktivität über dritte Personen (z. B. Eltern, Bekannte, Betreuer) zum Untersucher gelangen.

Die Verfahren der ersten Kategorie haben eine hohe Validität. Bei geringerer Validität der Kategorien zwei und drei steigt aber die Anwendbarkeit im klinischen Alltag (Abb. 7).

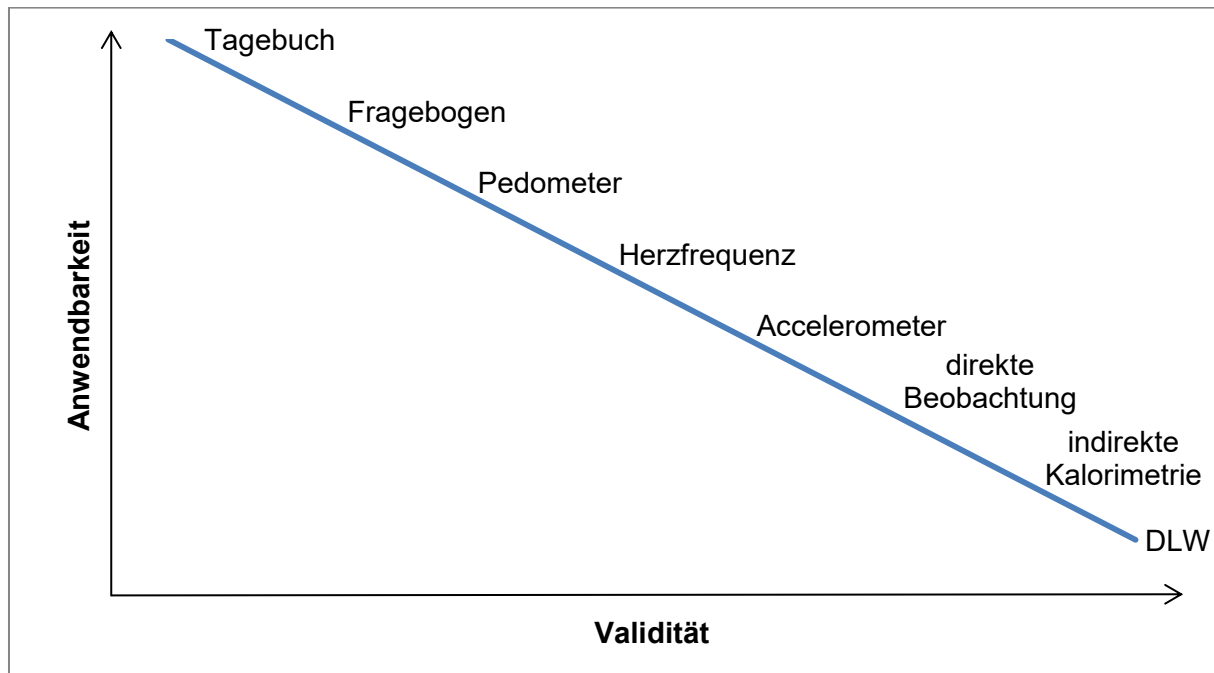


Abb. 7: Anwendbarkeit und Validität der Messmethoden von körperlicher Aktivität. Je höher die Validität der Messmethode ist, desto geringer ist ihre Anwendbarkeit in praxi. (Modifiziert nach Müller et al. 2010)

DLW = *Doubly Labelled Water*

Messung mittels ActivPAL™

ActivPAL™ (PAL Technologies Ltd, Glasgow, UK) ist ein Bewegungssensor, der die körperliche Aktivität erfasst und die Bewegung untersuchter Patienten in Perioden des Gehens, Stehens und Sitzens/Liegens unterteilt. Zusätzlich wird die Anzahl der Lagewechsel, Schritte und die Kadenz erhoben (Abb. 8). Es besteht die Möglichkeit, die erhobenen Bewegungsdaten pro Stunde, Tag, Woche oder der gesamten Beobachtungsdauer darzustellen. Die Zusammenfassung pro Tag liefert eine Auflistung des kompletten kalendarischen Tages oder einer 24-Stunden-Periode. Der Energieverbrauch wird als metabolisches Äquivalent (MET) angegeben und berechnet sich aus vorher definierten Standardwerten (Sitzens/Liegen = 1,25 MET; Stehen = 1,4 MET; Gehen = 4 MET bei einer Kadenz von 120) und einer Formel (PAL Technologies 2008). Durch Multiplikation des MET-Standardwertes der jeweiligen Aktivität mit dem Zeitraum der Aktivität berechnet sich das MET. Für Kadenzen von weniger oder mehr als 120 Schritten die Minute wird folgende Formel genutzt: $MET \cdot h = (1,4 \times d) + (4 - 1,4) \times (c / 120) \times d$ (d = Aktivitätsdauer, c = Kadenz). Das MET beschreibt den Stoffwechselumsatz eines Menschen in Ruhe (1 MET) im Verhältnis zu seinem Körpergewicht. 1 MET entspricht dem Umsatz von 3,5 ml O₂ pro

Minute und Kg Körpergewicht bei Männern und 3,15 ml O₂ pro Minute und Kg Körpergewicht bei Frauen (Ainsworth et al. 2000).

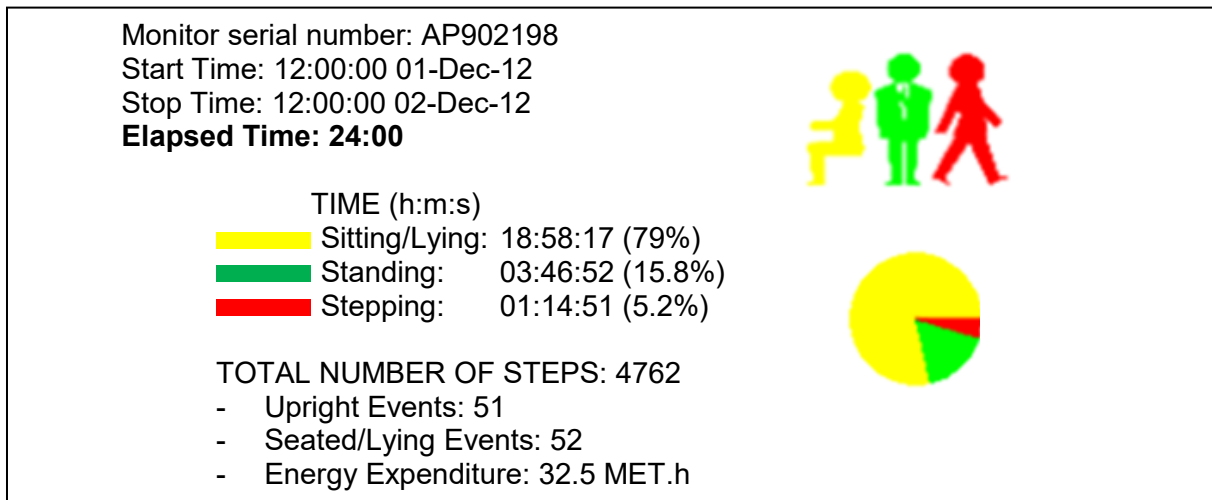


Abb. 8: Das aufgezeichnete Aktivitätsprofil von activPAL™ in 24 Stunden. Hier am Beispiel eines kalendarischen Tages. Die Software listet die Zeit der unterschiedlichen Aktivitäten auf und gibt ihren relativen Anteil an. Zusätzlich werden die Anzahl der Schritte und Lagewechsel sowie der Energieverbrauch angegeben.

Gelb = Sitzen/Liegen; Grün = Stehen; Rot = Gehen; h = Stunde; m = Minute; s = Sekunde; MET.h = Energieaufwand; MET = Metabolisches Äquivalent.

Zu einer validen und reliablen Datenerhebung reicht ein einzelner activPAL™-Sensor aus (Grant et al. 2006). Zahlreiche Studien an gesunden (Ryan et al. 2006; Grant et al. 2006; Kanoun 2009; Godfrey et al. 2007; Dahlgren et al. 2010) und kranken bzw. betagten (Grant et al. 2008; Lamont et al. 2012; Taraldsen et al. 2011) Probanden überprüften die Validität und Reliabilität von activPAL™. Die erste größere Studie zur Schrittzahl und Kadenz bei gesunden Probanden bewertete den Sensor als valide und reliabel (Ryan et al. 2006). Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Untersuchung zur Schrittzahl und Kadenz an älteren Probanden im Alter von 65 bis 87 Jahren (Grant et al. 2008). Die Anzahl der Lagewechsel und die zeitlichen Verhältnisse zwischen Gehen, Stehen und Sitzen/Liegen korrelieren bei gesunden Probanden unter kontrollierten Bedingungen gut bis sehr gut mit dem Ergebnis der direkten Videobeobachtung (Grant et al. 2006).

Bisher wird zur Diagnostik der Bewegungsaktivität von Patienten mit MS bzw. spastisch-paretischen Bewegungsstörungen regelmäßig nur der Gang (Gangbild, Gehstrecke und -zeit) eines Patienten und der EDSS beurteilt. Es gibt keine anerkannte Methode, die Bewegungsaktivität objektiv und kontinuierlich zu erheben. Das Fehlen einer anerkannten Goldstandard-Methode sowie die Auswirkungen der Krankheit und Behandlung auf die Beweglichkeit haben zur Entstehung einer Vielzahl von funktionellen Tests geführt. Studien zur Therapieevaluierung bei spastisch-paretischen Patienten weisen nicht zuletzt deshalb einen geringen Evidenzgrad auf, weil die Ergebniserhebung mit etablierten

Untersuchungsparametern (z. B. EDSS, maximale Gehstrecke oder T25FT) einer starken Variabilität sowohl innerhalb eines Tages als auch von Tag zu Tag unterliegen und nur ein Kurzzeitfenster im Verlauf bewertet wird.

Für die klinische Anwendung wird ein Verfahren gesucht, mit dem eine praktikable und objektive Datenerhebung unter ambulanten und stationären Bedingungen möglich ist. Zur Eliminierung von wochentags-assoziierten Schwankungen der Aktivität ist eine kontinuierliche Langzeit-Messung dringend nötig. Etablierte Untersuchungsmethoden basieren auf der zeitlichen Limitierung des behandelnden Arztes, subjektiven Testmethoden und der Tagesform der Patienten. Durch ein Messverfahren mit einer kontinuierlichen Erfassung von Parametern der Bewegungsaktivität (Gehen, Stehen, Sitzen/Liegen, Anzahl der Schritte und Lagewechsel) über einen längeren Zeitraum lassen sich objektive Erkenntnisse gewinnen, die Auswirkungen auf das Therapiemonitoring und -optimierung bei vielfältigen neuromuskulären Störungen haben.

2. Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, ein Studiendesign zu entwickeln, mit dem die Bewegungsaktivität von spastisch-paretischen Patienten durch ein objektives Messinstrumentarium unter klinischen Bedingungen – in der Therapieevaluierung – erhoben werden kann. Darüber hinaus soll ein Studiendesign entwickelt werden, mit dem über eine Langzeitmessung ein kontinuierliches Bewegungsprofil erstellt und dadurch der Therapieeinfluss auf die Bewegungsaktivität evaluiert werden kann. Eine kontinuierliche Langzeit-Aufzeichnung der Bewegungsaktivität durch ein objektives Messinstrumentarium soll dabei sowohl unter stationären (Studienmodell 1) als auch unter ambulanten und stationären Bedingungen in der Häuslichkeit (Studienmodell 2) stattfinden.

Die Untersuchung findet exemplarisch an einem Kollektiv von MS-Patienten statt, die an einer spastisch-paretischen Symptomatik leiden und regelmäßig mit TCA behandelt werden.

Im Rahmen der Untersuchung sollen nachfolgende Fragestellungen beantwortet werden.

Studienmodell 1

- Wie gestaltet sich das Langzeit-Bewegungsprofil – operationalisiert mittels Bewegungssensor – von MS-Patienten mit spastisch-paretischen Symptomen in Abhängigkeit der Wochentage?
- Wie korreliert das Langzeit-Bewegungsprofil mit etablierten klinisch-neurologischen Messinstrumenten (z. B. EDSS, PASAT-3' und T25FW) und Selbstfrageinstrumenten (z. B. NRS)?
- Ist eine Evaluierung des Therapieeinflusses von TCA bei o.g. Patienten mittels Langzeit-Bewegungsprofil unter stationären Bedingungen möglich?

Studienmodell 2

- Wie verhält sich der Vergleich zwischen den Langzeit-Bewegungsprofilen von o.g. Patienten unter häuslichen und stationären Bedingungen?
- Wie verhält sich das wochentagsabhängige Langzeit-Bewegungsprofil bei o.g. Patienten in der Häuslichkeit?

Prüfung der klinischen Praktikabilität des entwickelten Studiendesigns

- Ist eine Evaluierung des Therapieeinflusses von i. t. TCA bei o.g. Patienten durch einen Vergleich zwischen den kontinuierlichen Langzeit-Bewegungsprofilen aus der prä- und posttherapeutischen Phase möglich?

3. Patienten, Materialien und Methoden

3.1 Screening

Für die vorliegende Untersuchung wurden MS-Patienten gesucht, die an spastisch-paretischen Symptomen leiden und routinemäßig mit einer intrathekalen TCA-Therapie behandelt werden. Ein- und Ausschlusskriterien definieren das Patientenkollektiv (Tab. 7). Das Patienten-Screening wurde an der Universitätsklinik und Poliklinik Rostock und der Klinik für Neurologie des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau durchgeführt.

Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Gesicherte MS (nach McDonald-Kriterien) • Intrathekale Therapie mit TCA • EDSS < 7,0 (erhaltene Gehfähigkeit) • Klinisch stabile MS in den letzten vier Monate und während der Studie • Spastische Paresen eines Beines oder beider Beine • Einverständnis der Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • EDSS ≥ 7,0 (keine Gehfähigkeit) • Schubereignis in den letzten vier Monate oder während der Studie • Gangunterstützende Systeme oder Behandlung mit anderen GKS während der Studie • Veränderung der immunmodulatorischen oder Spastik-reduzierenden Therapie während der Studie • Entwicklung bewegungsrelevanter Komorbidität • Kein Einverständnis der Patienten

MS = Multiple Sklerose; TCA = Triamcinolonacetat; EDSS = Expanded Disability Status Scale; GKS = Glukokortikosteroide.

3.2 Patientenkollektiv

In der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock wurden zu Studienbeginn zehn MS-Patienten mit TCA behandelt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten fünf geeignete Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Bei einem Patienten (#4) konnte im Studienmodell 2 nur die prästationäre und stationäre Phase untersucht werden, da er sich zwischen der stationären und poststationären Phase eine Oberschenkelfraktur zuzog. Um die Praktikabilität zur Erfassung des Langzeit-Bewegungsprofils außerhalb der universitätsklinischen Umgebung zu testen, wurden zwei Patienten (#5 und #6) aus der Klinik für Neurologie des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau in die vorliegende Untersuchung mit aufgenommen, wobei #5 nur an dem Studienmodell 2 teilnahm.

Insgesamt nahmen sechs Patienten (3 Männer, 3 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 54,2 (SD 11,7) Jahren, einer mittleren Krankheitsdauer von 11,8 (SD 8,4) Jahren und einer TCA-Therapie seit 51,8 (SD 37,1) Monaten, in der sie durchschnittlich 14,7 (SD 10,9) Zyklen erhalten haben, an der Studie teil. Der mittlere EDSS betrug am stationären Aufnahmetag im ersten Studienmodell 5,6 (SD 0,8) (Tab. 8).

Tab. 8: Übersicht der Patienten. Die Reihenfolge richtet sich nach dem Beginn der Studienteilnahme. Patienten #1 - 4 werden am Universitätsklinikum Rostock behandelt, #5 und 6 in Halle. Der EDSS bezieht sich auf den Wert am ersten stationären Tag.

Patient	Geschlecht	Alter	Diagnose	KHD (Jahre)	EDSS	Therapiebeginn	Therapiezyklen (n)
1	m	58	RR-MS	3	6,0	Okt 2010	7
2	w	50	SP-MS	14	5,5	Apr 2007	20
3	m	41	PP-MS	11	4,0	Jun 2005	20
4	m	66	PP-MS	6	6,0	Feb 2010	10
5	w	68	PP-MS	27	6,0	Mai 2013	3
6	w	42	SP-MS	10	6,0	Mär 2005	32

ED = Erstdiagnose; EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; m = männlich; w = weiblich; RR-MS = schubförmig-remittierende MS; SP-MS = sekundär-progressive MS; PP-MS = primär-progrediente MS; n = Anzahl; KHD = Krankheitsdauer.

Im Verlauf der Erkrankung der einzelnen Patienten wurden verschiedene Therapieformen angesetzt. Neben der symptomatischen TCA-Therapie erhielten die Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung Schub- und/oder immunmodulatorische Therapien (Tab. 9).

Tab. 9: Übersicht über stattgefundenene und aktuelle Therapien der Patienten.

Patient	Schubtherapie (Jahr)	Immunmodulatorische Therapie (Jahr)	Symptomatische Therapie (Jahr)
1	<ul style="list-style-type: none"> • MP-BT i.v. (2009) • Plasmapherese (2009) 	<ul style="list-style-type: none"> • Glatirameracetat (seit 2009) 	<ul style="list-style-type: none"> • TCA (seit 2010) • Krankengymnastik • Baclofen
2	<ul style="list-style-type: none"> • 7 x MP-BT i.v. (1999 - 2010) 	<ul style="list-style-type: none"> • INF-β 1a (01/ - 08/2000) • MTX 20 Zyklen (2000 - 2005) 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 x Rehabilitation (2003 - 2010) • TCA (seit 2007) • Fampridin (seit 2012) • Baclofen (2005 - 2008)
3	<ul style="list-style-type: none"> • 2 x MP-BT i.v. (2005) 	<ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (2002 - 2005) 	<ul style="list-style-type: none"> • TCA (seit 2005) • Tolperison (seit 2008) • Fampridin (seit 2012)
4	<ul style="list-style-type: none"> • 5 x MP-BT i.v. (2007 - 2009) 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • TCA (seit 2010) • Tolperison (bis 2011) • Fampridin (seit 2011)
5	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • TCA (seit 2013)
6	<ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<ul style="list-style-type: none"> • INF-β 1a (2003 - 2007) • MTX (2007 - 2013) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baclofen (seit 2005) • Botulinum-Toxin lokal (seit 2004) • TCA (seit 2005)

MP-BT i.v. = Methylprednisolon-Bolustherapie intravenös; INF = Interferon; MTX = Mitoxantron; TCA = Triamcinolonacetat.

Der Antrag der Studie mit dem Titel „Analyse der Bewegungsaktivität von Patienten mit spastischer Parese der unteren Extremität“ ist bei der Ethikkommission gestellt worden. Es erfolgte eine positive Stellungnahme der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock (A 2012-0096).

3.3 Studiendesign

Das Untersuchungskonzept (Abb. 9) sieht vor, das Bewegungsprofil (Gehen, Stehen, Sitzen/Liegen, Anzahl der Schritte und Lagewechsel) der Patienten in einer kontinuierlichen Langzeitmessung stationär zu untersuchen (Studienmodell 1). Im Studienmodell 1 wird das Bewegungsprofil im Verlaufe des gesamten Aufenthaltes, die etablierten Untersuchungsmethoden und Fragebögen am Aufnahme- und Entlassungstag erhoben (Tab. 10). Als Dauer des Beobachtungszeitraumes mit activPAL™ sind anhand des kleinsten gemeinsamen Nenners im ersten Studienmodell fünf Tage gewählt worden.

Nach Analyse der Ergebnisse wird das Studienmodell 1 optimiert und die Bewegungsaktivität zusätzlich kontinuierlich in zwei weiteren Zeiträumen (prä- und poststationär) von jeweils sieben Tagen in der Häuslichkeit untersucht (Studienmodell 2). Die poststationäre Phase beginnt sieben Tage nach dem stationären Aufenthalt.

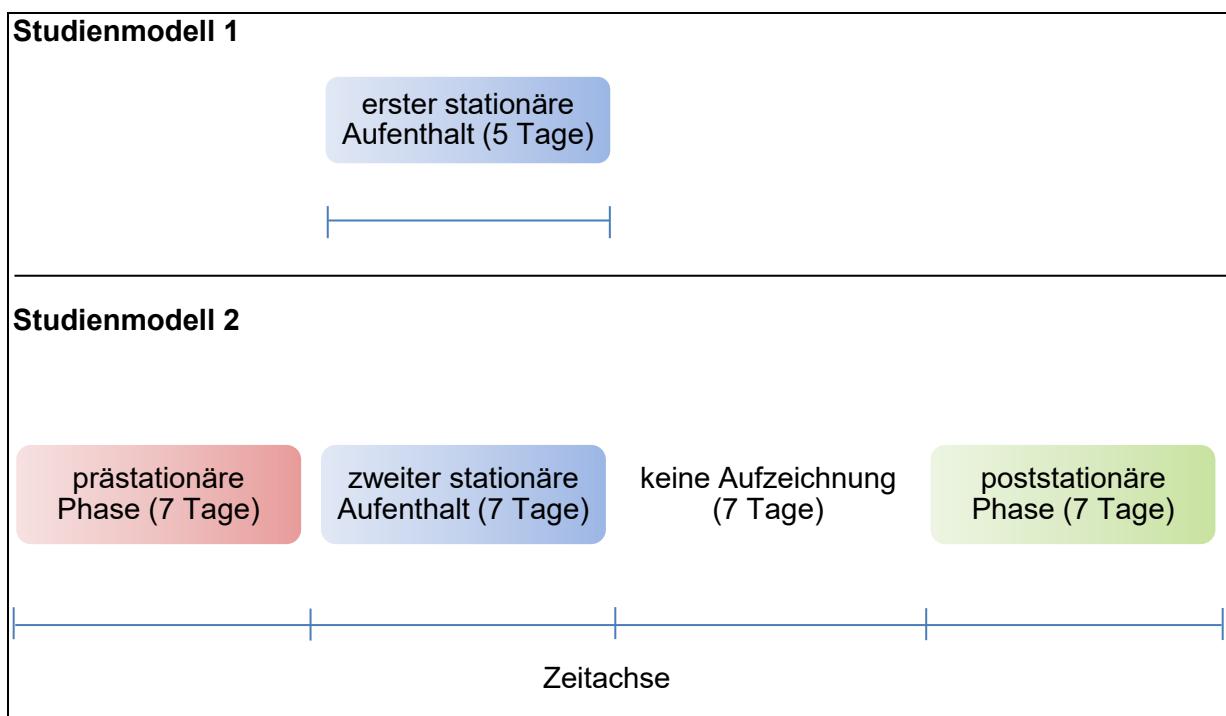


Abb. 9: Studiendesign. Im Studienmodell 1 tragen die Patienten fünf Tage lang kontinuierlich den Sensor auf der neurologischen Station. Im Studienmodell 2 werden die Patienten jeweils sieben Tage prästationär, stationär und poststationär untersucht. Zwischen der stationären und der poststationären Phase wurde eine Untersuchungspause von sieben Tagen festgelegt.

3. Patienten, Materialien und Methoden

Tab. 10: Zeitpunkte der erhobenen Untersuchungsparameter. Übersicht über die verschiedenen Parameter und Zeitpunkte der Erhebung. Das Bewegungsprofil besteht aus den von activPAL™ erhobenen und ausgewerteten Daten (Anteil Gehen, Stehen, Sitzen/Liegen, Schrittzahl, Lagewechsel). *Die etablierten Untersuchungsmethoden bestehen aus dem EDSS, MAS, PASAT-3', FST, 9-HPT, T25FW, WD und BHV. Sie werden zusammen mit der NRS am Aufnahme- und Entlassungstag erhoben. Die Patientenfragebögen werden zusätzlich zu in den prä- und poststationären Phasen ausgefüllt.

Untersuchungsphase	Untersuchungstag	Bewegungsprofil	Fragebogen (NRS)		Etablierte Untersuchungsmethoden*
			Patient	Physiotherapie	
Modell 1 stationäre Therapiephase	1	√	√	√	√
	2 - 4	√			
	5	√	√	√	√
Modell 2 prästationäre Phase stationäre Therapiephase poststationäre Therapiephase	1	√	√		
	2 - 6	√			
	7	√			
	1	√	√	√	√
	2 - 6	√			
	7	√	√	√	√
	1	√	√		
	2 - 6	√			
	7	√	√	√	

√ = durchgeführt; EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; MAS = modifizierte Ashworth-Skala; T25FW = *Timed 25-Foot Walk*; WD = maximale Gehstrecke; 9-HPT = *9-Hole Peg Test*; PASAT-3' = *Paced Auditory Serial Addition Test 3'*; FST = *Faces-Symbol-Test*; BHV = Beinhalteversuch; NRS = *Numeric Rating-Scale*.

Die Messung der körperlichen Aktivität findet mit dem objektiven Bewegungssensor activPAL™ statt. Die Patienten tragen den Sensor für die gesamte Dauer der prä-, poststationären und stationären Therapiephase und legen ihn nur zu MRT-Untersuchungen und Situationen, in denen der Sensor mit Wasser in Kontakt kommen würde, ab. Diese Ereignisse werden von den Patienten in einem Protokoll festgehalten und bei der Auswertung berücksichtigt. Dazu wird jeder Patient in den Umgang mit dem Sensor eingewiesen.

Die erhobenen Daten enthalten Informationen zur Höhe des prozentualen Anteils von Gehen, Stehen und Sitzen bzw. Liegen, Schrittzahl und Lagewechsel und werden zusammengefasst als Bewegungsprofil bezeichnet.

Die etablierten Untersuchungsparameter der MS sind die MS-Scores (EDSS, MSFC) und symptomorientierten Untersuchungen. Sie dienen als Vergleichsparameter zum objektiven Bewegungsprofil. Die symptomorientierten Untersuchungen unterteilen sich in neuropsychologische (PASAT-3', FST), feinmotorische (9-HPT) und grobmotorische (T25FW, maximale Gehstrecke, BHV) Tests und Untersuchungen zur Operationalisierung der Spastik (MAS). Sie dienen zusätzlich zum objektiv erhobenen Bewegungsprofil der Beurteilung des Behinderungsgrades und des Therapieerfolges. Die Parameter werden jeweils am stationären Aufnahme- und Entlassungstag vom selben Untersucher erhoben.

Mittels EDSS wird der Grad der klinischen Behinderung auf einer Skala von 0 bis 10 bestimmt. Der Untersucher teilt acht Funktionssysteme (Pyramidenbahn, Zerebellum, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Visus, zerebrale Funktionen, andere Funktionen) in Grade ein und klassifiziert diese zusätzlich mit der Bewertung der Gehfähigkeit (Kurtzke 1983). Die Dokumentation findet mit Hilfe eines Formblattes statt.

Der Grad der Spastik in den Beinen wird mit Hilfe der MAS getrennt am linken und am rechten Bein erhoben. Der Untersucher überprüft die Spastik immer unter gleichen Untersuchungsbedingungen. Hierzu wird durch eine passive Bewegung der geschwindigkeitsabhängige Widerstand der Muskulatur überprüft und die Spastizität mittels fünfstufiger Ordinalskala eingeteilt. Die aktuelle Einteilung lautet: 0 = Normal; 1 = leichter Widerstand in eine Richtung (Flexion oder Extension) am Ende oder Anfang; 1+ = leichter Widerstand über <50% vom *Range of Motion* (ROM); 2 = deutlicher Widerstand über >50% vom ROM; volle ROM möglich; 3 = starker Widerstand; passive ROM erschwert; 4 = ROM ist teilweise eingeschränkt. Das Ergebnis dient als Verlaufsparemeter (Ashworth 1964; Bohannon & Smith 1987).

Durch den PASAT-3' wird die kognitive Fähigkeit (Screeningverfahren) überprüft. Beim Test wird in ruhiger Atmosphäre alle 3 Sekunden ein neuer Summand genannt, die der Patient auf den vorher genannten Summanden addieren muss. Die Anzahl der korrekten Summen (insgesamt 60) entspricht dem Testergebnis. Vor Beginn wird ein Trainings-

Beispiel gerechnet. Der Untersucher spielt die Rechenaufgaben von CD ab, während die Ergebnisse auf einem vorgefertigten Untersuchungsbogen notiert werden (Gronwall 1977; Rao et al. 1989).

Der FST dient ebenfalls zur Überprüfung (Screeningverfahren) der kognitiven Fähigkeiten. Nach einer Überprüfung der Handfunktion, des Visus und der Objekterkennung mit Hilfe des FST-Vortestes wird der eigentliche Test durchgeführt. Dazu werden dem Patienten neun Gesichter gezeigt. Jedem Gesicht ist ein Symbol zugeordnet. Beim Test muss der Patient 67 Bildern mit Gesichtern nacheinander das jeweilig richtige Symbol zuordnen. Die benötigte Zeit wird gestoppt, wobei die maximale Testdauer bei 300 Sekunden liegt. Das Testergebnis wird durch die mittlere Zeit in Sekunden pro richtiger Zuordnung ($= \text{Gesamt-Zeit} / \text{Anzahl richtiger Zuordnungen während Gesamt-Zeit}$) ausgedrückt. Die Testergebnisse werden abschließend unterteilt in „kognitiv unauffällig“ ($< 3,0$ Sekunden pro richtige Zuordnung) und „kognitive Beeinträchtigung wahrscheinlich“ ($\geq 3,0$ Sekunden pro richtige Zuordnung). Zusätzlich wird die mittlere Zeit pro richtige Zuordnung nach 90 Sekunden errechnet ($= 90 \text{ Sekunden} / \text{Anzahl richtiger Zuordnungen nach 90 Sekunden}$). Die 90 Sekunden-Werte sollten den Gesamt-Werten entsprechen. Sind sie deutlich höher bzw. niedriger, spricht dies für Anfangs-Schwierigkeiten bzw. eine Ermüdung im Test (Scherer et al. 2007).

Der 9-HPT dient zur Überprüfung der Feinmotorik der Hände. Er findet in ruhiger Atmosphäre statt. Beim Test wird zuerst die benötigte Zeit der dominanten, anschließend die der nicht-dominanten Hand jeweils in zwei Durchgängen gestoppt. Die Gegenstände werden auf einem festen Tisch direkt vor dem Patienten platziert, so dass die Stäbchen vor der Hand liegen, die getestet wird. Das leere Stäbchenfeld liegt vor der Hand, die aktuell nicht überprüft wird. Für einen festen Halt wird die Vorrichtung auf eine rutschfeste Gummimatte gesetzt. Anschließend wird der Patient angewiesen, die Stäbchen in jedem Durchgang so schnell wie möglich und mit einer Hand in die vorgesehenen Löcher zu stecken und ohne Pause alle Stäbchen in den vorgesehenen Behälter zurück zu legen. Sollte ein Stäbchen auf den Boden fallen, setzt der Patient die Aufgabe fort, während der Untersucher das Stäbchen zurücklegt. Die Zeit wird gestartet, sobald das erste Stäbchen berührt wird. Das Ergebnis entspricht dem Mittelwert der benötigten Zeit beider Durchgänge pro Seite (Goodkin et al. 1988).

Der T25FW wird zur Überprüfung der Gehfähigkeit des Patienten verwendet. Die Patienten werden instruiert, aus dem Stand eine markierte Distanz von 25 Metern so schnell wie möglich zu gehen. Beim Absolvieren der ebenen Strecke dürfen weder Hindernisse noch Wendepunkte den Patienten behindern. Direkt im Anschluss wird der Test wiederholt. Bei der Untersuchung sollte der Patient gegebenenfalls die passende Gehhilfe nutzen. Das Ergebnis entspricht dem Mittelwert der beiden gestoppten Zeiten.

Die maximale Gehstrecke charakterisiert ebenfalls die Gehfähigkeit des Patienten. Sie beschreibt die am weitesten zurückgelegte Distanz, die ohne oder mit (ein bis zwei) Hilfsmitteln absolviert wird. Der Test wird unter standardisierten Bedingungen auf dem Stationsflur durchgeführt, wobei die Patienten alle 40 Meter wenden. Die maximale Distanz bei der Untersuchung der Gehstrecke ist mit 512 m festgelegt. Zusätzlich zu der individuell ermittelten Gehstrecke wird die benötigte Zeit dokumentiert.

Der Beinhalteversuch überprüft die Leistungsfähigkeit bzw. mögliche Paresen des Patienten im Bereich der unteren Extremitäten. Der Test wird in ruhiger Atmosphäre im Patientenbett durchgeführt. Hierbei wird der Patient aufgefordert, in Rückenlage ein Bein im gestreckten Zustand anzuheben und diese Position zu halten. Das Ergebnis wird in vier Stufen unterteilt: Der Patient ist nicht in der Lage, das Bein anzuheben („nicht möglich“, 3), das Bein sinkt direkt ab („Absinken“, 2), der Patient verspürt eine „Schweregefühl“ im Bein (1) oder die Position kann ohne Probleme einige Sekunden gehalten werden („Unauffällig“, 0).

Zur Evaluierung des Krankheitsverlaufes und Therapieeffektes über die subjektive Einschätzung werden zu verschiedenen Zeitpunkten zwei unterschiedliche Fragebögen ausgefüllt, jeweils einer von dem Patienten und einer von dem betreuenden Physiotherapeuten (s. Anhang). Die Patienten und Physiotherapeuten werden aufgefordert, jede Frage anhand einer *Numeric Rating-Scale* (NRS) von 0 bis 10 zu bewerten. Bei den Fragen zur Symptomatik (Frage A bis D) steht eine NRS von 0 für die „stärkste/schlimmste“ und 10 für die „schwächste/nicht vorhandene“ Ausprägung der Symptomatik. Bei der Frage zur Stärke der Schmerzen (Frage E beim Patienten-Fragebogen) steht eine NRS von 0 für „keine Schmerzen“ und 10 für „schlimmste Schmerzen“. Bei den Fragen zum TCA-Nutzen und der Lebensqualität bedeutet eine NRS von 0 „kein Nutzen“ bzw. „sehr schlecht“ und 10 „größter Nutzen“ bzw. „sehr gut“. Die Patienten füllen den Fragebogen sieben Tage vor der stationären Aufnahme, am Aufnahme- sowie Entlassungstag, am siebenten und am vierzehnten Tag nach der stationären Phase aus. Der Patientenfragebogen unterteilt sich in fünf Fragen zur Symptomatik, eine zum TCA-Nutzen und eine Lebensqualität (QoL)-Frage (Tab. 11).

Tab. 11: Patienten-Fragebogen zur Erhebung der subjektiven Einschätzung. Die Fragen werden auf einer *Numeric Rating-Scale* von 0 (stärkste/schlimmste Ausprägung der Symptomatik; keine Schmerzen; kein TCA-Nutzen; sehr schlechte Lebensqualität) bis 10 (schwächste/nicht vorhandene Ausprägung der Symptomatik; schlimmste Schmerzen; größter TCA-Nutzen; sehr gute Lebensqualität) bewertet.

Patienten-Fragebogen
a) Wie schätzen Sie Ihre Beweglichkeit in den letzten 24 Stunden ein?
b) Wie schätzen Sie Ihre Standfähigkeit in den letzten 24 Stunden ein?
c) Wie schätzen Sie Ihre aktuelle Ausdauerfähigkeit ein?
d) Wie schätzen Sie die Beeinträchtigung durch die Spastik in den letzten 24 Stunden ein?
e) Wenn Sie aktuell unter Schmerzen leiden: Wie stark sind diese Schmerzen?
f) Wie hoch schätzen Sie den Nutzen der Volon-A-Therapie?
g) Wie schätzen Sie Ihre aktuelle Lebensqualität ein?

Volon A = Handelsname von Triamcinolonacetat.

Die Physiotherapeuten beurteilen ihre Patienten über eine NRS am stationären Aufnahme- und Entlassungstag. Der Bogen umfasst vier Fragen zur Patientensymptomatik sowie die Meinung des Physiotherapeuten über den Nutzen von TCA (Tab. 12).

Tab. 12: Physiotherapeuten-Fragebogen zur Erhebung der subjektiven Einschätzung. Die Fragen werden auf einer *Numeric Rating-Scale* von 0 (stärkste/schlimmste Ausprägung der Symptomatik; kein TCA-Nutzen) bis 10 (schwächste/nicht vorhandene Ausprägung der Symptomatik; größter TCA-Nutzen) bewertet.

Physiotherapeuten-Fragebogen
a) Wie schätzen Sie die aktuelle Beweglichkeit des Patienten ein?
b) Wie schätzen Sie die aktuelle Standfähigkeit des Patienten ein?
c) Wie schätzen Sie die aktuelle Ausdauerfähigkeit des Patienten ein?
d) Wie schätzen Sie die durch die Spastik bedingte Beeinträchtigung des Patienten ein?
e) Wie hoch schätzen Sie den Nutzen der Volon-A-Therapie?

Volon A = Handelsname von Triamcinolonacetat.

3.4 Therapieplan und Medikamentenapplikation

Während eines stationären Aufenthaltes wird den Patienten an jedem zweiten Werktag TCA mittels Lumbalpunktion intrathekal verabreicht, wobei eine Einzeldosis je nach Therapieschema 40, 60 oder 80 mg beträgt (Tab. 13).

Tab. 13: TCA-Applikationen der Patienten unter stationären Bedingungen mit Zeitpunkten und Dosierungen. Behandlungstage sind die Tage, an denen der Patient TCA erhält (alle zwei Werktage). Patient #5 wurde nur im stationären Zeitraum des zweiten Studienmodells untersucht.

Patient	stationäre Zeitraum	Tag der Behandlung	Einzeldosis (mg)	Gesamtdosis (mg)
1	25.07. - 30.07.2012	1, 3, 6	3 x 80	240
	22.11. - 29.11.2012	2, 5, 7	3 x 80	240
2	09.08. - 15.08.2012	2, 5, 7	2 x 80, 1 x 40	200
	26.11. - 03.12.2012	3, 5, 8	2 x 80, 1 x 40	200
3	19.07. - 27.07.2012	2, 5, 7, 9	4 x 80	320
	30.11. - 07.12.2012	1, 4, 6, 8	4 x 80	320
4	07.08. - 15.08.2012	2, 4, 7, 9	3 x 80, 1 x 40	280
	15.11. - 23.11.2012	2, 5, 7	3 x 80, 1 x 40	280
5	-----			
	12.08. - 19.08.2013	2, 4, 8	3 x 60	180
6	11.11. - 18.11.2013	2, 4, 8	3 x 60	180
	10.02. - 17.02.2014	2, 4, 8	3 x 60	180

TCA = Triamcinolonacetat; mg = Milligramm.

Die Lumbalpunktion erfolgt unter aseptischen Bedingungen am vornübergebeugten oder seitlich liegenden Patienten. Nach der mit einer atraumatischen Sprötze®-Nadel durchgeführten Punktion zwischen LWK 3 - 4 / 4 - 5 werden 5 ml Liquor zur Lageüberprüfung und Diagnostik abgelassen (Oschmann et al. 2005). Direkt im Anschluss wird eine mit NaCl 0,9 % verdünnte TCA-Kristallsuspension über 3 - 5 Minuten injiziert. Nachfolgend wird der Patient aufgefordert, zwei Stunden eine liegende Position einzunehmen.

3.5 Aktivitätsmessung

Zur Erfassung der körperlichen Aktivität wird der einachsige piezoresistive Bewegungssensor activPAL™ (PAL Technologies Ltd, Glasgow, UK) verwendet. ActivPAL™ ist ein Instrument, das zur Quantifizierung von alltäglichen Aktivitäten genutzt werden kann (PAL Technologies 2008).

Technische Daten

Das Gerät dient vor allem der kontinuierlichen Langzeitüberwachung. Durch die kaum vorhandene Belastung des Trägers durch den Sensor (Tab. 14) kann der Patient seine Bewegungen relativ ungestört durchführen.

Tab. 14: ActivPAL™-Sensor. Details zur Hard- und Software des activPAL™-Sensors (ActivPAL Broschüre).

Instrument	
Größe	35 mm x 53 mm x 7 mm
Gewicht	15 gr
Temperatur (für Lagerung)	-20° bis +60° C
Temperatur (für Aufzeichnung)	-5° bis +40° C
Leistung	
Sensor	Einachsiger piezoresistiver Beschleunigungssensor
Messbereich (Range)	0 - 1,5 g
AD Umsetzer/Wandler	8 bit
Messachse	x-Achse
Abtastrate	10 Hz
Speicherkapazität	4 MB
Mögliche Aufnahmezeit	8 Tage
Akku-Ladezeit	3 Stunden
Erhobene Daten	
Rohdaten	Beschleunigung auf x-Achse
Datenzusammenfassung	Verbrachte Zeit im Gehen, Stehen und Sitzen/Liegen; Anzahl Schritte und Lagewechsel, Kadenz; Energieverbrauch
Ereigniswerte	Beginn und Dauer der Aktivitäten Gehen, Stehen und Sitzen/Liegen

mm = Millimeter; gr = Gramm; °C = Grad Celsius; g = Erdbeschleunigung; AD = Analog-zu-digital; bit = *binary digit* (Maßeinheit für die Datenmenge); Hz = Hertz; MB = Megabyte.

ActivPAL™ ist aus einem Sensor, einem Element zum Aufzeichnen und einem wieder aufladbaren Lithium-Polymer-Akkumulator aufgebaut. Als Akzelerometer wird ein einachsiger piezoresistiver Beschleunigungsmesser mit einer Abtastrate von 10 Hz und einem Messbereich von 0 - 1,5 g genutzt, um die Position und Stellung des Körpers im Raum wahrzunehmen (PAL Technologies 2008). Der piezoresistive Effekt beschreibt die Veränderung des elektrischen Widerstandes eines Materials durch Druck oder Zug, wodurch konstante Beschleunigungen – wie die Schwerkraft – gemessen werden können (Yang & Hsu 2010). Der Sensor kann dadurch zwischen den Aktivitäten Gehen, Stehen sowie Sitzen/Liegen unterscheiden und die in der jeweiligen Aktivität verbrachte Zeit zuordnen. Er kombiniert einen Schrittzähler mit dem Accelerometer, wodurch zusätzlich die Anzahl und Frequenz (Kadenz) der Schritte aufgezeichnet wird. Die Analyse dieser Kombination wird als sogenannte „*Intelligent Acitvity Classification*“ bezeichnet (PAL Technologies 2008). Die kontrollierende Schnittstelle zwischen der Verarbeitung und Aufzeichnung des Beschleunigungssensors bildet ein Mikroprozessor, der zusätzlich die Verbindung zum Computer ermöglicht. Die Speicherkapazität von 4 MB lässt eine Aufzeichnungsdauer von

mindestens sieben Tage zu. Die maximale Aufzeichnungsdauer ist abhängig von der Art der durchgeführten Aktivitäten (PAL Technologies 2008). Die Ladungskapazität des Lithium-Polymer-Akkumulators reicht für eine Mindestlaufzeit von sieben Tagen. Die volle Ladezeit eines entleerten Akkumulators beträgt drei Stunden, die für eine Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden zehn Minuten (PAL Technologies 2008).

Befestigung

Das Gerät wird in der vorderen Mittellinie des Oberschenkels 2 - 3 cm kranial des Margo superior der Patella platziert (Abb. 10) und mit zwei parallel verlaufenden Streifen doppelseitigen Klebebandes (Toupet Hair-Set Scotch Band 3M; 12mm) befestigt. Starke Beinbehaarung verhindert eine sichere Fixierung, weswegen die betreffende Stelle vorher rasiert werden muss. Da der Hersteller keine Wasserdichtigkeit garantiert (PAL Technologies 2008), wird der Sensor für Dusch- bzw. Badevorgänge abgelegt. Für die Dauer des Duschvorgangs platziert der Patient den Sensor außerhalb des Waschbereiches senkrecht (Duschkabine) oder waagrecht (Badewanne), um weiterhin eine korrekte Darstellung der Körperposition zu erhalten.



Abb. 10: Platzierung des Sensors am Oberschenkel. Links und Mitte: Zur Fixierung mit doppelseitigem Klebeband wurde die Beinbehaarung an der betroffenen Stelle rasiert. Rechts: Abbildung des Herstellers (PAL Technologies 2008).

Software

Das Softwarepaket ermöglicht eine Analyse der aufgezeichneten Aktivität des Patienten durch „*Intelligent Activity Classification*“ (PAL Technologies 2008). Um die körperliche Aktivität auszuwerten, bietet sie quantitative und grafische Anzeigeoptionen. Zur weiteren Analyse der Daten müssen sie auf einer Festplatte gespeichert und in Microsoft® Excel

übertragen werden. Es gibt vier Möglichkeiten, die Daten weiter zu untersuchen (PAL Technologies 2008):

- Speichern der Zusammenfassung der Ergebnisse: Zusammenfassung der durchgeführten Aktivitäten im Zeitraum je Tag (kalendarisch oder 24-Stunden-Periode) oder Woche.
- Speichern der Zusammenfassung der Ergebnisse in 15 Sekunden-Abschnitten: Komplette Aufzeichnung kann in 15 Sekunden-Abschnitten zusammengefasst werden. Zusätzlich wird eine Zahl erstellt, um die Beschleunigungsintensität über 15 Sekunden darzustellen.
- Speichern der rohen Beschleunigungsdaten.
- Speichern der Ereigniswerte: Wahrgenommene Signale werden analysiert, um eine Aufzeichnung von den Ereignissen Gehen, Stehen und Sitzen/Liegen zu entwerfen.

Voraussetzung zur Nutzung der Software ist ein PC mit dem Betriebssystem Microsoft Windows® (98SE, Millenium, 2000, XP, Vista). Zusätzlich muss der PC über einen USB Anschluss verfügen, damit der Sensor über die Basisstation und einem Schnittstellenkabel mit dem Computer verbunden werden kann.

3.6 Statistik

Die Protokollierung und Verwaltung der Daten wurde mit Hilfe von Microsoft-Excel 2010® durchgeführt. Die deskriptive und induktive Statistik fand mit Hilfe von Microsoft-Excel 2010® und IBM SPSS Statistics 20.0® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statt. Von den erhobenen Primärdaten wurden deskriptive Parameter (arithmetischer Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), minimaler (MIN) und maximaler (MAX) Wert) errechnet.

Für die weiterführende statistische Auswertung der Longitudinalstudie wurde zur Berechnung der Korrelation (R) der Pearson-Test mit einseitiger Fragestellung (positive Korrelation) verwendet. Zur Berechnung der Signifikanz (p) der Mittelwert-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten (Aufnahme- vs. Entlassungstag) und Phasen wurde der t-Test für abhängige Stichproben mit einseitiger Fragestellung verwendet. Die Hypothese war, dass die Patienten durch die Therapie am Entlassungstag oder in der poststationären Phase eine erhöhte Bewegungsaktivität haben. Als Signifikanzniveau wurde das 5%-Niveau ($p = 0,05$) festgelegt. Ein signifikantes Ergebnis deutet auf einen nicht zufälligen Zusammenhang bzw. Unterschied hin. Liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit, dass eine Hypothese auch auf die Grundgesamtheit zutrifft, nicht über 5%, wird allgemein angenommen, dass das Ergebnis nicht nur auf die Stichprobe, sondern auch auf die Grundgesamtheit zutrifft.

Die Verwendung von G*Power 3.1.9.2 (Faul et al. 2007) diente zur Berechnung der benötigten Fallzahl („*a priori power analysis*“), die bei Anwendung des hier vorgestellten Studiendesigns in zukünftigen klinischen Studien benötigt wird, um die beobachteten Effekte – erhöhte poststationäre Bewegungsaktivität gegenüber der prästationären Phase – zu bestätigen. Die statistische Teststärke (*Power*) ist abhängig von Signifikanzniveau, Fallzahl und Effektgröße. Festgelegt wurde die *Power* mit allgemeingültig anerkannten 0,80 (Cohen 1988) und das Signifikanzniveau mit 0,05. Die *Power* beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Signifikanztest zugunsten der Alternativhypothese entscheidet, wenn diese richtig ist. Eine hohe *Power* spricht demnach gegen die Nullhypothese (Faul et al. 2007). Die Effektgröße (*effect size*) wurde aus der Differenz und den Standardabweichungen der Mittelwerte der unterschiedlichen activPAL™-Parameter berechnet, die an den einzelnen Untersuchungstagen in der prä- und poststationären Phase erhoben wurden.

4. Ergebnisse

In den beiden stationären Zeiträumen beziehen sich die Untersuchungen im Studienmodell 1 auf die Patienten #1, 2, 3, 4 und 6 und im Studienmodell 2 auf Patienten #1 - 6. Die Vergleiche mit den prä- und poststationären Phasen beziehen sich auf Patienten #1, 2, 3, 5 und 6 (Tab. 15). Bei Patient #4 konnte im Studienmodell 2 nur die stationäre Phase untersucht werden, weil sich der Patient zwischen der stationären und poststationären Phase unabhängig von unserer Untersuchung eine Oberschenkelfraktur zugezogen hatte. Patient #5 wurde nur im zweiten Studienmodell untersucht.

Tab. 15: Übersicht zur Studienteilnahme der Patienten in den einzelnen Phasen. Bei Patient #4 ist die Untersuchung auf Grund einer Fraktur am Oberschenkel und späteren Begleiterkrankungen zwischen der stationären und poststationären Phase im Modell 2 beendet worden.

Patient	Modell 1	Modell 2		
	Stationäre Therapiephase	Prästationäre Phase	Stationäre Therapiephase	Poststationäre Phase
1	√	√	√	√
2	√	√	√	√
3	√	√	√	√
4	√	X	√	X
5	X	√	√	√
6	√	√	√	√

√ = wurde mit activPAL™ untersucht; X = wurde nicht mit activPAL™ untersucht.

4.1. Studienmodell 1

4.1.1. Bewegungsprofile der stationären Behandlungszeiträume

Zur Überprüfung des Bewegungsprofils in Abhängigkeit der Wochentage wurden im Studienmodell 1 die aufgezeichneten Bewegungsparameter der einzelnen Tage mit einem Referenzwert (Baseline: zweiter stationärer Tag, Beginn der TCA-Applikation) verglichen. Im Vergleich zum Referenzwert weist die Bewegungsaktivität an keinem Untersuchungstag signifikante Unterschiede auf (Tab. 16).

Tab. 16: Verlauf der Bewegungsaktivität in der stationären Phase (Studienmodell 1). Die körperliche Aktivität am zweiten stationären Tag (= Behandlungsbeginn) dient als Referenzwert (Baseline). Studienmodell 1 umfasste fünf Tage und fünf Patienten.

Anteil Gehen (%)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	3,8	1,3	2,4	5,4	
Tag 1	3,6	0,9	2,6	4,7	0,453
Tag 3	3,8	1,9	1,0	5,7	0,936
Tag 4	3,1	2,0	0,9	5,7	0,512
Tag 5	4,3	1,6	2,2	5,9	0,618
Anteil Stehen (%)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	11,3	5,7	5,9	20,1	
Tag 1	10,4	2,4	8,1	14,2	0,719
Tag 3	11,1	6,0	5,6	20,3	0,656
Tag 4	10,2	4,4	4,8	16,7	0,729
Tag 5	9,7	3,1	6,6	14,5	0,574
Anteil Sitzen (%)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	85,0	6,9	74,5	91,3	
Tag 1	86,0	3,1	81,5	89,4	0,680
Tag 3	85,1	7,4	74,6	92,0	0,938
Tag 4	86,7	6,1	77,6	93,8	0,649
Tag 5	86,0	4,0	80,8	91,1	0,774
Schritte (n)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	3519	1287	1932	5194	
Tag 1	3324	690	2462	3986	0,583
Tag 3	3495	1815	792	5218	0,976
Tag 4	2969	1904	728	5438	0,585
Tag 5	3590	1128	2156	4948	0,938
Lagewechsel (n)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	56,2	20,9	37,0	89,0	
Tag 1	59,0	21,4	29,0	89,0	0,792
Tag 3	53,8	14,8	31,0	72,0	0,793
Tag 4	46,8	18,0	27,0	76,0	0,355
Tag 5	51,6	17,5	31,0	76,0	0,718

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzniveau; Baseline = Tag 2, Behandlungsbeginn; n = Anzahl.

Zur Überprüfung dieses Ergebnisses wurde die stationäre Phase des zweiten Studienmodells analysiert. Auch hier zeigte sich an keinem Tag eine signifikante Veränderung gegenüber dem Referenzwert (Tab. 17).

Tab. 17: Verlauf der Bewegungsaktivität in der stationären Phase (Studienmodell 2). Die körperliche Aktivität am zweiten stationären Tag (= Behandlungsbeginn) dient als Referenzwert (Baseline). Studienmodell 2 umfasste sieben Tage und sechs Patienten.

Anteil Gehen (%)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	2,9	1,6	1,2	5,0	
Tag 1	3,3	1,8	1,0	5,2	0,260
Tag 3	3,3	0,5	2,7	4,0	0,472
Tag 4	3,7	1,1	2,8	5,7	0,377
Tag 5	2,8	1,3	0,9	4,3	0,937
Tag 6	3,2	1,9	1,0	5,6	0,815
Tag 7	3,6	1,0	2,5	5,6	0,365
Anteil Stehen (%)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	12,1	4,1	6,2	17,7	
Tag 1	11,1	4,1	6,2	18,5	0,518
Tag 3	10,0	4,1	5,0	15,6	0,390
Tag 4	10,8	3,2	6,0	15,8	0,576
Tag 5	9,3	4,9	3,9	16,5	0,193
Tag 6	9,2	3,9	4,3	15,8	0,235
Tag 7	11,2	4,0	5,5	17,6	0,574
Anteil Sitzen (%)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	85,0	5,4	77,2	91,7	
Tag 1	85,7	5,1	77,1	91,5	0,689
Tag 3	86,7	4,5	80,5	91,8	0,549
Tag 4	85,5	3,9	79,7	91,3	0,865
Tag 5	87,9	6,1	79,1	94,5	0,316
Tag 6	87,6	5,3	79,7	93,6	0,432
Tag 7	85,3	4,8	76,8	91,4	0,899
Schritte (n)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	2741	1590	888	4646	
Tag 1	3165	1997	836	6248	0,363
Tag 3	2956	803	1746	3992	0,648
Tag 4	3559	1441	2302	6234	0,418
Tag 5	2589	1134	696	3894	0,871
Tag 6	2998	1895	1218	5694	0,851
Tag 7	3427	926	2820	5178	0,351
Lagewechsel (n)	MW	SD	MIN	MAX	p
Baseline	57,8	19,8	36,0	90,0	
Tag 1	60,8	16,8	32,0	78,0	0,506
Tag 3	52,8	18,7	26,0	75,0	0,400
Tag 4	59,2	15,9	38,0	84,0	0,863
Tag 5	47,0	11,8	35,0	66,0	0,302
Tag 6	44,0	11,9	34,0	66,0	0,136
Tag 7	50,5	15,0	36,0	74,0	0,315

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzniveau; Baseline = Tag 2, Behandlungsbeginn; n = Anzahl.

4.1.2. Analyse der etablierten klinisch-neurologischen Untersuchungen im stationären Behandlungszeitraum

Analyse des EDSS

Die Werte des EDSS verbesserten sich zwischen Aufnahme- und Entlassungstag im ersten Studienmodell nicht signifikant. Das Ergebnis bestätigte sich bei der Analyse der stationären Phase im zweiten Studienmodell (Tab. 18).

Tab. 18: Ergebnisse des *Expanded Disability Status Scale* in beiden stationären Aufenthalten. Der EDSS wurde pro Patient jeweils am Aufnahme- und Entlassungstag erhoben. Der stationäre Zeitraum umfasste fünf im ersten und sechs Patienten im zweiten Studienmodell.

Stationäre Aufenthalt	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
Modell 1	Aufnahme	5,5	0,9	4,0	6,0	0,374
	Entlassung	5,4	0,8	4,0	6,0	
Modell 2	Aufnahme	5,3	0,8	4,0	6,0	0,363
	Entlassung	5,3	0,8	4,0	6,0	

EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; p = Signifikanzwert.

Analyse der symptomorientierten Untersuchungen

MAS

Anhand der MAS gab es im Studienmodell 1 keine signifikante Abnahme der Spastik. Die Analyse der stationären Phase in Modell 2 bestätigte das Ergebnis (Tab. 19).

Tab. 19: Ergebnisse der modifizierten Ashworth-Skala in beiden stationären Aufenthalten. Die MAS wurde pro Patient jeweils am Aufnahme- und Entlassungstag erhoben. Der stationäre Zeitraum umfasste im ersten Studienmodell fünf und im zweiten Studienmodell sechs Patienten.

Stationäre Aufenthalt im Studienmodell 1						
Bein	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
rechts	Aufnahme	2,1	1,3	1,0	4,0	0,089
	Entlassung	1,6	1,3	0,0	3,0	
links	Aufnahme	1,7	0,8	1,0	3,0	0,374
	Entlassung	1,5	1,1	0,0	3,0	
Stationäre Aufenthalt im Studienmodell 2						
Bein	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
rechts	Aufnahme	1,6	1,2	0,0	4,0	0,175
	Entlassung	1,3	1,2	0,0	3,0	
links	Aufnahme	1,6	0,5	1,0	2,0	0,203
	Entlassung	1,3	0,8	0,0	2,0	

MAS = modifizierte Ashworth-Skala; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; p = Signifikanzwert.

PASAT-3'

Im Studienmodell 1 verbesserte sich die Anzahl der korrekten Summen nicht. Bei der Überprüfung der Ergebnisse im Studienmodell 2 zeigte sich, dass die Patienten in der stationären Phase am Entlassungstag signifikant (27,2 vs. 30,5; $p = 0,028$) mehr Rechenaufgaben korrekt rechnen konnten (Tab. 20).

Tab. 20: Ergebnisse des Paced Auditory Serial Addition Test 3' in beiden stationären Aufenthalten. Der Test wurde jeweils am Aufnahme- und Entlassungstag durchgeführt. Der stationäre Zeitraum umfasste fünf im ersten und sechs Patienten im zweiten Studienmodell. Die Einheit ist die Anzahl der Fehler.

Stationäre Aufenthalt	Zeitpunkt	MW (n)	SD	MIN	MAX	p
Modell 1	Aufnahme	29,6	12,9	18,0	51,0	0,425
	Entlassung	31,8	13,4	21,0	55,0	
Modell 2	Aufnahme	27,2	15,9	14,0	57,0	0,028
	Entlassung	30,5	14,9	16,0	59,0	

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; p = Signifikanzwert.

FST

Der FST diente ebenfalls zur Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten. Im Studienmodell 1 fand keine Verbesserung statt. Das Ergebnis wiederholte sich bei der Analyse der stationären Phase im Studienmodell 2 (Tab. 21).

Tab. 21: Ergebnisse des Facial-Symbol-Test in beiden stationären Zeiträumen. Der stationäre Zeitraum umfasste fünf Patienten im ersten und sechs im zweiten Studienmodell. *Die benötigte Zeit wird in drei Klassen unterteilt (0 = kognitiv unauffällig; 1 = kognitive Beeinträchtigung; 2 = kognitive Beeinträchtigung mit Ermüdung oder Anfangsschwierigkeiten). **Eine Signifikanzberechnung für Modell 1 konnte nicht durchgeführt werden, da die Differenz des MW und der SD gleich 0 ist.

Stationäre Aufenthalt	Zeitpunkt	MW*	SD	MIN	MAX	p
Modell 1	Aufnahme	1,2	1,3	0,0	3,0	n. mgl.**
	Entlassung	1,2	1,3	0,0	3,0	
Modell 2	Aufnahme	1,2	1,2	0,0	3,0	0,235
	Entlassung	0,5	0,8	0,0	2,0	

FST = Faces-Symbol-Test; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; p = Signifikanzwert.

9-HPT

Im Studienmodell 1 konnte keine Verbesserung nachgewiesen werden. Zur Überprüfung des Ergebnisses zeigte sich in der stationären Phase des zweiten Studienmodells eine signifikante Verbesserung der dominanten Hand (24,5 vs. 22,8 Sekunden; $p = 0,034$; Tab. 22). Bei der stationären Aufnahme im Studienmodell 2 benötigte Patient #6 111 Sekunden. Dieser Ausreißer wurde in der statistischen Berechnung nicht berücksichtigt.

Tab. 22: Ergebnisse des 9-Hole Peg Test in beiden stationären Zeiträumen. Der Test wurde jeweils am Aufnahme- und Entlassungstag durchgeführt. Beide Zeiträume umfassten fünf Patienten, da ein Ausreißer im Studienmodell 2 beim 9-HPT nicht mit einbezogen wurde.

Stationäre Aufenthalt in Studienmodell 1						
Hand	Zeitpunkt	MW (sec.)	SD	MIN	MAX	p
dominant	Aufnahme	24,1	4,6	16,6	28,9	0,453
	Entlassung	23,2	4,2	18,6	28,8	
n.-dominant	Aufnahme	31,5	7,5	23,1	42,6	0,114
	Entlassung	28,4	6,1	21,8	38,3	
Stationäre Aufenthalt in Studienmodell 2						
Hand	Zeitpunkt	MW (sec.)	SD	MIN	MAX	P
dominant	Aufnahme	24,5	3,6	19,4	28,0	0,034
	Entlassung	22,8	3,3	18,6	27,0	
n.-dominant	Aufnahme	30,3	8,4	20,5	42,2	0,174
	Entlassung	28,3	6,2	20,1	36,9	

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; p = Signifikanzwert; sec. = Sekunden; 9-HPT = 9-Hole Peg Test.

T25FW

Im Studienmodell 1 blieb die durchschnittlich benötigte Zeit zwischen Aufnahme- und Entlassungstag annähernd gleich (8,2 vs. 8,8 Sekunden). Eine signifikante Reduzierung der Gehzeit trat bei der Überprüfung im Studienmodell 2 auf. Die Durchschnittszeit verbessert sich um 26,7 % (10 vs. 7,3 Sekunden; $p = 0,048$; Tab. 23).

Tab. 23: Ergebnisse des Timed 25-Foot Walk in beiden stationären Zeiträumen. Der Test wurde von einem Physiotherapeuten am Aufnahme- und Entlassungstag durchgeführt. Der stationäre Zeitraum umfasste fünf im ersten und sechs Patienten im zweiten Studienmodell. Angaben in Sekunden.

Stationäre Aufenthalt	Zeitpunkt	MW (sec.)	SD	MIN	MAX	p
Modell 1	Aufnahme	8,2	3,9	4,0	14,0	0,374
	Entlassung	8,8	4,3	3,0	14,0	
Modell 2	Aufnahme	10,0	3,4	5,0	15,0	0,048
	Entlassung	7,3	2,3	5,0	10,0	

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; p = Signifikanzwert; sec. = Sekunden.

Maximale Gehstrecke

Die Gehstrecke verbesserte sich im Studienmodell 1 signifikant um 23,9 % (269,4 m vs. 333,8 m; $p = 0,035$). Das Ergebnis konnte bei der Analyse der stationären Phase im Studienmodell 2 bestätigt werden (Tab. 24). Hier erhöhte sich die Strecke um 28,9 % (302,7 m vs. 390,2 m; $p = 0,041$).

Tab. 24: Maximale Gehstrecken der Patienten in beiden stationären Zeiträumen. Die WD wurde vom Physiotherapeuten jeweils am Aufnahme- und Entlassungstag gemessen. Die maximal zu erreichende Strecke betrug 512 Meter. Der stationäre Zeitraum umfasste fünf im ersten und sechs Patienten im zweiten Studienmodell.

Stationäre Aufenthalt	Zeitpunkt	MW (m)	SD	MIN	MAX	p
Modell 1	Aufnahme	269,4	174,7	64,0	512,0	0,035
	Entlassung	333,8	150,9	128,0	512,0	
Modell 2	Aufnahme	302,7	135,2	122,0	512,0	0,041
	Entlassung	390,2	169,8	128,0	512,0	

WD = maximale Gehstrecke; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert; m = Meter.

Beinhalteversuch

Nach einer TCA-Therapie zeigte sich weder im Studienmodell 1, noch bei der Überprüfung im Studienmodell 2 eine signifikante Verbesserung im Beinhalteversuch (Tab. 25).

Tab. 25: Ergebnisse des Beinhalteversuches in beiden stationären Zeiträumen. Der Test wurde jeweils am Aufnahme- und Entlassungstag durchgeführt. Die Testergebnisse wurden in „Unauffällig“ (0), „Schweregefühl“ (1), „Absinken“ (2) und „nicht möglich“ (3) unterteilt. Der stationäre Zeitraum umfasste fünf Patienten im ersten und sechs im zweiten Studienmodell.

Stationäre Aufenthalt im Studienmodell 1						
Bein	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
rechts	Aufnahme	1,0	1,1	0,0	2,0	0,185
	Entlassung	1,8	1,0	0,0	3,0	
links	Aufnahme	1,7	1,0	0,0	3,0	0,203
	Entlassung	2,2	0,8	1,0	3,0	
Stationäre Aufenthalt im Studienmodell 2						
Bein	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
rechts	Aufnahme	1,3	1,0	0,0	2,0	0,363
	Entlassung	1,0	1,1	0,0	2,0	
links	Aufnahme	2,2	0,8	1,0	3,0	0,076
	Entlassung	1,7	0,5	1,0	2,0	

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; p = Signifikanzwert.

Übersicht der klinisch-neurologischen Untersuchungen

In der Übersicht der etablierten Untersuchungen zeigte sich, dass vor allem im stationären Aufenthalt des zweiten Studienmodells einige symptomorientierte Untersuchungen am Entlassungstag signifikant besser waren als am Aufnahmetag (Tab. 26).

Tab. 26: Übersicht der klinische-neurologischen Untersuchungen zwischen Aufnahme- und Entlassungstag in beiden stationären Zeiträumen. Dargestellt sind die durch klinische Untersuchungen erhobenen Parameter der körperlichen Aktivität und die signifikanten Veränderungen im stationären Zeitraum des ersten (n = 5 Patienten) und zweiten (n = 6 Patienten) Studienmodells. Das Ergebnis des 9-HPT steht in Klammern, da nur die dominante Hand eine signifikante Veränderung zeigte.

Stationäre Zeitraum	Klinisch-neurologische Untersuchungen							
	EDSS	MAS	PASAT	FST	9-HPT	T25FW	WD	BHV
Modell 1	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	↑*	n. s.
Modell 2	n. s.	n. s.	↑*	n. s.	(↑*)	↑*	↑*	n. s.

EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; MAS = modifizierte Ashworth-Skala; PASAT = *Paced Auditory Serial Addition Test*; FST = *Facial-Simple-Test*; 9-HPT = *9-Hole-Peg-Test*; T25FW = *Timed-25-Foot Walk*; WD = maximale Gehstrecke; BHV = Beinhalteversuch; ↑* = $p \leq 0,05$; n. s. = nicht signifikant.

4.1.3. Vergleich zwischen den stationären Bewegungsprofilen und den etablierten Messmethoden

Die etablierten Untersuchungsparameter und Einschätzungen der Patienten, die eine signifikante Veränderung zwischen Aufnahme- und Entlassungstag zeigten, wurden mit den einzelnen Parametern des Bewegungsprofils verglichen. Im ersten Studienmodell wiesen die maximale Gehstrecke sowie die Ergebnisse der NRS der Patienten zur Beweglichkeit, Standfähigkeit und Beeinträchtigung durch die Spastik eine signifikante Veränderung auf. Lediglich die Einschätzung zur Standfähigkeit korreliert mit dem Anteil des Gehens am Aufnahmetag ($p = 0,048$; Tab. 27).

Tab. 27: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethoden und Einschätzungen des ersten Studienmodells am Aufnahmetag. Die signifikante Korrelation ist grau hinterlegt. Der Vergleich umfasst fünf Patienten.

Etablierte Parameter		Bewegungsprofil				
		Gehen	Stehen	Sitzen	Schritte	Lagewechsel
WD	Korrelation	0,414	-0,064	-0,062	0,079	0,331
	Signifikanz	0,244	0,459	0,461	0,450	0,293
NRS A	Korrelation	0,737	0,139	-0,316	0,491	0,264
	Signifikanz	0,078	0,412	0,302	0,200	0,334
NRS B	Korrelation	0,812	0,253	-0,422	0,662	0,345
	Signifikanz	0,048	0,340	0,239	0,112	0,285
NRS D	Korrelation	0,717	0,203	-0,360	0,413	0,383
	Signifikanz	0,086	0,371	0,276	0,245	0,262

WD = maximale Gehstrecke; NRS= *Numeric Rating-Scale*; A = Frage nach der Beweglichkeit; B = Frage nach der Standfähigkeit; D = Frage nach der Beeinträchtigung durch die Spastik.

Am Entlassungstag gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen den unterschiedlichen Messmethoden (Tab. 28).

Tab. 28: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethode und Einschätzungen des ersten Studienmodells am Entlassungstag. Der Vergleich umfasste fünf Patienten.

Etablierte Parameter		Bewegungsprofil				
		Gehen	Stehen	Sitzen	Schritte	Lagewechsel
WD	Korrelation	-0,373	0,006	0,125	0,305	0,533
	Signifikanz	0,268	0,496	0,421	0,309	0,177
NRS A	Korrelation	0,490	0,140	-0,261	0,760	0,083
	Signifikanz	0,201	0,411	0,336	0,068	0,447
NRS B	Korrelation	0,225	0,299	-0,313	0,799	0,570
	Signifikanz	0,358	0,313	0,304	0,052	0,158
NRS D	Korrelation	-0,104	-0,275	0,281	0,362	0,173
	Signifikanz	0,434	0,327	0,323	0,275	0,391

WD = maximale Gehstrecke; NRS= *Numeric Rating-Scale*; A = Frage nach der Beweglichkeit; B = Frage nach der Standfähigkeit; D = Frage nach der Beeinträchtigung durch die Spastik.

Um diese Ergebnisse (des ersten Studienmodells) zu überprüfen, wurde der Vergleich in der stationären Phase des zweiten Studienmodells wiederholt. Im zweiten Studienmodell wiesen der PASAT-3', 9-HPT, T25FW und die maximale Gehstrecke Veränderung zwischen Aufnahme- und Entlassungstag auf. Der Anteil des Stehens korreliert sowohl am Aufnahmetag ($p = 0,039$; Tab. 29) als auch am Entlassungstag ($p = 0,029$; Tab. 30)

4. Ergebnisse

signifikant mit dem T25FW. Zusätzlich korreliert der Anteil des Gehens am stationären Aufnahmetag mit dem PASAT-3' signifikant ($p = 0,044$; Tab. 29).

Tab. 29: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethode im stationären Aufenthalt des zweiten Studienmodells am Aufnahmetag. Die signifikanten Korrelationen sind grau hinterlegt. Der Vergleich umfasste sechs Patienten.

Etablierte Parameter		Bewegungsprofil				
		Gehen	Stehen	Sitzen	Schritte	Lagewechsel
PASAT-3'	Korrelation	0,746	0,138	-0,365	0,501	0,239
	Signifikanz	0,044	0,397	0,238	0,155	0,324
9-HPT	Korrelation	-0,273	0,444	-0,136	0,007	-0,033
	Signifikanz	0,328	0,227	0,414	0,496	0,479
T25FW	Korrelation	-0,121	0,762	-0,570	-0,036	0,358
	Signifikanz	0,410	0,039	0,119	0,473	0,243
WD	Korrelation	0,673	-0,251	-0,031	0,542	0,362
	Signifikanz	0,072	0,316	0,477	0,133	0,241

PASAT-3' = Paced Auditory Serial Addition Test 3'; 9-HPT = Nine-Hole Peg Test; T25FW = Timed 25-Foot Walk; WD = maximale Gehstrecke.

Tab. 30: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethode im stationären Aufenthalt des zweiten Studienmodells am Entlassungstag. Die signifikante Korrelation ist grau hinterlegt. Der Vergleich umfasste sechs Patienten.

Etablierte Parameter		Bewegungsprofil				
		Gehen	Stehen	Sitzen	Schritte	Lagewechsel
PASAT-3'	Korrelation	-0,162	-0,048	0,092	-0,241	-0,132
	Signifikanz	0,379	0,464	0,431	0,322	0,401
9-HPT	Korrelation	-0,341	0,486	-0,212	-0,278	0,401
	Signifikanz	0,287	0,203	0,366	0,325	0,252
T25FW	Korrelation	-0,005	0,796	-0,639	-0,029	0,576
	Signifikanz	0,496	0,029	0,086	0,478	0,116
WD	Korrelation	-0,359	-0,260	0,321	-0,198	0,250
	Signifikanz	0,242	0,310	0,267	0,354	0,316

PASAT-3' = Paced Auditory Serial Addition Test 3'; 9-HPT = Nine-Hole Peg Test; T25FW = Timed 25-Foot Walk; WD = maximale Gehstrecke.

4.2 Studienmodell 2

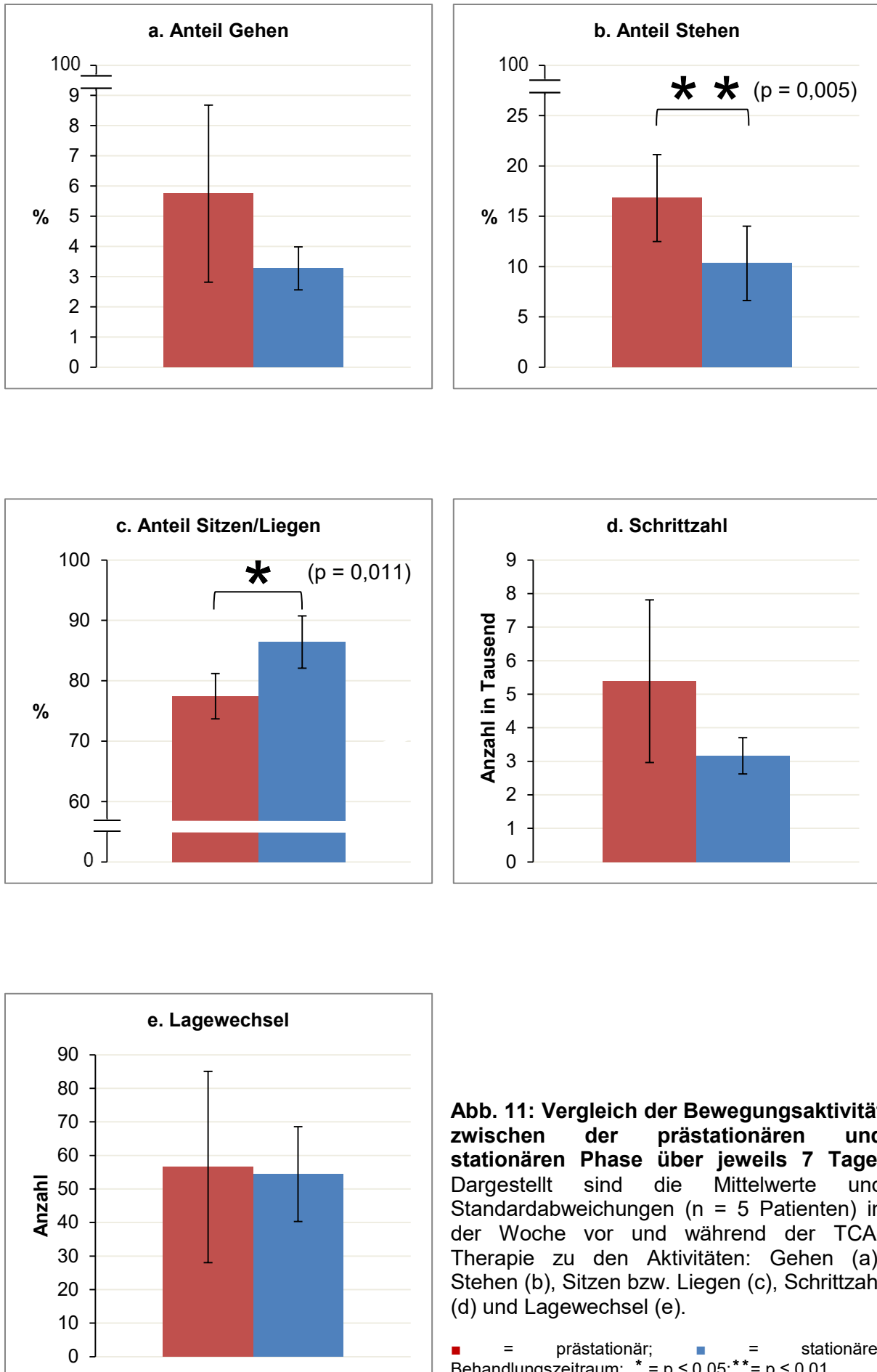
4.2.1 Vergleich der prästationären Phase mit dem stationären Behandlungszeitraum

Im Vergleich zur prästationären Phase bewegten sich die Patienten in der stationären Phase signifikant weniger. Die verbrachte Zeit im Sitzen/Liegen erhöht sich signifikant von 77,5 % auf 86,3 % ($p = 0,011$). Die verbrachte Zeit im Stehen verringert sich signifikant von 16,8 % auf 10,4 % ($p = 0,005$). Die Anzahl der Lagewechsel blieb gleich (Tab. 31; Abb. 11).

Tab. 31: Vergleich der Bewegungsaktivität zwischen prästationärer und stationärer Phase über jeweils 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen ($n = 5$) des Bewegungsprofils, das in beiden Phasen über sieben Tage aufgezeichnet wird. Das Bewegungsprofil beider Phasen enthält Informationen zu den Aktivitäten: Gehen, Stehen, Sitzen/Liegen, Schrittzahl und Lagewechsel.

Phase	Parameter	MW	SD	MIN	MAX	p
prästationär stationär	Gehen (%)	5,7 3,4	2,9 0,7	2,2 2,7	9,9 4,5	0,095
prästationär stationär	Stehen (%)	16,8 10,4	4,3 3,7	12,4 6,8	22,6 16,5	0,005
prästationär stationär	Sitzen (%)	77,5 86,3	7,2 4,4	67,6 79,0	85,0 86,3	0,011
prästationär stationär	Schritte (n)	5387 3164	2427 538	2151 2616	7998 3165	0,068
prästationär stationär	Lagewechsel (n)	56,5 54,4	28,5 14,1	21,0 33,1	93,4 54,4	0,253

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert.



Bei der Einteilung des Bewegungsprofils in vertikale (Stehen, Gehen) und horizontale (Sitzen, Liegen) Positionen zeigte sich eine signifikante Verringerung der in senkrechter Position verbrachter Zeit (prästationär: 22,6 %; stationär: 13,7 %; $p = 0,011$) in der stationären Phase (Tab. 32).

Tab. 32: Vergleich der verbrachten Zeit in vertikaler und horizontaler Oberschenkelposition zwischen prästationärer und stationärer Phase über jeweils 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen ($n = 5$ Patienten) der Positionen im Raum. Verglichen wurde die verbrachte Zeit der Oberschenkelpositionen in der vertikalen (Gehen, Stehen) und horizontalen (Sitzen, Liegen) Ebene.

Phase	Parameter	MW	SD	MIN	MAX	p
prästationär stationär	Vertikal (%)	22,6 13,7	7,2 4,4	15,0 9,4	32,5 21,0	0,011
prästationär stationär	Horizontal (%)	77,4 86,3	7,2 4,4	67,5 79,0	85,0 90,6	0,011

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert.

4.2.2 Vergleich des stationären Behandlungszeitraumes mit der poststationären Phase

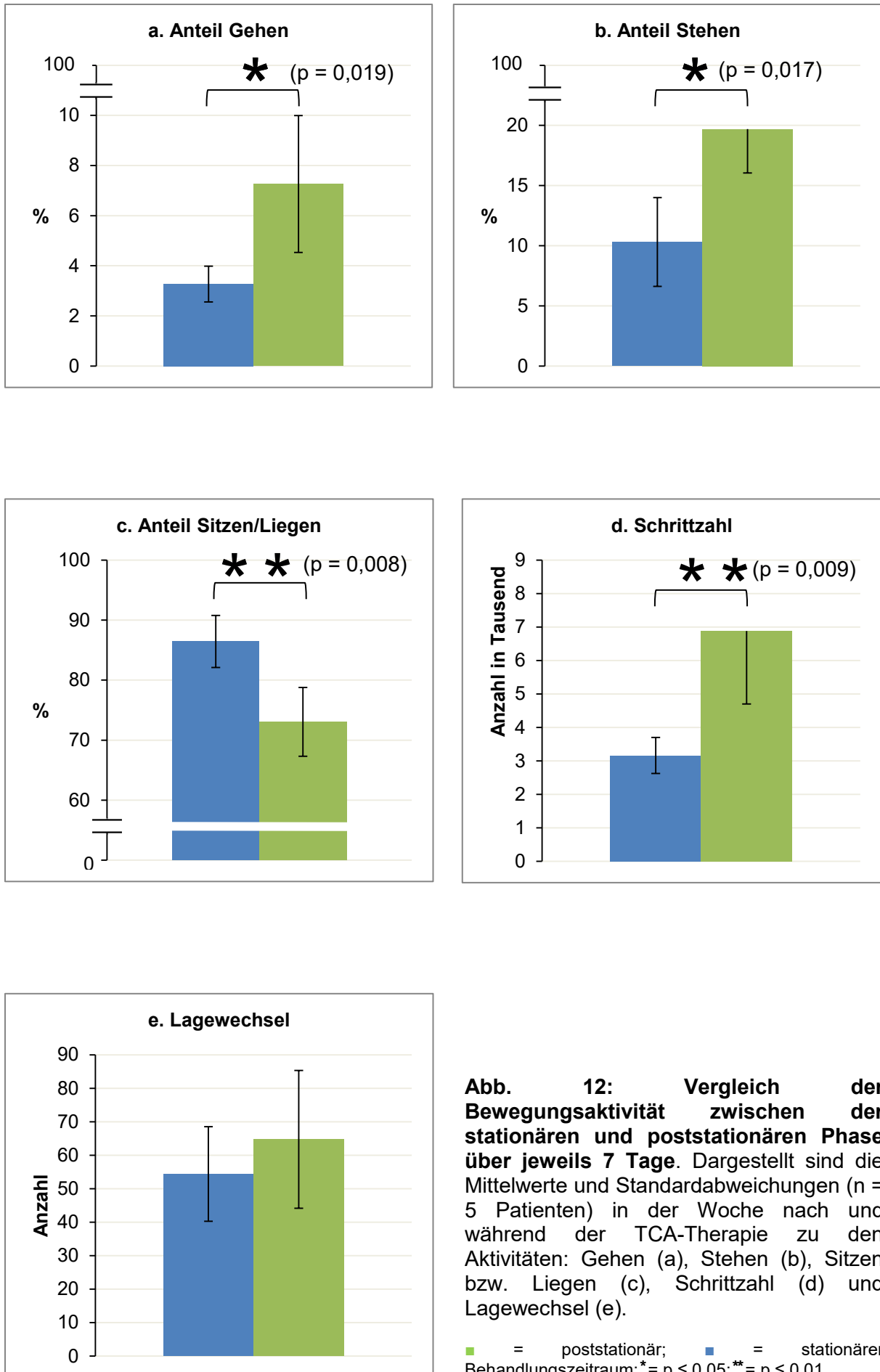
Im Vergleich zur stationären Therapiephase verbesserte sich die Bewegungsaktivität – außer beim Lagewechsel – poststationär in allen Parametern signifikant. Die Patienten machten im Durchschnitt täglich deutlich mehr Schritte in der Häuslichkeit als auf Station (poststationär: 6878; stationär: 3164; $p = 0,009$) und verbrachten deutlich weniger Zeit im Sitzen/Liegen (poststationär: 73,1 %; stationär: 86,3 %; $p = 0,008$) als stationär (Abb. 12).

Betrachtet man die Daten des Bewegungsprofils nach verbrachter Zeit während vertikaler (Stehen, Gehen) und horizontaler (Sitzen, Liegen) Position, verbrachten die Patienten im Krankenhaus signifikant ($p = 0,008$) weniger Zeit in senkrechten Positionen als in der Häuslichkeit nach der Therapie (Tab. 33).

Tab. 33: Vergleich der verbrachten Zeit in vertikaler und horizontaler Oberschenkelposition zwischen stationärer und poststationärer Phase über jeweils 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen ($n = 5$ Patienten) der Positionen im Raum zweier Phasen. Verglichen wurden die verbrachte Zeit der Oberschenkelpositionen in der vertikalen (Gehen, Stehen) und horizontalen (Sitzen, Liegen) Ebene.

Phase	Parameter	MW	SD	MIN	MAX	p
Stationär Poststationär	Vertikal (%)	13,7 26,9	4,4 5,7	9,4 18,0	21,0 32,5	0,008
Stationär Poststationär	Horizontal (%)	86,3 73,1	4,4 5,7	79,0 67,5	90,6 82,0	0,008

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert.



4.2.3 Vergleich der prästationären mit der poststationären Phase

Es fand ein Vergleich zwischen den aufgezeichneten Bewegungsprofilen statt, die jeweils über einen Zeitraum von sieben Tagen vor (prästationäre Phase) und nach (poststationäre Phase) der stationären Therapie in der Häuslichkeit aufgezeichnet wurden. Alle Parameter (Anteil Gehen, Stehen, Sitzen/Liegen, Schrittzahl und Lagewechsel) wiesen keine signifikante Verbesserung der Bewegungsaktivität auf (Tab. 34).

Tab. 34: Vergleich der Bewegungsaktivitäten zwischen prä- und poststationärer Phase über jeweils 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 5 Patienten) des Bewegungsprofils, das über sieben Tagen aufgezeichnet wurde. Das Bewegungsprofil beider Phasen enthält Informationen zu den Aktivitäten: Gehen, Stehen, Sitzen/Liegen, Schrittzahl und Lagewechsel.

Phasen	Parameter	MW	SD	MIN	MAX	p
prästationär poststationär	Gehen (%)	5,7 7,3	2,9 2,7	2,2 4,2	9,9 11,4	0,143
prästationär poststationär	Stehen (%)	16,8 19,7	4,3 3,7	12,4 13,8	22,6 23,2	0,230
prästationär poststationär	Sitzen (%)	77,5 73,1	7,2 5,7	67,6 67,5	85,0 82,0	0,179
prästationär poststationär	Schritte (n)	5387 6878	2427 2179	2151 4221	7998 9751	0,164
prästationär poststationär	Lagewechsel (n)	56,5 64,7	28,5 20,6	21,0 36,6	93,4 82,4	0,376

n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert.

Beim Vergleich der verbrachten Zeit während vertikaler (Stehen, Gehen) und horizontaler (Sitzen, Liegen) Position zeigte sich kein signifikanter Unterschied beider Phasen (Tab. 35).

Tab. 35: Vergleich der verbrachten Zeit in vertikaler und horizontaler Oberschenkelposition zwischen prä- und poststationärer Phase über jeweils 7 Tage. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 5 Patienten) der Positionen im Raum zweier Phasen. Verglichen wird die verbrachte Zeit der Oberschenkelpositionen in der vertikalen (Gehen, Stehen) und horizontalen (Sitzen, Liegen) Ebene.

Phase	Parameter	MW	SD	MIN	MAX	p
prästationär poststationär	Vertikal (%)	22,6 26,9	7,2 5,7	15,0 18,0	32,5 32,5	0,181
prästationär poststationär	Horizontal (%)	77,4 73,1	7,2 5,7	67,5 67,5	85,0 82,0	0,181

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert.

Integrative Analyse

Im Vergleich mit der prästationären Phase verschlechterte sich die stationäre Bewegungsaktivität beim Stehen und Sitzen signifikant. In der poststationären Phase verbesserte sich die körperliche Aktivität in fast allen Parametern signifikant gegenüber der stationären Phase. Signifikante Unterschiede zwischen der prä- und poststationären Phase gab es nicht. Übersicht zu den activPAL™ Parametern und wie sich die Bewegungsaktivität – verglichen mit den einzelnen Phasen untereinander – verhält (Abb. 13).

verglichene Phasen	activPAL™ Parameter					
	Gehen	Stehen	Sitzen/Liegen	Schritte	Lagewechsel	Vertikale
Prästationär vs. Stationär	n. s.	↓**	↑*	n. s.	n. s.	↓*
Stationär vs. Poststationär	↑*	↑*	↓**	↑**	n. s.	↑**
Prästationär vs. Poststationär	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Abb. 13: Übersicht zu der veränderten Bewegungsaktivität zwischen den einzelnen Phasen. Dargestellt sind die durch activPAL™ erhobenen Parameter der körperlichen Aktivität (n = 5 Patienten) und die signifikanten Veränderungen. Eine Untersuchungsphase dauerte sieben Tage. Prä- und Poststationären Zeiträume beziehen sich auf die Zeit in der Häuslichkeit vor bzw. nach der TCA-Therapie im Krankenhaus (stationäre Therapiephase). Die Vertikale Position fasst die Parameter Gehen und Stehen zusammen.

↑ = steigt; ↓ = fällt; p = Signifikanzwert; * = $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; n. s. = nicht signifikant.

Analyse der Erhebungsdauer

Das Bewegungsprofil ist in relative (Gehen, Stehen, Sitzen/Liegen) und absolute (Anzahl der Schritte und Lagewechsel) Parameter unterteilt. Mit größer werdendem Untersuchungszeitraum zeigt sich eine Erhöhung der Genauigkeit der einzelnen Messparameter. Je nach Parameter überschneiden sich ab dem vierten bis sechsten Tag die Streubereiche der einzelnen Messergebnisse nicht mehr (Abb. 14).

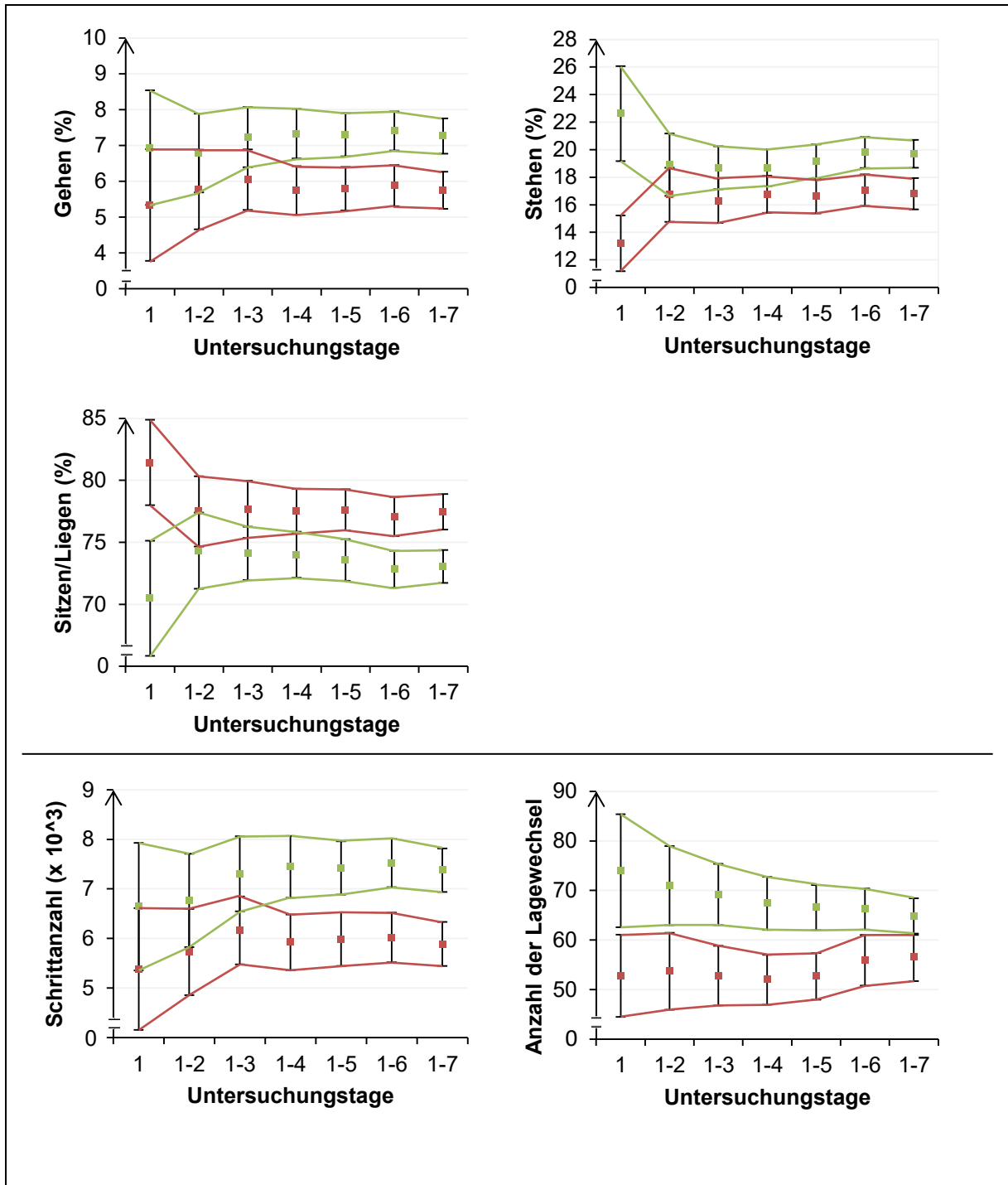


Abb. 14: Bewegungsaktivität in der prä- und poststationären Phase für die Parameter Gehen, Stehen und Sitzen/Liegen sowie Anzahl der Schritte und Lagewechsel. Die farbigen Punkte markieren den Mittelwert zu einem bestimmten Zeitpunkt des Erhebungszeitraumes in der prä- (rot) bzw. poststationären (grün) Phase. Zusätzlich ist der Standardfehler eingezeichnet. In Abhängigkeit der Erhebungsdauer wird die Datenerhebung zu späteren Zeitpunkten exakter. Frühestens ab Tag sechs sind alle Mittelwerte signifikant verschieden.

4.2.4 Ergebnisse der Power-Analyse

Zur Anwendbarkeit des vorliegenden Studiendesigns (Studienmodell 2) in zukünftigen klinischen Studien wurde eine Power-Analyse (Kapitel 3.6) durchgeführt. Hierbei diente jeder Patient auf Grund des longitudinalen Designs (prä- vs. posttherapeutisch) als seine eigene Kontrolle. Je nach Parameter ist eine Größe der Studienpopulation zwischen 14 (Anteil des Stehens) und 21 Patienten (Anteil des Gehens) notwendig (Tab. 36). Der Parameter „Anzahl der Lagewechsel“ benötigt eine Studienpopulation von 62 Probanden.

Tab. 36: Berechnung der benötigten Fallzahl mittels Power-Analyse. Durch die Determinanten *Power* (Teststärke), Signifikanzniveau und Effektgröße lässt sich die Fallzahl berechnen. Die Teststärke und das Signifikanzniveau werden vorher festgelegt. Die Fragestellung bei der Berechnung ist einseitig. Die Effektgröße errechnet sich aus der Differenz und den Standardabweichungen der Mittelwerte in den prä- und poststationären Phasen.

Parameter	Input			Output	
	Effektgröße	Signifikanzniveau	Teststärke (Power)	Benötigte Fallzahl	erreichte Power
Gehen	0,57	0,05	0,8	21	0,811
Stehen	0,72	0,05	0,8	14	0,816
Sitzen	0,67	0,05	0,8	16	0,818
Schritte	0,65	0,05	0,8	17	0,815
Lagewechsel	0,32	0,05	0,8	62	0,805

4.2.5 Vergleich der einzelnen Untersuchungstage in den verschiedenen Studienphasen

Zur Analyse der Bewegungsprofile werden die Schwankungen zwischen:

- den Tagen innerhalb einer Phase (z. B. Tag 1 vs. Tag 4 der stationären Phase) und
- den einzelnen Tagen unterschiedlicher Phasen (z. B. Tag 1 der prästationären Phase mit Tag 1 der stationären Phase) analysiert.

Die Betrachtung zwischen den Tagen innerhalb einer Phase zeigte, dass sich in der stationären Therapiephase der Anteil des Gehens (Abb. 15) zwischen dem fünften und siebenten Tag signifikant veränderte ($p = 0,043$). Beim Stehen veränderte sich der Anteil prästationär zwischen dem zweiten und dritten ($p = 0,005$), sechsten und siebenten ($p = 0,031$) und stationär zwischen dem vierten und sechsten ($p = 0,050$) Tag (Abb. 16) signifikant. Beim Sitzen gab es in der prästationären Phase signifikante Unterschiede ($p = 0,031$) zwischen dem sechsten und siebenten Tag (Abb. 17). Die Anzahl der Schritte (Abb. 18) unterlag in allen drei Phasen keinen signifikanten Unterschieden, die Lagewechsel

zeigten unter stationären Bedingungen zwischen dem ersten und sechsten Tag signifikante Unterschiede ($p = 0,045$; Abb. 19).

Die Betrachtung zwischen den einzelnen Tagen unterschiedlicher Phasen zeigte viele signifikante Schwankungen (Abb. 15 bis Abb. 19). So ist beispielsweise der Anteil des Gehens im Aktivitätsprofil am dritten bis siebenten Tag signifikant höher in der poststationären Phase als stationär (Abb. 15).

4. Ergebnisse

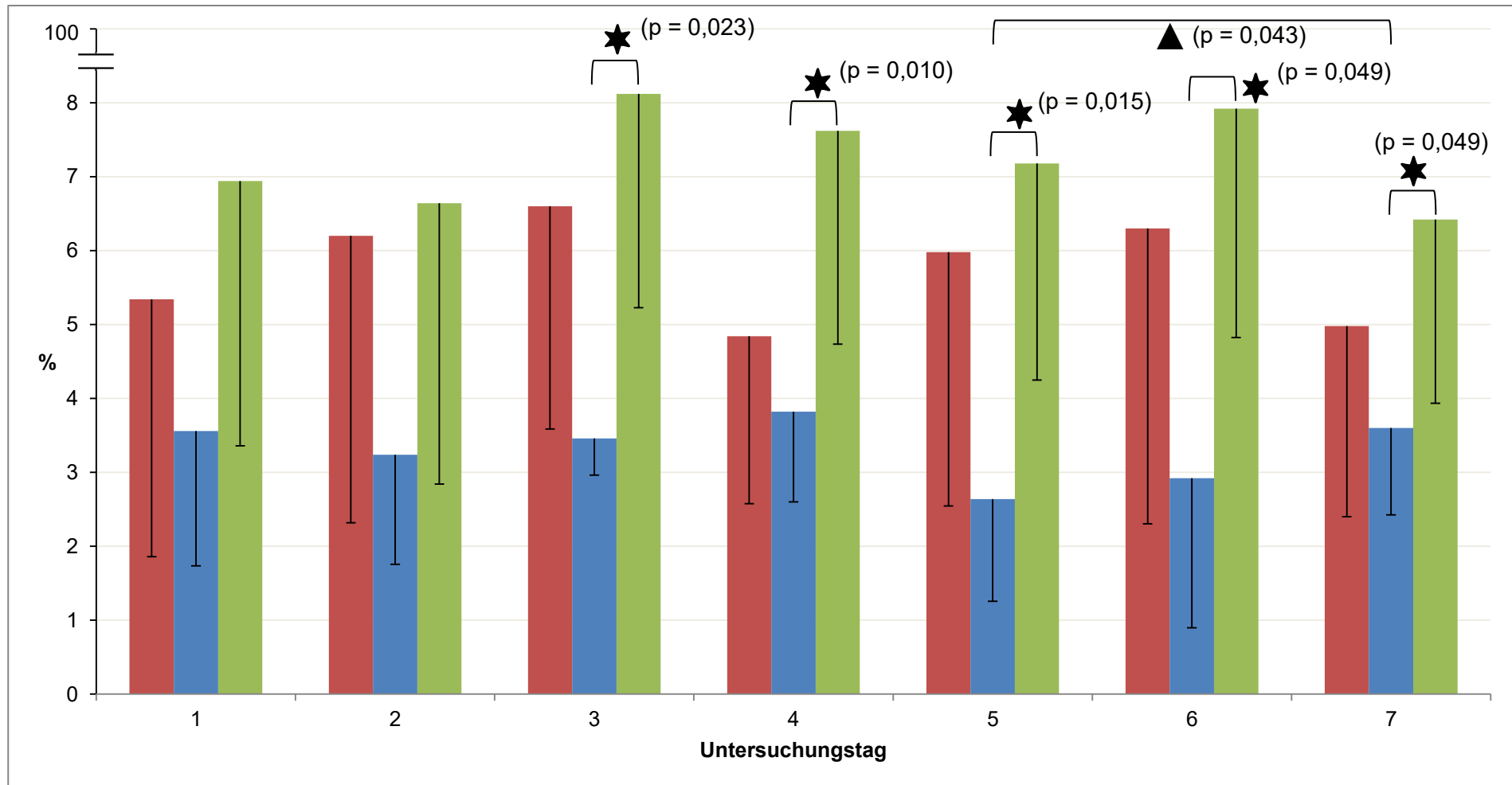


Abb. 15: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Gehen über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen. Signifikanzen zwischen den Tagen einer Phase werden mit einem Dreieck dargestellt, Signifikanzen zwischen den Phasen einzelner Tage mit einem Stern. n = 5 Patienten.

■ = prästationäre Phase; ■ = stationäre Therapiephase; ■ = poststationäre Phase; * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; p = Signifikanzwert.

4. Ergebnisse

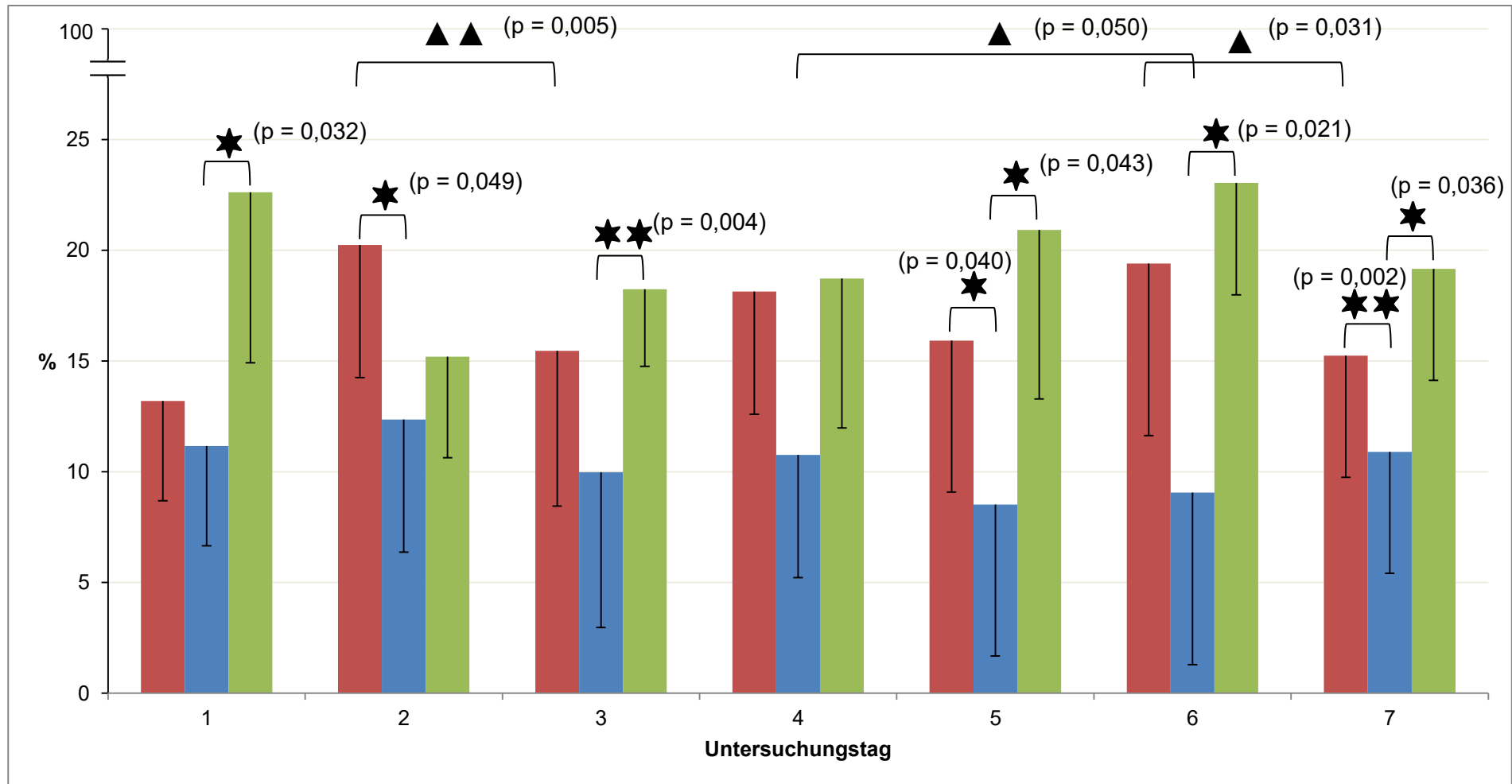


Abb. 16: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Stehen über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen. Signifikanzen zwischen den Tagen einer Phase werden mit einem Dreieck dargestellt, Signifikanzen zwischen den Phasen einzelner Tage mit einem Stern. n = 5 Patienten.

■ = prästationäre Phase; ■ = stationäre Therapiephase; ■ = poststationäre Phase; * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; p = Signifikanzwert.

4. Ergebnisse

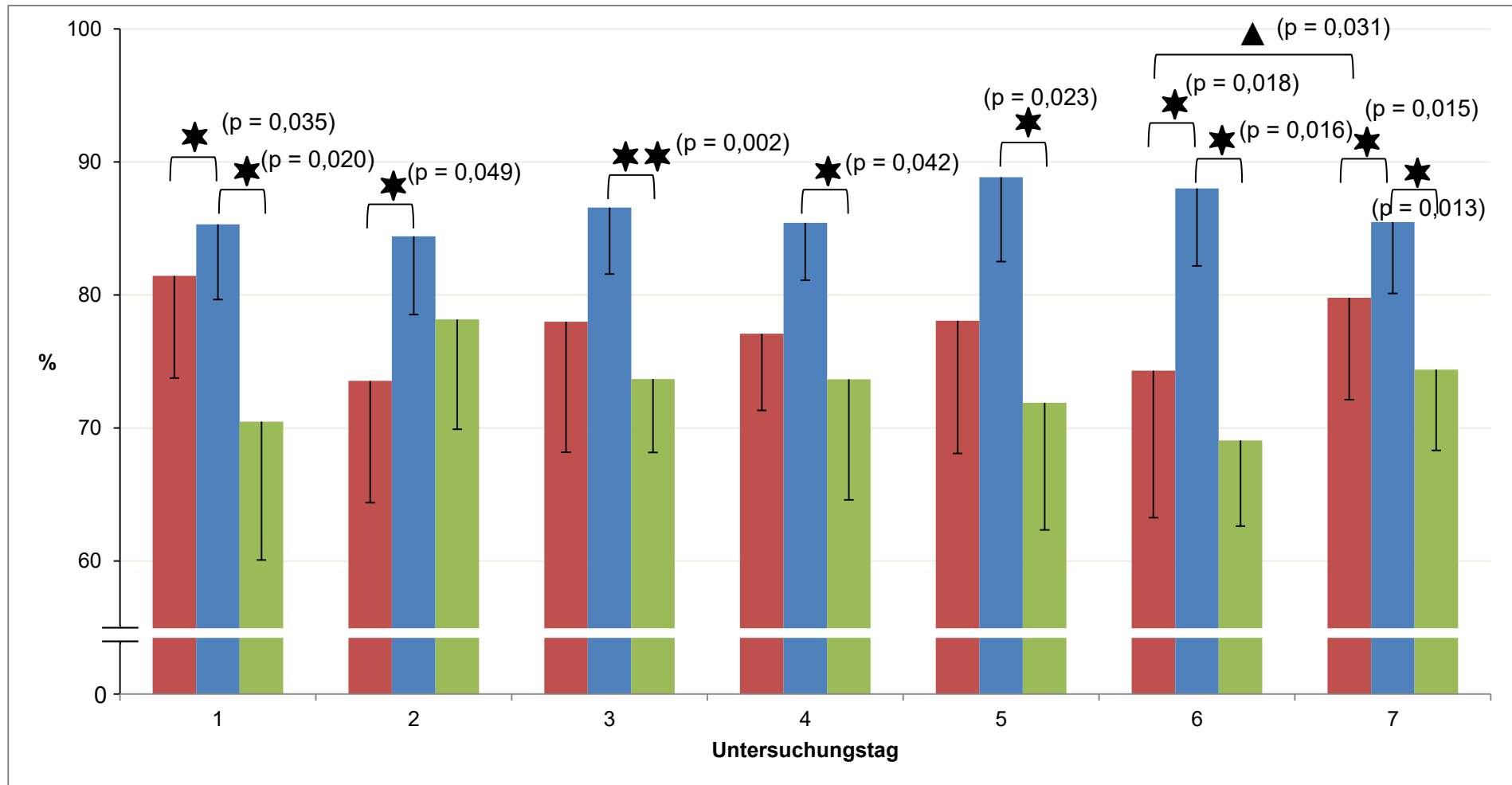


Abb. 17: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Sitzen/Liegen über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen. Signifikanzen zwischen den Tagen einer Phase werden mit einem Dreieck dargestellt, Signifikanzen zwischen den Phasen einzelner Tage mit einem Stern. n = 5 Patienten.

■ = prästationäre Phase; ■ = stationäre Therapiephase; ■ = poststationäre Phase; * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; p = Signifikanzwert.

4. Ergebnisse

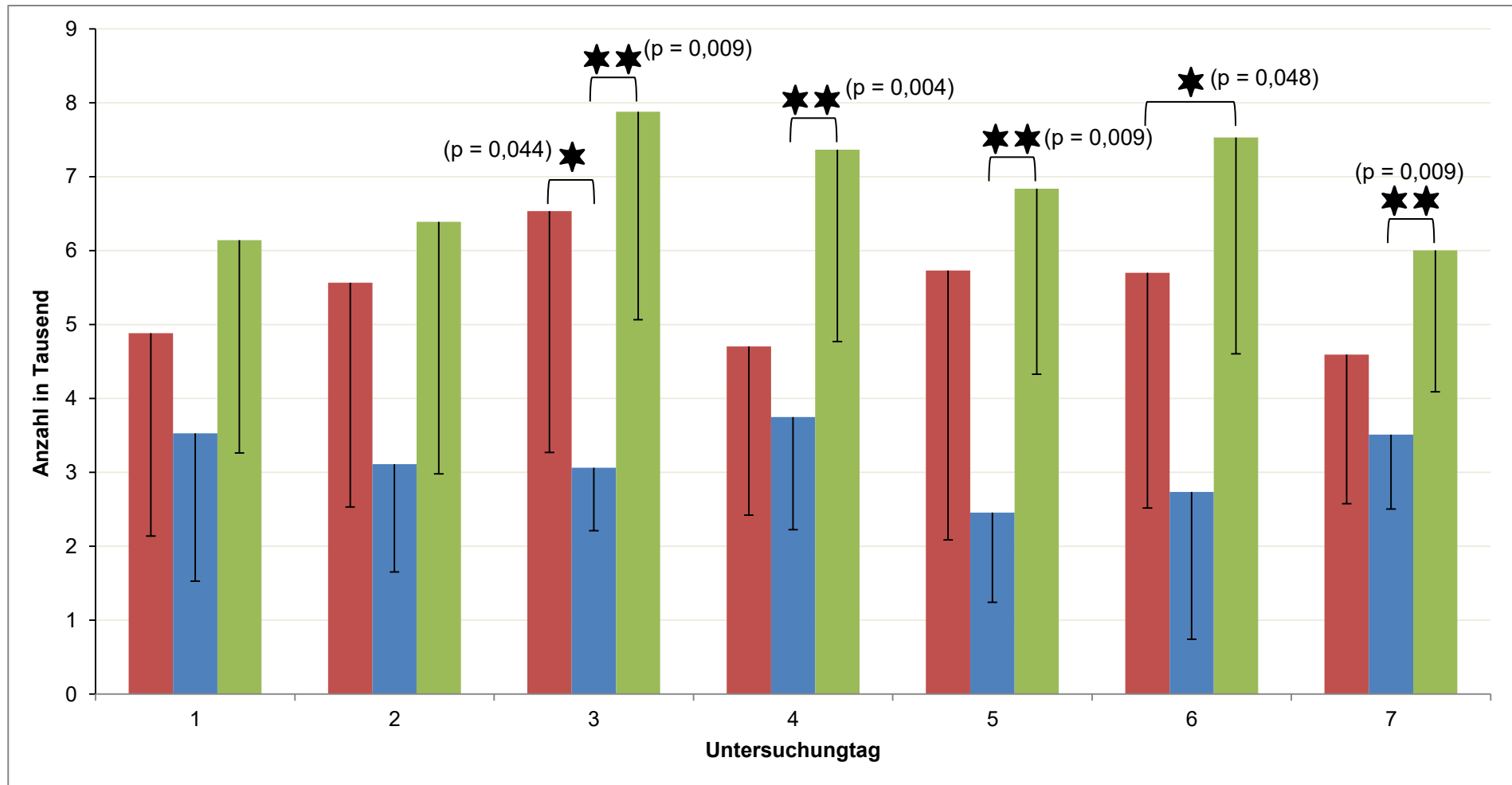


Abb. 18: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Schrittzahl über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen. Signifikanzen zwischen den Tagen einer Phase werden mit einem Dreieck dargestellt, Signifikanzen zwischen den Phasen einzelner Tage mit einem Stern. n = 5 Patienten.

■ = prästationäre Phase; ■ = stationäre Therapiephase; ■ = poststationäre Phase; * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; p = Signifikanzwert.

4. Ergebnisse

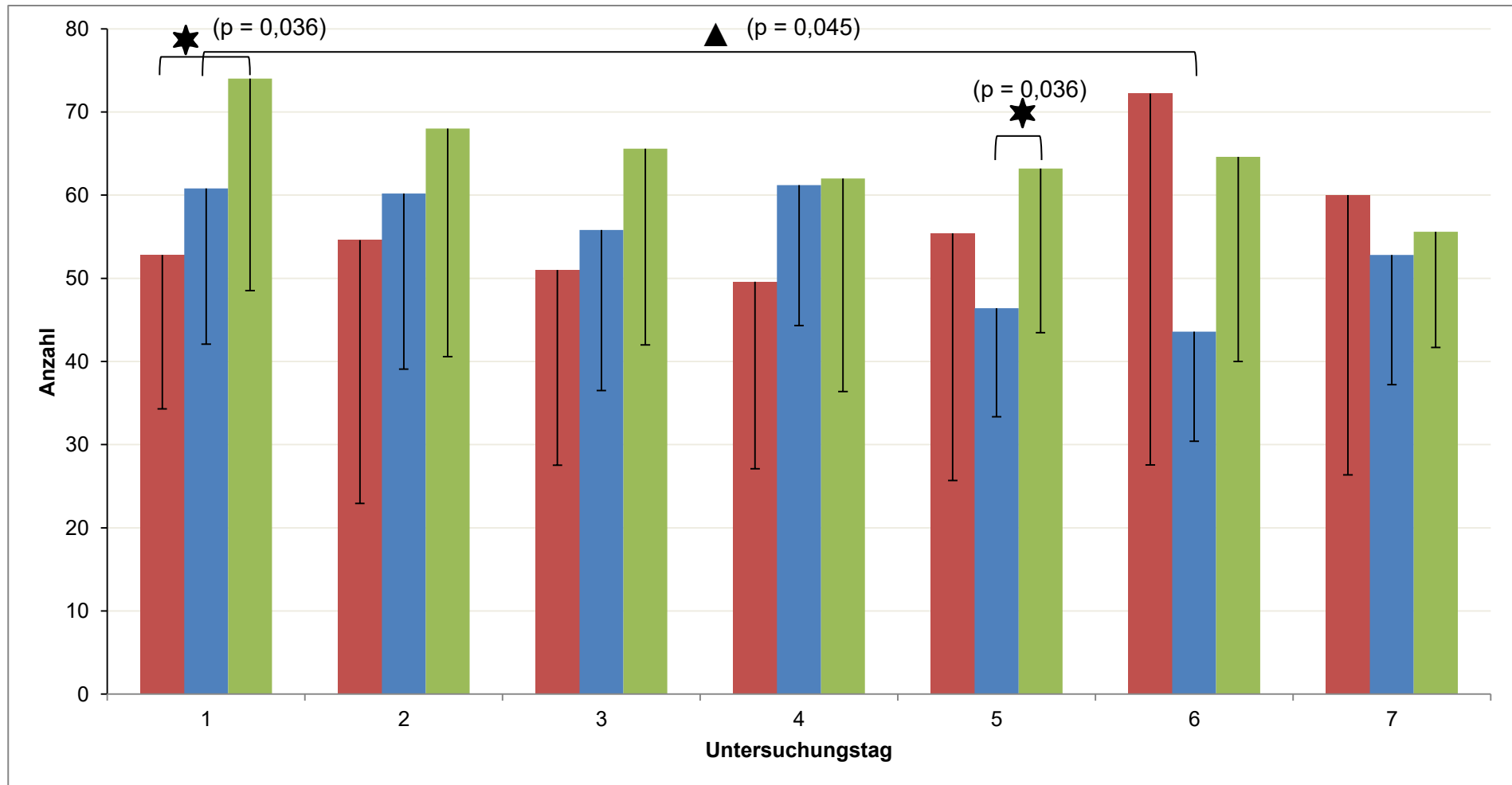


Abb. 19: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Lagewechsel über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen. Signifikanzen zwischen den Tagen einer Phase werden mit einem Dreieck dargestellt, Signifikanzen zwischen den Phasen einzelner Tage mit einem Stern. n = 5 Patienten.

■ = prästationäre Phase; ■ = stationäre Therapiephase; ■ = poststationäre Phase; * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; p = Signifikanzwert.

4.3 Numeric Rating-Scale

Zur Evaluierung der individuellen Krankheitsverläufe und Therapieeffekte aus Sicht der Patienten und Physiotherapeuten wurden die NRS-Fragebögen analysiert.

4.3.1 Selbsteinschätzung der Patienten

Die Untersuchung umfasste drei Zeiträume:

- Die Veränderung während der stationären Therapie im Studienmodell 1 (Abb. 20)
- Die Veränderung während der stationären Therapie im Studienmodell 2 (Tab. 37)
- Die Veränderung vom ersten Tag der prästationären Phase bis zum letzten Tag der poststationären Phase (Tab. 38)

Die Veränderung während der beiden stationären Therapiephasen

Durch die stationäre Therapie im Studienmodell 1 schätzten die Patienten mittels NRS ihre Beweglichkeit (4,3 vs. 6,5; $p = 0,011$), Standfähigkeit (4,4 vs. 6,4; $p = 0,003$) und Beeinträchtigung durch die Spastik (4,1 vs. 6,4; $p = 0,021$) am Entlassungstag signifikant besser ein als am Aufnahmetag (Abb. 20).

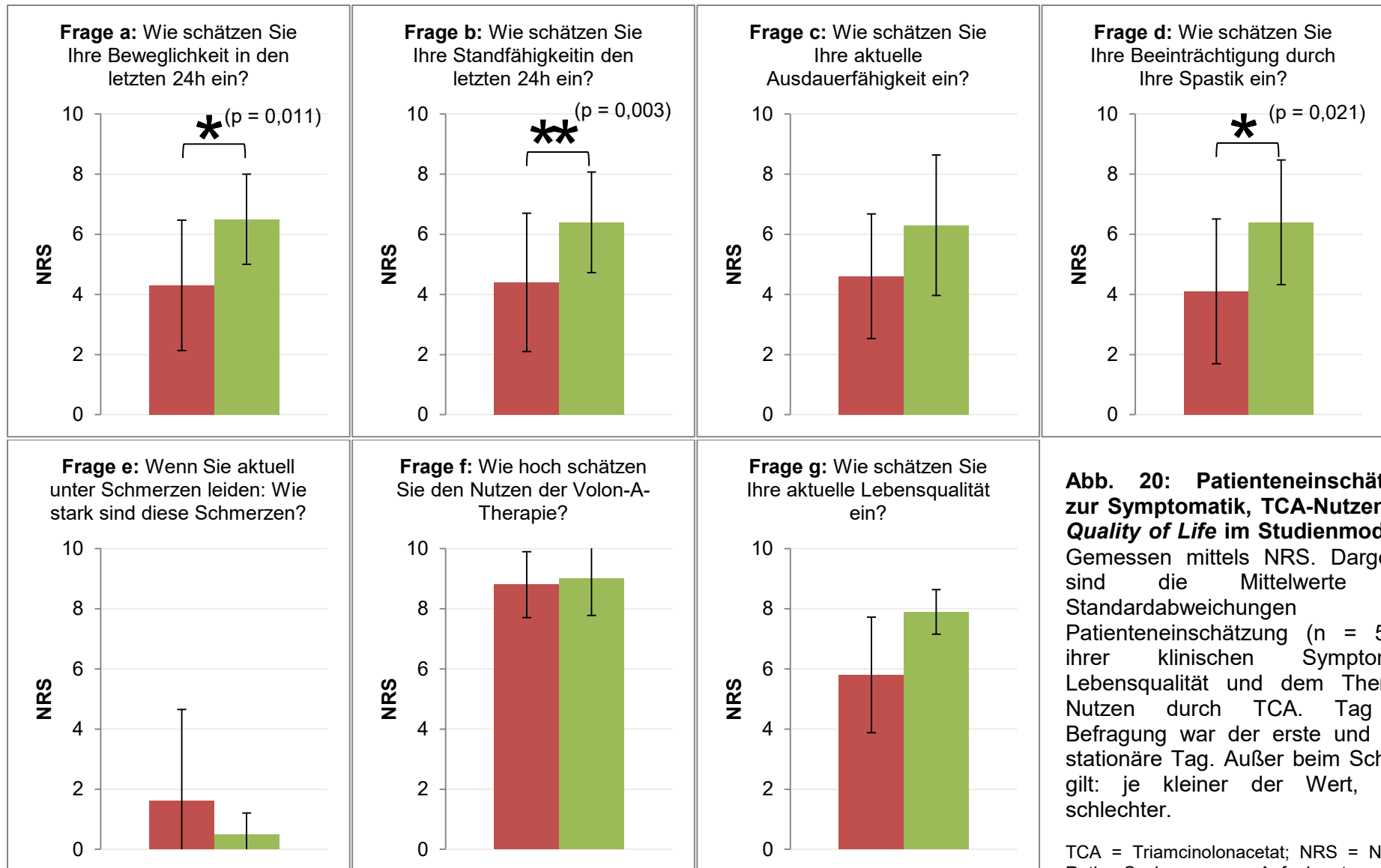


Abb. 20: Patienteneinschätzung zur Symptomatik, TCA-Nutzen und Quality of Life im Studienmodell 1. Gemessen mittels NRS. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Patienteneinschätzung (n = 5) zu ihrer klinischen Symptomatik, Lebensqualität und dem Therapie-Nutzen durch TCA. Tag der Befragung war der erste und letzte stationäre Tag. Außer beim Schmerz gilt: je kleiner der Wert, desto schlechter.

TCA = Triamcinolonacetat; NRS = Numeric Rating-Scale; ■ = Aufnahmetag; ■ = Entlassungstag; * = p ≤ 0,05; ** = p ≤ 0,01.

Die stationäre Behandlung im Studienmodell 2 bewirkte keine signifikante Verbesserung der individuellen Patienteneinschätzung zwischen Aufnahme- und Entlassungstag (Tab. 37).

Tab. 37: Veränderung der Patientenselbsteinschätzung im stationären Behandlungszeitraum des zweiten Studienmodells. Gemessen mittels NRS. Dargestellt ist die Patienteneinschätzung (n = 6), welche mittels Fragen (NRS) zu Beweglichkeit (A), Standfähigkeit (B), Ausdauerfähigkeit (C), Beeinträchtigung (D), Schmerzen (E), TCA-Nutzen (F) und QoL (G) zwischen dem Aufnahme- und Entlassungstag erhoben wurde. Außer beim Schmerz gilt: je geringer der Wert, desto schlechter.

Frage	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
A	Aufnahme	6,1	2,1	3,5	9,0	0,144
	Entlassung	7,4	1,6	5,0	9,0	
B	Aufnahme	5,6	2,5	2,5	9,0	0,235
	Entlassung	6,6	2,2	3,0	9,0	
C	Aufnahme	5,3	2,7	2,0	9,0	0,080
	Entlassung	7,4	1,4	5,0	9,0	
D	Aufnahme	6,4	2,9	3,0	9,0	0,224
	Entlassung	7,9	1,2	6,0	9,0	
E	Aufnahme	3,0	1,8	0,0	5,0	0,111
	Entlassung	1,5	1,5	0,0	4,0	
F	Aufnahme	8,8	0,9	7,0	9,5	0,562
	Entlassung	9,0	0,6	8,0	10,0	
G	Aufnahme	7,3	1,2	6,0	9,0	0,111
	Entlassung	8,3	1,2	7,0	10,0	

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert; NRS = *Numeric Rating-Scale*; TCA = Triamcinolonacetat; QoL = *Quality of Life*.

Veränderung vom ersten prästationären bis zum letzten poststationären Tag

Beim Vergleich zwischen dem ersten prästationären und dem letzten poststationären Tag zeigte sich keine Veränderung der Patientenselbsteinschätzung über vier Wochen (Tab. 38). Beim Vergleich der einzelnen Tage untereinander zeigte sich lediglich zwischen dem ersten prästationären und dem letzten stationären Tag eine verbesserte Einschätzung der Lebensqualität (7,0 vs. 8,2; $p = 0,004$).

Tab. 38: Veränderung der Patientenselbsteinschätzung zwischen dem ersten prästationären und letzten poststationären Tag. Gemessen mittels NRS. Dargestellt ist die Patienteneinschätzung ($n = 5$), welche mittels Fragen (NRS) zu Beweglichkeit (A), Standfähigkeit (B), Ausdauerfähigkeit (C), Beeinträchtigung (D), Schmerzen (E), TCA-Nutzen (G) und QoL (G) über vier Wochen im Studienmodell 2 erhoben wurde. Außer beim Schmerz gilt: je geringer der Wert, desto schlechter.

Frage	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
A	1. prästationäre Tag	6,9	1,7	5,0	9,0	0,658
	7. poststationäre Tag	7,4	2,3	4,0	9,5	
B	1. prästationäre Tag	5,6	2,3	3,0	9,0	0,080
	7. poststationäre Tag	8,1	1,2	6,0	9,0	
C	1. prästationäre Tag	7,0	2,0	5,0	9,0	0,740
	7. poststationäre Tag	7,4	1,8	5,0	9,0	
D	1. prästationäre Tag	6,4	1,8	4,5	9,0	0,101
	7. poststationäre Tag	7,8	1,6	5,0	9,0	
E	1. prästationäre Tag	2,8	3,1	0,0	7,0	1,000
	7. poststationäre Tag	2,8	3,0	0,0	7,0	
F	1. prästationäre Tag	8,6	1,1	7,0	10,0	0,607
	7. poststationäre Tag	8,9	0,6	8,0	9,5	
G	1. prästationäre Tag	7,0	1,6	5,0	9,0	0,052
	7. poststationäre Tag	8,4	0,9	7,0	9,0	

NRS = *Numeric Rating-Scale*; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert; TCA = Triamcinolonacetat; QoL = *Quality of Life*.

4.3.2 Analyse des Zustandes der Patienten durch den Physiotherapeuten

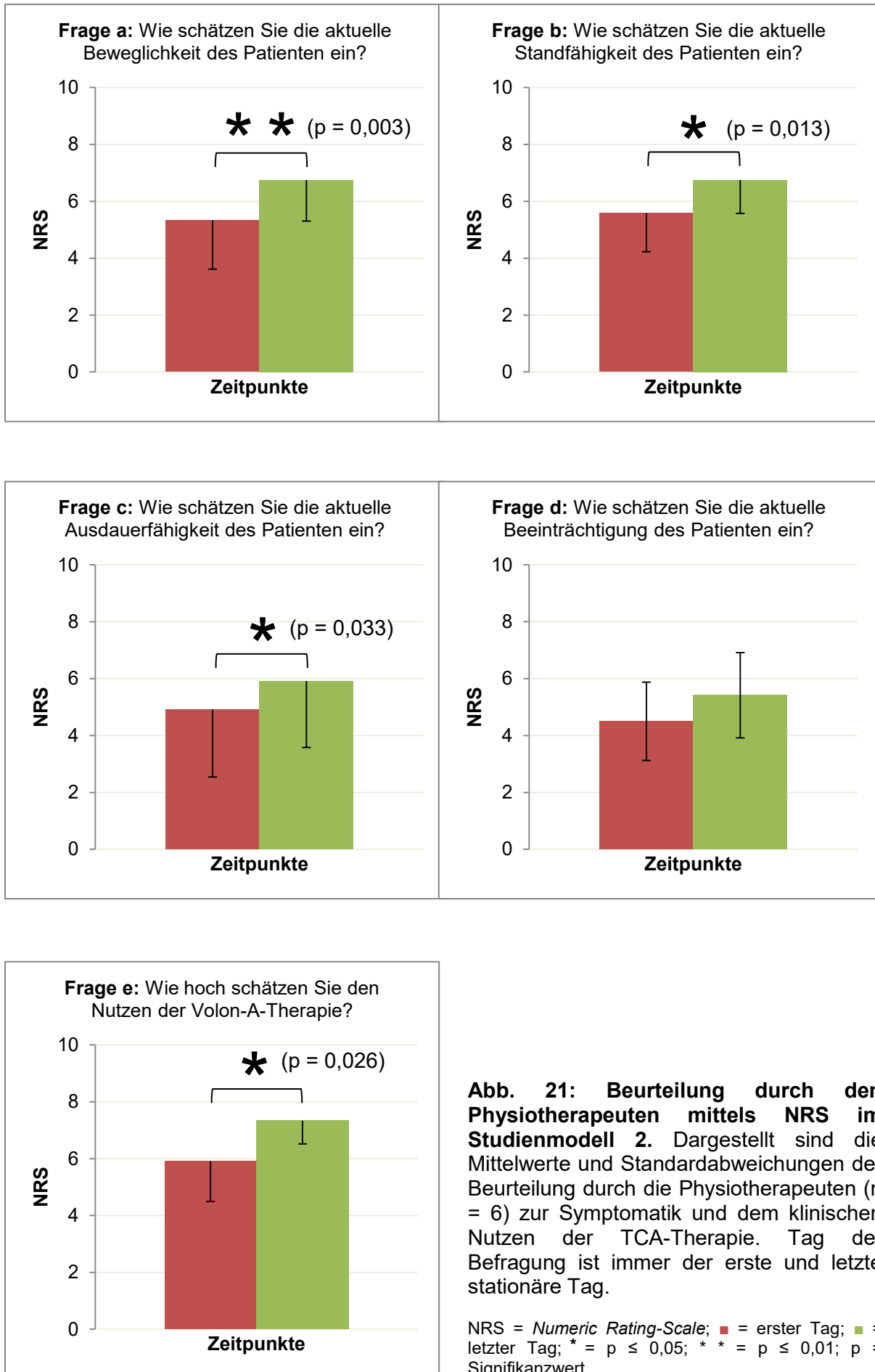
Bei der Analyse der Ergebnisse der Beurteilung durch die Physiotherapeuten am Aufnahme- und Entlassungstag zeigten sich signifikante Verbesserungen der Beweglichkeit (6,6 vs. 7,6; $p = 0,034$) und Ausdauer (5,4 vs. 6,4; $p = 0,034$) am Entlassungstag des ersten Studienmodells. Die restlichen Parameter veränderten sich nicht signifikant (Tab. 39).

Tab. 39: Beurteilung mittels NRS durch die Physiotherapeuten im Studienmodell 1. Veränderung der Beurteilung durch die Physiotherapeuten ($n = 5$) zu Beweglichkeit (A), Standfähigkeit (B), Ausdauerfähigkeit (C), Beeinträchtigung (D) und TCA-Nutzen (E) der Patienten. Erhebungszeitpunkte sind Aufnahme- und Entlassungstag.

Frage	Zeitpunkt	MW	SD	MIN	MAX	p
A	Aufnahme	6,6	1,8	4,0	9,0	0,034
	Entlassung	7,6	1,5	5,0	9,0	
B	Aufnahme	6,6	2,5	3,0	9,0	0,089
	Entlassung	7,6	1,7	5,0	9,0	
C	Aufnahme	5,4	2,2	3,0	7,0	0,034
	Entlassung	6,4	2,3	3,0	8,0	
D	Aufnahme	7,4	1,5	6,0	9,0	0,178
	Entlassung	7,8	1,3	6,0	9,0	
E	Aufnahme	7,2	2,0	5,0	9,0	0,097
	Entlassung	8,3	1,0	7,0	9,0	

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; MIN = kleinster Wert; MAX = größter Wert; p = Signifikanzwert; TCA = Triamcinolonacetat.

Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde in der stationären Phase des zweiten Studienmodells derselbe Vergleich durchgeführt. Hier zeigte sich am Entlassungstag eine aus Sicht der Physiotherapeuten gegenüber dem Aufnahmetag verbesserte Beweglichkeit (5,33 vs. 6,75; $p = 0,003$), Stand- (5,58 vs. 6,75; $p = 0,013$) und Ausdauerfähigkeit (4,92 vs. 5,92; $p = 0,033$) der Patienten. Die Meinung der Physiotherapeuten über den Nutzen von TCA (5,92 vs. 7,33; $p = 0,026$) verbesserte sich signifikant (Abb. 21).



5. Diskussion

Hintergrund

Das primäre Studienziel war die Etablierung einer objektiven Langzeit-Messmethode zur Beurteilung der Bewegungsaktivität bei Patienten mit spastischen Paresen. Darüber hinaus wurde ein Studiendesign entwickelt, mit dem über eine kontinuierliche Langzeitmessung ein Bewegungsprofil erstellt und dadurch ein Therapieeinfluss evaluiert werden kann. Zur Erarbeitung des Studiendesigns diente exemplarisch ein Kollektiv von MS-Patienten, die an einer spastisch-paretischen Symptomatik leiden und regelmäßig mit TCA behandelt werden.

Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems sind sehr häufig (Barmer GEK 2014). In vielen Fällen ist eine Störung des zentralen Nervensystems z. B. als Zustand nach Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma oder MS-Krankheitsaktivität die Ursache, was zu neuromuskulären Störungen – wie einer spastischen Parese – führen kann. Neben den kausalerorientierten Interventionen spielt der symptomatische Therapieansatz eine entscheidende Rolle zur optimalen Behandlung dieser Patienten. Die Bewertung der spastischen Parese hat durch die Auswirkung auf die Bewegungsaktivität einen hohen Stellenwert in der Planung und Umstellung der Therapie. Bisher gibt es keine anerkannte Methode im klinischen Alltag, die Aktivität von Patienten mit einem spastisch-paretischen Symptomenkomplex mittels einer Langzeitmessung objektiv zu erheben. Das Fehlen einer objektiven Goldstandard-Methode, um die Auswirkungen durch die Krankheit und Therapie auf die Beweglichkeit zu messen, hat zur Entstehung einer Vielzahl von Einzeltests geführt (Pearson et al. 2004), die in der Regel nur Teilaspekte der individuellen und sehr komplexen Symptomatik abbilden. Der T25FW drückt z. B. lediglich die Gehfähigkeit einer kurzen Strecke aus, wohingegen der MAS die Spastizität als Momentaufnahme abbildet.

Im ambulanten und stationären Alltag wird die Fluktuation der spastisch-paretischen Symptome über die Zeit in der Regel lediglich durch die Beurteilung des Ganges (Gangbild, Gehstrecke und -zeit) bzw. der NRS, des MAS oder EDSS bestimmt. Diese Tests stehen einerseits auf Grund der Untersucherabhängigkeit und andererseits als subjektive Beurteilung einer Momentaufnahme zur Diskussion. Der Arzt ist bei der Beurteilung zeitlich limitiert und das Ergebnis wird oft durch die klinischen Eindrücke des Patienten beeinflusst. Bislang eingesetzte klinische Messmethoden haben verschiedenste Limitationen (Goldman et al. 2010). Die Bewertung mittels EDSS steht zur Diskussion, da der Score untersucherabhängig ist und das Ergebnis im mittleren und höheren EDSS-Bereich von der Gehfähigkeit dominiert wird (Whitaker et al. 1995), die von Tag zu Tag oder während eines Tages stark variieren kann (Albrecht et al. 2001). In den mittleren und höheren Stufen ist der Test relativ unempfindlich gegenüber klinischen Veränderungen, die nicht die Gehfähigkeit beeinträchtigen, wie beispielsweise neuropsychologische Veränderungen (Noseworthy

1994a). Insgesamt weist der Test eine geringe Sensitivität und eine niedrige Intrarater- und Interrater-Reliabilität auf (Goodkin 1991). Zudem erfragen viele Untersucher die Gehleistung, anstatt diese objektiv zu messen. Einige Patienten und Untersucher schätzen dabei die Gehstrecke ungenau ein (Giantomaso et al. 2003; Ringel & Zettl 2006; Sharrack & Hughes 1997). Patienten neigen dazu, ihre maximale Gehstrecke insgesamt zu überschätzen, während Untersucher die Patientenleistung eher unterschätzen (Giantomaso et al. 2003). Die Verwendung der MAS wird kritisch diskutiert (Pandyan et al. 1999), da die Spastizität kein kontinuierlich-lineares Phänomen darstellt und die wichtigen Gütekriterien der Reliabilität und Validität umstritten sind. Zwischen der Wahrnehmung der Spastik und der MAS besteht nur ein schwacher Zusammenhang (Farrar et al. 2008).

Die hier diskutierten Aspekte belegen die Notwendigkeit der Etablierung einer kontinuierlichen und objektiven Messmethode zur Bestimmung des für die Lebensqualität des Patienten sehr wichtigen Bewegungsprofils.

Um ein Studiendesign zu entwickeln, mit dem bei spastisch-paretischen Patienten über eine kontinuierliche Langzeit-Messmethode das Bewegungsprofil untersucht und der Therapieeinfluss objektiv evaluiert werden kann, wurden MS-Patienten gewählt, die regelmäßig durch intrathekale TCA-Applikationen eine antispastische Therapie bekamen.

Bisher gibt es keine wissenschaftliche Untersuchung, die ein Studiendesign zur Erfassung von Bewegungsaktivität mittels kontinuierlicher Langzeitmessung bei o. g. Patienten unter stationären oder häuslichen Bedingungen untersucht. Studien, die sich mit dem Einfluss der TCA-Therapie auf die körperliche Aktivität von MS-Patienten beschäftigten, erhoben den Therapieeffekt über etablierte Tests (z. B. EDSS, T25FW oder maximale Gehstrecke) und führten bisher keine kontinuierliche Erfassung der Mobilität durch (Abu-Mugheisib et al. 2011; Müller et al. 2014). Die primären Studienziele waren dabei vorwiegend der Vergleich zwischen den Vorher-Nachher Werten spinaler Scores der Autoren, des EDSS, der maximalen Gehstrecke oder dem T25FW. Fluktuierende Zustände innerhalb eines Tages oder zwischen den Tagen konnten hierdurch nicht kontinuierlich erfasst werden.

Ziel

Der technische Fortschritt hat dazu geführt, dass heute die objektive Messung der körperlichen Aktivität in klinischen Studien zur Bewertung einer Therapie potenziell genutzt werden kann. Durch eine kontinuierliche Datenerfassung der Bewegungsaktivität (Mobilitätsmonitoring) über längere Zeiträume können aus den objektiv gewonnenen Erkenntnissen individuellere Therapieplanungen und -umstellungen erfolgen. Erfolgreiche oder frustrane Behandlungen lassen sich auf Basis der individuellen körperlichen Aktivität objektiv überprüfen. Bewegungen werden dadurch kontinuierlich – z. B. sieben Tage lang – klassifiziert und quantifiziert.

In vorliegender Pilotstudie wurde – exemplarisch anhand von MS-Patienten mit TCA-Behandlung – eine objektive Langzeit-Messmethode erforscht und ein Studiendesign zum Mobilitätsmonitoring erstellt, mit dem auch Therapieeinflüsse evaluiert werden können. In späterer Anwendung des vorliegenden Konzepts lassen sich verschiedene Entitäten und Therapieinterventionen mit Einfluss auf die körperliche Aktivität untersuchen.

Patienten, Materialien und Methoden

Patientenkollektiv

Zur Erarbeitung und Überprüfung des Konzepts eigneten sich exemplarisch MS-Patienten mit einem spastisch-paretischen Syndrom und einer gezielten antispastischen Therapie. MS-Patienten leiden an einer Vielzahl von verschiedenen Symptomen (Kapitel 1.1.3). Das spastisch-paretische Symptom spielt dabei für die Patienten eine zentrale Rolle, da die eingeschränkte Mobilität die Teilnahme am sozialen Leben beeinflusst, zu weiteren Begleiterkrankungen führen kann und die Lebensqualität verringert (LaRocca 2011). Eine positive Wirkung durch verbesserte körperliche Aktivität auf die Symptome konnte beobachtet werden (Rietberg et al. 2004). Eine Verschlechterung der Symptome ist mit einem signifikant niedrigeren Level der körperlichen Aktivität verknüpft (Motl et al. 2008a).

Die Indikation zur *Off-label*-Therapie mit i. t. TCA wird bei weit fortgeschrittener Spastik gestellt. Eine individuelle Anpassung der Therapie ist bei MS-Patienten wichtig, um eine optimale Bewegungsaktivität zu erreichen. So kann eine zu hoch angesetzte Therapiedosis die Bewegungsaktivität iatrogen verschlechtern, da einige Patienten von ihrer Spastik funktionell profitieren. In Abhängigkeit der Bewegungsaktivität kann entschieden werden, ob die invasive Therapie fortgesetzt wird, eine Dosisanpassung erfolgen muss oder eine Beendigung der TCA-Therapie nötig ist. Für die Studie eigneten sich mit TCA behandelte MS-Patienten, da die Applikation alle drei Monate stattfindet und dadurch ein Therapieeffekt fokussiert messbar wird. Nicht nur bei therapeutisch neu eingestellten Patienten, sondern auch bei länger behandelten Patienten kann das Studiendesign angewendet werden.

Auf Grundlage der Ergebnisse von Studien über GKS bis zum Jahr 2000 – u. a. dass es möglicherweise keine Effektunterschiede zwischen intrathekaler und intravenöser GKS-Therapie gibt – und der anhaltenden Debatte über die möglichen Nebenwirkungen der intrathekalen Therapie, sind Forschungen und Behandlungen in diese Richtung vorrübergehend beendet worden (Müller 2009). Die frühen Studien über intrathekale GKS-Applikationen untersuchten entweder lediglich kurz wirksames GKS (z. B. MP) oder applizierten zu geringe TCA-Dosen. Spätere Studien ab dem Jahr 2000 erhöhten zwar die Anzahl der TCA-Applikationen, die Messmethoden blieben allerdings weiterhin

untersucherabhängig und schlossen keine objektive sowie kontinuierliche Datenerhebung über einen längeren Zeitraum ein (Abu-Mugheisib et al. 2011). Rohrbach et al. konnten beobachten, dass die TCA-Behandlung – gemessen am spinalen Score der Autoren – einen signifikant größeren Erfolg als die Vergleichsgruppe mit oraler Medikation hatte (Rohrbach et al. 1988). Eine weitere Studie zeigte später, dass sich der EDSS sowohl durch MP i.v. (5 x 100 mg tgl., dann ausschleichend über vier Wochen) als auch mit intrathekalem TCA (3 x 40 mg) signifikant verbesserte. Einen signifikanten Unterschied beider Gruppen gab es jedoch nicht (Heun et al. 1992).

Diese Sachverhalte untermauern die Suche nach einer praktikablen Untersuchungsmethode, die ein kontinuierliches Therapiemonitoring bei Patienten mit spastischen Paresen zulässt.

Instrumentenwahl

Zur Erfassung der spastisch-paretischen Symptomatik über die Bewegungsaktivität ist eine kontinuierliche Langzeitmessung geeignet. So können die Grenzen und Limitationen herkömmlicher Methoden aufgehoben werden, da z. B. keine punktuelle und kurzzeitige Erfassung mehr stattfindet, dessen Ergebnis sehr von den Tagesschwankungen abhängt. Des Weiteren spielt die Untersucherabhängigkeit keine Rolle mehr. Ein weiterer Nachteil bisheriger etablierter Methoden ist die Darstellung von Teilaspekten.

Zur Messung der körperlichen Aktivität stehen verschiedene objektive und subjektive Methoden (z. B. direkte Beobachtung, Pedometrie oder Tagebücher) zur Verfügung (Beneke & Leithäuser 2008).

Die Referenzmethoden (DLW, direkte und indirekte Beobachtung) sind die genauesten Methoden, körperliche Aktivität zu untersuchen. Allerdings eignen sie sich nicht für die vorliegende Untersuchung, da sie zu aufwendig, kosten- und personalintensiv sind (Müller et al. 2010).

Von den objektiven Verfahren ist die Methode der Herzfrequenzbestimmung eine einfache und kostengünstige Möglichkeit, über den ungefähren Energieverbrauch die körperliche Aktivität abzuleiten. Sie ist jedoch für uns ungeeignet, da sich die körperliche Aktivität spastisch-paretischer Patienten auf einer eher niedrigeren Intensitätsstufe befindet, was zu einer ungenauen Messmethode zwischen Herzfrequenz und Energieverbrauch führt (Livingstone 1997). Zudem beeinflussen die körperliche Konstitution (Schutz et al. 2001) und verschiedene externe Faktoren wie Stress, Koffein und Körperhaltung (Livingstone 1997; Vanhees et al. 2005) die Frequenz. Des Weiteren werden keine Details zur körperlichen Aktivität angegeben, weshalb auch der Pedometer für die vorliegende Untersuchung ungeeignet ist. Bewegungsmonitore – wie die Beschleunigungssensoren – gelten bei der

Messung der körperlichen Aktivität international als bevorzugtes Instrument. Neben einer kontinuierlichen Aufzeichnung über mehrere Tage ermöglichen sie die Aufzeichnung in der Häuslichkeit (Gabrys et al. 2014; Ng & Kent-Braun 1997; Motl 2008b).

Die subjektiven Verfahren sind durch den relativ geringen finanziellen Aufwand und einer einfachen Anwendbarkeit vor allem für große Stichproben geeignet (Vanhees et al. 2005). Sie sind allerdings bei Patienten mit niedrigen Intensitäten bzw. hohem Sitz- und Liegeanteil – beides typische Bewegungsmuster bei Patienten mit spastischen Paresen der unteren Extremitäten – ungeeignet (Ng & Kent-Braun 1997), da die Aktivität von betroffenen Patienten über- oder unterschätzt wird. Im Vergleich mit objektiven Messmethoden korrelieren die Messergebnisse subjektiver Verfahren daher nur niedrig bis moderat (Prince et al. 2008). Ein weiteres Problem bzgl. der Reliabilität stellt die kognitive Fähigkeit dar, die eine Grundlage der Selbstbewertung ist. Eine Störung der kognitiven Fähigkeit ist ein häufiges Symptom im Krankheitsverlauf (über 60%) von MS-Patienten (Fischer et al. 2014; Stuke et al. 2009; Winkelmann et al. 2007).

Unter den potentiellen Messmethoden wird ein Beschleunigungssensor gesucht, mit dem eine praktikable und objektive Datenerhebung der Bewegungsaktivität im klinischen Alltag und in der Häuslichkeit über einen längeren Zeitraum möglich ist. Der Sensor darf die Bewegungsaktivität des Patienten nicht einschränken und muss in der Anwendung einfach sein. Wir haben uns für eine Untersuchung mit dem activPAL™-Sensor entschieden. Der Umgang mit dem kleinen (3,5 x 5,3 x 0,7 cm) und leichten (15 gr) Sensor kann vom Patienten in kurzer Zeit erlernt werden. Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind – bis auf Dusch- und Badevorgänge – ohne Einschränkungen möglich. Mit Hilfe des Sensors ist eine kontinuierliche Langzeitüberwachung und genaue Analyse der Bewegungsaktivität möglich, indem die Bewegung in verschiedenen Aktivitätsformen klassifiziert und quantifiziert wird (PAL Technologies 2008). Zu einer validen und reliablen Datenerfassung der Bewegungsaktivität reicht ein einzelner Sensor aus. Er wurde für die Erfassung der sitzend, aufrecht stehend und gehend verbrachten Zeit sowie für die Anzahl der Schritte, Lagewechsel und Kadenz validiert (Godfrey et al. 2007; Grant et al. 2006; Ryan et al. 2006).

Es gibt ein breites Spektrum sowohl von gesunden Probanden als auch von Patienten, die in Studien mit activPAL™ untersucht wurden (ActivPAL Bibliografie 2015). Neben der Bewegungsaktivität von älteren Probanden (Chastin et al. 2012; Grant et al. 2008; Grant et al. 2010) wurde die Mobilität unter anderem bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Cindy Ng et al. 2012), Morbus Parkinson (Brauer et al. 2011; Lamont et al. 2012; Rochester et al. 2012) und peripher arterieller Verschlusskrankheit (Clarke et al. 2013) untersucht. Wenige Untersuchungen beschäftigten sich mit der Messung von MS-Patienten durch activPAL™ (Thomas et al. 2010; Van der Linden et al. 2014), wobei keine

dieser Studien die komplexe Bewegungsaktivität beim spastisch-paretischen Symptomenkomplex analysierte.

Studiendesign

Ob die gemessenen Daten repräsentativ für die tatsächliche Bewegungsaktivität der Patienten sind, hängt unter anderem von der Dauer des Erhebungszeitraumes ab. Je länger der Untersuchungszeitraum dauert, desto genauer spiegelt das erstellte Bewegungsprofil die realistische Bewegungsaktivität wieder. Allerdings sinkt mit der Zunahme des Untersuchungszeitraumes die Akzeptanz der Methode. Die Ergebnisse in vorliegender Untersuchung zeigen (Kapitel 4.2.3), dass – in Abhängigkeit des Parameters – ein Erhebungszeitraum von mindestens vier bis sechs Tagen notwendig ist, um aussagekräftige Daten zu erhalten.

Wir empfehlen daher einen Erhebungszeitraum von mindestens sechs Tagen, wobei dann die wochentags-abhängigen Schwankungen – vor allem zwischen Werktag und Wochenendtag – berücksichtigt werden müssten. Besser wäre ein Erhebungszeitraum von sieben Tagen, um aussagekräftige Daten beim Vorher-Nachher-Vergleich zu erhalten und bei der Erfassung auch das komplette Wochenende einzuschließen (Tudor-Locke et al. 2012). Dies passt zu den Empfehlungen in der Literatur, die zur Eliminierung von wochentags assoziierten Schwankungen der Aktivität – je nach Fragestellung – eine kontinuierliche Aufzeichnung über 5 - 7 Tage empfehlen (Matthews et al. 2002; Trost et al. 2000; Trost et al. 2005; Tudor-Locke et al. 2012).

Da sich im Studienmodell 1 Limitationen bei der Erstellung des Bewegungsprofils unter stationären Bedingungen zeigten (s. u.), wurde das Studiendesign optimiert und die Bewegungsaktivität im Studienmodell 2 zusätzlich unter häuslichen Bedingungen in einer prä- und poststationären Phase untersucht. Die Messung der poststationären Phase fand sieben Tage nach der Entlassung statt, da der optimale Therapieeffekt einer intrathekalen TCA-Behandlung bei MS-Patienten nicht direkt nach Abschluss der Therapie, sondern einige Tage danach eintritt.

Um das objektive Langzeit-Bewegungsprofil mit den herkömmlichen und etablierten Messinstrumenten (z. B. EDSS, T25FW, maximale Gehstrecke, NRS) zu vergleichen, wurden jeweils am Aufnahme- und Entlassungstag in den stationären Phasen entsprechende Tests durchgeführt.

Ergebnisse Studienmodell 1

Langzeit-Bewegungsprofil von MS-Patienten mit spastisch-paretischen Symptomen in Abhängigkeit der Wochentage unter stationären Bedingungen

In den stationären Phasen beider Studienmodelle lag – entgegen unserer Annahme – eine durchgehend niedrige Bewegungsaktivität vor. Nur an wenigen stationären Tagen im zweiten Studienmodell (Kapitel 4.2.5) zeigte sich eine veränderte Aktivität der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils, z. B. nahm der Anteil des Gehens nur vom fünften bis zum siebenten Tag signifikant zu (2,6 %; 3,6 %; $p = 0,043$), während der Anteil des Stehens vom vierten bis sechsten Tag abnahm (10,8 %; 9,1 %; $p = 0,05$). Ein gleichgerichteter Anstieg der Aktivitätsparameter ließ sich im Vergleich der stationären Tage untereinander aber nicht erkennen.

Nach unserer Erfahrung aus der vorliegenden Studie wird das kontinuierliche Bewegungsprofil unter stationären Bedingungen durch den Stationsablauf und logistischen Aspekten vorrangig geprägt. Zum einen gibt es verschiedene Wartezeiten im klinischen Alltag und vorgeschriebene Liegezeiten von zwei Stunden nach jeder Applikation (alle zwei Werktage). Zum anderen liegt in der Klinik ein eingeschränkter Bewegungsradius vor, durch den die Patienten nicht den vollen Umfang ihrer potentiellen Leistungsfähigkeit (z. B. Tätigkeiten im Haushalt bzw. berufliche Aktivitäten) ausnutzen. Eine Darstellung der realistischen Bewegungsaktivität von spastisch-paretischen Patienten lässt sich daher in diesem Studiendesign nicht abbilden.

Langzeit-Bewegungsprofil unter stationären Bedingungen im Vergleich mit etablierten klinisch-neurologischen Messinstrumenten

Ob eine Abhängigkeit zwischen dem Bewegungsprofil und den etablierten Messmethoden am stationären Aufnahme- und Entlassungstag besteht, überprüften wir mit einem Vergleich beider Verfahren (Korrelation). Dabei wurden die etablierten Tests mit dem objektiven Bewegungsprofil verglichen, die eine signifikante Veränderung zwischen Aufnahme- und Entlassungstag zeigten.

Der Vergleich zwischen den Parametern des Bewegungsprofils und den etablierten Messparametern (Kapitel 4.1.3) im Studienmodell 1 zeigte, dass lediglich ein Untersuchungsparameter (Patienteneinschätzung zur Standfähigkeit am Aufnahmetag) mit dem Anteil des Gehens korrelierte ($R = 0,812$; $p = 0,048$). Zur Überprüfung dieses Ergebnisses zeigte sich in der stationären Phase des zweiten Studienmodells ein ähnliches Bild. Sehr wenige der etablierten Untersuchungsparameter korrelierten mit den Bewegungsprofil-Parametern (z. B. der T25FW mit dem Anteil des Stehens am Aufnahme-

und Entlassungstag). Dieses Ergebnis bestätigte unsere oben beschriebenen Erkenntnisse aus der Analyse der stationären Bewegungsprofile, nämlich dass die Limitationen im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes eine realistische Darstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Patienten mittels objektiver Langzeitmessung behindern. Während die etablierten Messmethoden wie der T25FW oder die maximale Gehstrecke einen Therapieeffekt zwischen Aufnahme- und Entlassungstag zeigten, konnte dies über das Bewegungsprofil an diesen Tagen nicht bestätigt werden. Unter stationären Bedingungen lässt sich kein repräsentatives Langzeit-Bewegungsprofil von Patienten mit spastisch-paretischer Symptomatik aufzeichnen, da die Patienten nicht den vollen Umfang ihrer potentiellen Leistungsfähigkeit ausnutzen. Zur Erreichung des Primärziels wurde das Studiendesign aus dem ersten Studienmodell optimiert und ein zweites Studienmodell entwickelt, in dem die Bewegungsaktivität zusätzlich in den häuslichen Alltag integriert wurde.

Der Nachweis eines positiven Therapieeffektes durch die etablierten Methoden war nicht Aufgabe der vorliegenden Untersuchung, dennoch zeigte sich beim PASAT-3', 9-HPT, T25FW und der maximalen Gehstrecke eine signifikante Verbesserung nach der stationären Therapie. Die etablierten Messmethoden eignen sich zum Therapiemonitoring, was bereits verschiedene Studien z. B. durch die Verwendung des EDSS zeigen konnten (Abu-Mugheisib et al. 2011; Lukas et al. 2009; Mazzarello et al. 1983; Müller et al. 2014). Allerdings werden durch die einzelnen Methoden nur kurzzeitige und unterschiedliche Leistungen gemessen, dessen Ergebnisse untersucherabhängig sind.

Beim PASAT-3' wurden im Studienmodell 2 signifikant mehr Aufgaben richtig gerechnet ($p = 0,028$), wohingegen im ersten Aufenthalt (Studienmodell 1) eine signifikante Verbesserung nicht nachweisbar war. Neben der möglichen Therapiewirkung lässt sich dies durch einen Trainingseffekt erklären, da kein Patient diesen Test in den letzten Monaten vor Studienbeginn durchgeführt hat.

Die Zeit beim 9-HPT verbesserte sich an der dominanten Hand im zweiten Studienmodell signifikant um 6,8 % ($p = 0,034$). Da im ersten Studienmodell keine signifikante Verbesserung auftrat, lässt sich dies neben einem Therapieeffekt auch durch einen potentiellen Trainingseffekt erklären.

Das Ergebnis des T25FW in vorliegender Untersuchung zeigte eine signifikante Verbesserung im stationären Zeitraum im Studienmodell 2 um 27 % ($p = 0,048$). Die Verbesserung ist mit dem Effekt der TCA-Therapie erklärbar.

Die Messung der maximalen Gehstrecke zeigte durch die TCA-Behandlung in Studienmodell 1 einen signifikanten Anstieg. Dieses Ergebnis bestätigte sich im zweiten Studienmodell. Die Erkenntnisse stimmen mit den Ergebnissen vergangener Studien (Abu-

Mugheisib et al. 2011; Lukas et al. 2009; Müller et al. 2014) überein und lassen sich durch den positiven Effekt einer intrathekalen TCA-Behandlung erklären.

Die Analyse der NRS-Fragebögen der Patienten (Kapitel 4.3.1) zeigte eine verbesserte Einschätzung der eigenen Symptomatik zwischen Aufnahme- und Entlassungstag. Im stationären Zeitraum von Studienmodell 1 konnte eine signifikante Verbesserung der Einschätzung zur Beweglichkeit ($p = 0,011$), Standfähigkeit ($p = 0,003$) und Beeinträchtigung der Spastik ($p = 0,021$) beobachtet werden, die den Therapieerfolg widerspiegelt. Eine Übereinstimmung in der Beurteilung der Physiotherapeuten über den Zustand der Patienten mittels NRS (Kapitel 4.3.2) lag zur Einschätzung der Beweglichkeit vor ($p = 0,034$).

Die Beurteilung der Physiotherapeuten über den Zustand der Patienten mittels NRS zeigte im Therapieverlauf von Studienmodell 2 eine signifikante Verbesserung der Beweglichkeit ($p = 0,003$), Standfähigkeit ($p = 0,013$) und Ausdauerfähigkeit ($p = 0,033$). Dadurch wurde am Entlassungstag die Symptomatik von den Physiotherapeuten besser bewertet als von den Patienten, die im Studienmodell 2 keine Verbesserung bemerkten. Allerdings ist die Validität dieses Ergebnisses diskutierbar. Die Physiotherapeuten waren möglicherweise befangen, da eine Verbesserung der Patientensymptomatik durch die Investition der eigenen Arbeit erwartet oder erwünscht wird. Dadurch kann die eigene Arbeit positiver bewertet werden. Hinweise auf dieses Phänomen lieferte eine randomisierte und plazebokontrollierte Studie. Geblindete Neurologen erkannten keinen signifikanten Unterschied im Behandlungserfolg zwischen zwei verschiedenen Therapiegruppen. Dieselben Patientengruppen zeigten bei den unverblindeten Neurologen signifikante Unterschiede im Behandlungserfolg (Noseworthy et al. 1994b). Andererseits kann eine zu hohe Erwartungshaltung seitens der Patienten gegenüber der Therapie den wahrgenommenen Therapieeffekt relativieren.

Evaluierung des Therapieeinflusses bei o.g. Patienten mittels kontinuierlichem Langzeit-Bewegungsprofil unter stationären Bedingungen

Da publizierte Studien eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse etablierter Untersuchungsmethoden nach einer antispastischen Therapie feststellten (Abu-Mugheisib et al. 2011; Lukas et al. 2009; Müller et al. 2014), stellten wir die Arbeitshypothese einer zunehmenden Verbesserung der Bewegungsaktivität im stationären Therapieverlauf auf. Die Fragestellung lautete, ob dies mit einer kontinuierlichen und objektiven Langzeit-Messmethode am Beispiel von MS-Patienten mit TCA-Therapie zu erfassen sei.

Studien zur Wirksamkeit einer TCA-Behandlung zeigten bei MS-Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer Bewegungsaktivität im Laufe der stationären Therapie gegenüber dem Referenzwert vor der ersten TCA-Applikation (Hoffmann et al. 2006; Müller

et al. 2014). Ein signifikanter Anstieg der körperlichen Aktivität fand in diesen Studien bereits während der stationären Therapie statt (Hoffmann et al. 2006). In beiden Studien wurde die Therapieevaluierung aber nicht durch eine Langzeitmessung, sondern durch etablierte Untersuchungsmethoden (z. B. maximale Gehstrecke und EDSS) durchgeführt.

Als Referenzwert (Baseline) wurde in vorliegender Untersuchung die Bewegungsaktivität am zweiten stationären Tag (Behandlungsbeginn) gewählt, da am ersten Tag (Aufnahmetag) die maximale Gehstrecke getestet wurde. Im Studienmodell 1 zeigten sich im stationären Aufenthalt an keinem Tag signifikante Veränderungen gegenüber der Baseline (zweiter stationärer Tag). Dieses Ergebnis konnte in der Analyse des stationären Aufenthaltes im zweiten Studienmodell bestätigt werden (Kapitel 4.1.1). Es konnte gezeigt werden, dass sich durch die objektive Messung mittels activPAL™ in den stationären Therapiephasen beider Studienmodelle kein gleichgerichteter Anstieg der Bewegungsaktivität messen lässt.

Im ersten Studienmodell konnte gezeigt werden, dass sich mit activPAL™ unter stationären Bedingungen eine Messung der realistischen Bewegungsaktivität nicht verwirklichen lässt. Eine Therapieevaluierung war über eine Verbesserung der Bewegungsaktivität im stationären Verlauf subjektiv (operationalisiert mittels NRS) und durch einige etablierte klinisch-neurologische Untersuchungen (z. B. PASAT-3', T25FW und maximale Gehstrecke) darstellbar. Das gewählte Studienmodell 1 – Messung unter rein stationären Bedingungen – erwies sich jedoch zur Bestimmung der objektiven Bewegungsaktivität mittels angewandter Langzeit-Messmethode als ungeeignet. Eine gesteigerte Bewegungsaktivität konnte – im Gegensatz zu den etablierten Methoden – nicht nachgewiesen werden. Das erste Studienmodell wurde optimiert und ein zweites Studienmodell entwickelt, in dem das Bewegungsprofil zusätzlich unter häuslichen Bedingungen untersucht wurde.

Um die Wirksamkeit einer Therapie mit einer objektiven Messmethode zu evaluieren, sind zusätzlich objektive Bewegungsprofile über eine Woche vor und nach dem Krankenhausaufenthalt in der Häuslichkeit kontinuierlich erhoben worden (Studienmodell 2). Eine aussagekräftige Bestimmung der körperlichen Aktivität mit einer objektiven Langzeit-Messmethode lässt sich nicht unter den artifiziellen Bedingungen des stationären Aufenthaltes realisieren, sondern vor allem durch Beobachtungen der Aktivität in realitätsnahem privaten und beruflichen Umfeld (Coote & O'Dwyer 2012).

Ergebnisse Studienmodell 2

Das Studiendesign wurde um die Untersuchung in der Häuslichkeit erweitert, da sich im ersten Studienmodell Limitationen bei der Erstellung eines Bewegungsprofils durch eine Langzeitmessung unter stationären Bedingungen zeigten und sich ein möglicher Therapieeffekt auf die Bewegungsaktivität nicht zeigte. Grundidee des zweiten

Studienmodells war, die körperliche Aktivität über sieben Tage vor und nach der stationären Therapie in der Häuslichkeit zu messen, um diese Daten untereinander und mit der stationären Bewegungsaktivität zu vergleichen. Wie schon im ersten Modell fand im zweiten Modell die Datenerhebung exemplarisch bei spastisch-paretischen MS-Patienten statt, die intrathekal mit TCA behandelt wurden.

Einfluss der Umgebung auf das Langzeit-Bewegungsprofil von MS-Patienten mit spastisch-paretischen Symptomen

Vergleicht man die Ergebnisse des Langzeit-Bewegungsprofils der prä- (Kapitel 4.2.1) und poststationären (Kapitel 4.2.2) Phase mit dem stationären Aufenthalt, zeigte sich, dass die körperliche Aktivität im Krankenhaus signifikant niedriger ist als in den prä- und poststationären Phasen der Häuslichkeit. Gemessen am Anteil des Gehens, Stehens, Sitzens und der Schrittzahl war die Beweglichkeit im stationären Zeitraum niedriger als in der Häuslichkeit. Man kann davon ausgehen, dass bereits während des Krankenhausaufenthaltes eine erhöhte Leistungsaktivität bestand, die Patienten diese aber nicht abrufen. Die Gründe sind vielfältig. Im Gegensatz zur Häuslichkeit gab es stationär häufig Wartezeiten im Patientenzimmer oder im Rahmen medizinischer Maßnahmen (z. B. Blutentnahme, klinische Untersuchungen wie MRT, TCA-Behandlung und Visite). Des Weiteren hatten die Patienten einen auf das Klinikgelände eingeschränkten Bewegungsradius. Durch den eingeschränkten Bewegungsradius entfielen Besuche, Einkäufe oder ausgedehnte Spaziergänge und Freizeitbeschäftigungen mit der Familie, wodurch die individuellen Belastungsgrenzen nicht erreicht wurden. Zusätzlich fehlten bei berufstätigen Patienten Arbeitswege, Termine und eventuell das frühere Aufstehen, was zu längeren Schlaf- und Liegezeiten führte. Die vorgeschriebene Liegezeit von zwei Stunden nach jeder TCA-Applikation erklärt zusätzlich die signifikant erhöhte Liegezeit. Der Unterschied im Vergleich zwischen der stationären und poststationären Phase ist am deutlichsten. Hier war – bis auf den Lagewechsel – in allen Bereichen eine signifikant (Gehen: $p = 0,019$; Stehen: $p = 0,017$; Sitzen: $p = 0,008$; Schritte: $p = 0,009$) höhere körperliche Aktivität in der Häuslichkeit zu beobachten. Neben den aufgeführten Gründen spielte das Ansprechen der TCA-Behandlung eine Rolle.

Die nicht signifikante Veränderung der Lagewechsel in den Vergleichen zwischen dem Bewegungsprofil unter häuslichen und stationären Bedingungen lässt darauf schließen, dass Lagewechsel unabhängig von der allgemeinen körperlichen Aktivität sind. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie, in der die körperliche Aktivität von MS-Patienten über 24 Stunden in privatem Umfeld mit einem objektiven Beschleunigungsmesser aufgezeichnet und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurde. Obwohl andere Parameter der körperlichen Aktivität (niedrigere dynamische und

höhere statische Aktivität; weniger Zeit im Stehen und Gehen) signifikant geringer waren als bei Gesunden, änderte sich die Anzahl der Lagewechsel nicht signifikant ($p = 0,875$). Zu diskutieren ist der kurze Erhebungszeitraum von 24 Stunden, da hierbei tägliche Schwankungen nicht berücksichtigt wurden (Rietberg et al. 2014).

Mit dem zweiten Studienmodell wurde ein Studiendesign entwickelt, mit dem mittels kontinuierlicher Langzeitmessung ein Bewegungsprofil objektiv erhoben werden kann, welches nicht durch die Limitationen des stationären Klinikalltags beeinflusst wird. Zur Evaluierung der Therapiewirkung auf die körperliche Aktivität von spastisch-paretischen Patienten eignet sich ein Bewegungsprofil, welches unter normalen häuslichen Bedingungen vor und nach der Therapie erhoben wird.

Es ließen sich durch den Vergleich der drei Untersuchungsphasen (Abb. 13) drei Kernaussagen formulieren, die im Folgenden Abschnitt diskutiert werden:

- Die Bewegungsaktivität war unter stationären Bedingungen signifikant schlechter als in der Häuslichkeit. Eine Aussage über die realistische Bewegungsaktivität lässt sich unter stationären Bedingungen mittels objektiver Langzeit-Messmethode nicht machen.
- In der poststationären Phase lag (bis auf den Lagewechsel) in allen Parametern des Bewegungsprofils eine signifikant höhere körperliche Aktivität vor als im Krankenhaus.
- Ein Therapieeffekt lässt sich vermutlich über den Vergleich des Bewegungsprofils der prästationären mit der poststationären Phase evaluieren. Hierzu ist eine entsprechende Studie geplant.

Prüfung der klinischen Praktikabilität des entwickelten Designs

Die Vergleiche zwischen der prä- und poststationären Phase nach einer TCA-Behandlung (Kapitel 4.2.3) zeigten in allen Parametern des Bewegungsprofils eine verbesserte Aktivität, die jedoch keine Signifikanzen aufwies. Eine vergleichbare Studie, welche die Bewegungsaktivität in der Häuslichkeit vor und nach der TCA-Therapie mit einer objektiven Langzeit-Messmethode untersucht, gibt es bisher nicht.

Das Primärziel wurde mit der Entwicklung des zweiten Studienmodells erreicht. Dazu diente exemplarisch ein Patientenkollektiv von 5 bzw. 6 MS-Patienten, die an einem spastisch-paretischen Symptomenkomplex leiden. Der Grund für die nicht signifikanten Ergebnisse im prä- und poststationären Vergleich liegt nach gegenwärtigem Kenntnisstand an der geringen Fallzahl. Ein weiteres Studienziel – die Festlegung einer entsprechenden Patientenzahl für eine geplante Therapiestudie – wurde durch die Power-Berechnung erreicht.

Die Berechnung der benötigten Studienpopulation durch die Power-Analyse (Kapitel 4.2.4) ergab für die unterschiedlichen Untersuchungsparameter – außer dem Lagewechsel – eine Anzahl zwischen 14 und 21 Patienten. Die relativ hohe Fallzahl beim Lagewechsel ($n = 62$) lässt sich durch den bereits oben beschriebenen schwachen Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Anzahl der Lagewechsel erklären (Rietberg et al. 2014). Für den Vergleich zwischen den Bewegungsprofilen der prä- und poststationären Phasen – ohne Berücksichtigung der Lagewechsel – wird demnach eine Patientenzahl von mindestens 21 benötigt. Die Ergebnisse der Power Analyse sind eine benötigte Angabe zur Planung der Stichprobengröße, um vor Beginn der Studie die Teststärke zu kontrollieren (Faul et al. 2007).

Nebenwirkungen

Im Zeitraum der Pilotstudie traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien zur Sicherheit und Nebenwirkungen von intrathekalem TCA (Hellwig et al. 2004; Heun et al. 1992; Hoffmann et al. 2003; Hoffmann et al. 2006). Nebenwirkungen auf Grund des Sensors wurden in den vorhandenen Studien über activPAL™ nicht beschrieben. Während vorliegender Studie klagte eine Patientin über eine deutliche Zunahme der Spastik an dem Bein, an dem der Sensor kurz zuvor angebracht wurde. Nach Entfernung des Sensors besserte sich die Symptomatik „schlagartig“. Nach Rücksprache mit der behandelnden Neurologin war dies psychosomatisch bedingt.

Limitationen und Optimierungen

Durch die Verwendung von activPAL™ ist eine objektive und kontinuierliche Langzeitmessung der Bewegungsaktivität möglich, wodurch die Grenzen und Limitationen herkömmlicher Methoden aufgehoben werden. Eine realistische Darstellung der Bewegungsaktivität kann mit dem Sensor abgebildet werden. Auf Grund der einfachen Handhabung erlernen sowohl die Untersucher als auch Patienten den Umgang mit dem Sensor in kurzer Zeit. Eine Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens besteht durch die kleinen Maße und das geringe Gewicht nicht. Trotzdem gibt es einige Limitationen, die im Folgenden aufgeführt werden.

Unter stationären Bedingungen ist eine Erhebung der Bewegungsaktivität mit activPAL™ bei spastisch-paretischen Patienten nicht möglich, da sie die potentielle Leistungsfähigkeit nicht abrufen. Das artifizielle Bewegungsprofil verändert sich unter der Langzeit-Messung kaum und ist signifikant niedriger als in der Häuslichkeit. Die Evaluierung der Bewegungsaktivität und des Therapieeffektes sollten unter häuslichen Bedingungen stattfinden. Da das vorliegende Studiendesign exemplarisch anhand eines kleinen Patientenkollektivs entwickelt

wurde, muss die Studienpopulation zur Absicherung der Ergebnisse vergrößert werden. Unserer Erkenntnis nach reicht – je nach Untersuchungsparameter – eine Anzahl von 14 bis 21 Patienten aus, um signifikante Aussagen im Vorher-Nachher-Vergleich des Bewegungsprofils zu erhalten, welches mit activPAL™ erstellt wurde.

Die Anzahl der Schritte wird mittels activPAL™ bei geringer Gehgeschwindigkeit signifikant unterschätzt. Die Validität sinkt mit abnehmendem Gehtempo (Kanoun 2009) und korreliert mit der Bewegungsgeschwindigkeit (Crouter et al. 2005; Feito et al. 2012; Ryan et al. 2006), die bei Patienten mit beinbetonter Spastik gering ist. Die Messung ist womöglich limitierend, da ein Schritt nur als solcher gewertet wird, wenn er einen bestimmten Schwellenwert der Beschleunigung überschreitet (Müller et al. 2010). Unter häuslichen Bedingungen kann activPAL™ die tatsächliche Schrittzahl deutlich um bis zu 30 % unterschätzen (Feito et al. 2012). Zum Studienbeginn und -ende ist es daher sinnvoll, das individuelle Gehtempo zu ermitteln. Entweder werden Patienten mit einer geringen Geschwindigkeit (< 67 m/min) nicht aufgenommen oder ausgeschlossen, wenn sich das Gehtempo im Studienverlauf deutlich verändert. Bleibt das individuelle Gehtempo annähernd gleich, eignet sich die Schrittzahl als Verlaufsparemeter. Signifikant genau zeichnet activPAL™ die Schrittzahl unter kontrollierten Bedingungen ab einer Geschwindigkeit von 67 m/min auf (Feito et al. 2012).

Falls sich die Therapie positiv auf die Schrittgröße auswirkt, benötigt ein Patient nach der Therapie für die gleiche Strecke weniger Schritte als vorher. Bei Zunahme der Schrittgröße würde eine poststationär gleichbleibende Schrittzahl für eine verbesserte Geleistung sprechen. Zu Beginn und am Ende einer stationären TCA-Therapie ist es zur exakteren Interpretation der Schrittzahl notwendig, die für 10 Meter benötigte Anzahl an Schritten bzw. die Schrittgröße zu dokumentieren. Hierzu wäre zusätzlich die Messung des Bewegungsgrades der Knie Vorher - Nachher hilfreich.

Patienten in vorliegender Untersuchung trugen den activPAL™-Sensor am rechten Bein. Die Platzierung des Sensors an das von der Behinderung weniger stark betroffene Bein schätzt die Schrittzahl genauer als eine Platzierung ans stärker betroffene Bein (Taraldsen et al. 2011). Zur Schrittzählung sollte der Sensor am weniger stark betroffenen Bein angebracht werden.

Körperliche Aktivität ist jede körperliche Bewegung, die durch Muskeln produziert wird und Energie verbraucht (Caspersen et al. 1985). Akzelerometer, angebracht an den unteren Extremitäten, erfassen nur einen Teilaspekt der körperlichen Aktivität. MS-Patienten sind neben den unteren Extremitäten häufig zusätzlich an den oberen Extremitäten eingeschränkt. Die gesamte körperliche Aktivität wird – je nach Lokalisation des Beschleunigungssensors – unzureichend erfasst. Zudem wird statische Muskelarbeit nicht aufgezeichnet. Genauere Information über die körperliche Aktivität ergäbe sich aus der

Analyse des Energieverbrauches, da dabei die Aktivität des gesamten Körpers berücksichtigt wird. Der Zusammenhang zwischen Beschleunigung und Energieverbrauch wird jedoch nicht adäquat berechnet (Preece et al. 2009). Die Intensität lässt sich bei bestimmten Bewegungsformen nicht durch die Beschleunigungsmuster der unteren Extremitäten korrekt ableiten. Zusätzliches Bewegen von Lasten, Anstieg oder Gefälle der Strecke und die unterschiedlichen Formen der Inaktivität (Sitzen vs. Liegen) sind Parameter, die den Energieverbrauch beeinflussen und nicht erfasst werden (Gabrys et al. 2014; Murphy 2009). Eine Möglichkeit zur genaueren Erfassung des Energieverbrauchs bei objektiven Messgeräten wie activPAL™ ist die Anwendung mehrerer Geräte an unterschiedlichen Lokalisationen am Körper (Andre & Wolf 2007). Dadurch kann die Aktivität der oberen Extremitäten erfasst werden und eine genauere Messung des Energieverbrauches stattfinden (Zhang et al. 2003), ohne auf teurere und komplexe Referenzmethoden zurückzugreifen. Ein weiterer Ansatz wäre die Anwendung eines integrativen Sensors (Multisensor) zur Messung von körperlicher Aktivität. Multisensoren verknüpfen Beschleunigungsdaten mit physiologischen Informationen, um eine genauere Abschätzung des Energieverbrauches zu ermöglichen (Andre & Wolf 2007). Häufig in Studien verwendete Geräte sind *ActiHeart* (Accelerometer und EKG) und *Sensewear Armband* (Accelerometer, galvanische Hautreaktion, Wärmefluss und demografische Angaben zu Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht).

ActivPAL™ gibt den Energieverbrauch indirekt über das MET an, was ein ungenaues Verfahren ist (Byrne et al. 2005; Harrington et al. 2011; Savage et al. 2007). Der tatsächliche Energieverbrauch wird dabei unterschätzt, vor allem bei MS-Patienten ist der Zusammenhang zwischen Schrittzahl und MET ungenau (Coote & O'Dwyer 2012). Weitere Faktoren wie Beinlänge und Körpergröße, Kondition, gestörte Gang-Kontrolle mit Verlust der Effektivität und Einsatz von Gehhilfen beeinflussen die Kadenz und das MET zusätzlich. Die Software von activPAL™ berechnet für die Schätzung des Energieverbrauchs bei einer Kadenz von 120 Schritten pro Minute 4 MET. Dies ist eine gegebene Grundeinstellung, die bei der Berechnung des MET ungenaue Werte liefern kann. Je stärker ein Patient durch die MS im Gehen beeinträchtigt ist, desto höher ist das MET (Agiouvasitis & Motl 2014). Bei derselben Kadenz verbrauchen MS-Patienten generell mehr Energie als Gesunde. Die einzelnen MS-Verlaufsformen untereinander weisen unterschiedliche Aktivitäten auf. Vergleicht man Patienten mit einer RR-MS und PP-MS, haben PP-MS-Betroffene eine signifikant geringere Aktivität als Patienten mit RR-MS (Motl et al. 2005b). Diese Grundeinstellung kann vom Anwender verändert werden und sollte je nach Grunderkrankung angepasst werden. Zwar ist die Beschreibung der körperlichen Aktivität über den Energieverbrauch genauer, jedoch lassen sich die MET-Angaben von activPAL™ generell nur limitiert zur Beurteilung der körperlichen Aktivität nutzen.

Bei der Überprüfung der körperlichen Aktivität durch die maximale Gehstrecke spielt der Deckeneffekt (Messfehler, der auf Überschreitung des Messbereichs beruht) eine Rolle, da der Test im Rahmen der EDSS-Evaluierung nach 512 erreichten Metern abgebrochen wird, auch wenn eine größere Distanz zurückgelegt werden könnte (Schwid et al. 2002).

Ein Nachteil beim T25FW ist der Deckeneffekt bei normaler Gehgeschwindigkeit (Bohannon et al. 1996) und die geringe Inter-Reliabilität (Schwid et al. 2002). Bei der Durchführung des Tests müssen immer genaue Anweisungen (so schnell wie möglich gehen und aus dem Stand starten) gegeben werden. Weitere Fehlerquellen sind Hindernisse, mögliche Wendepunkte auf der Gehstrecke (Pearson et al. 2004) und unterschiedliche Studienbedingungen (Testdurchführung im oder außerhalb eines Gebäudes, Steigungen oder Gefälle).

Auf Grund des geringen Gewichtes der Größe besteht die Gefahr, dass Patienten ihren activPAL™-Sensor verlieren. In bisherigen Studien wurde nicht über diese Problematik berichtet. In vorliegender Untersuchung verlor eine Patientin ihren Sensor in der prästationären Phase außerhalb ihrer Wohnung. Um einen Verlust des Sensors zu vermeiden, empfiehlt sich die dauerhafte Befestigung mit PALstickies™. Dieses muss alle 3 - 4 Tage erneuert werden. Zusätzlich kann ein „Hypafix tape“ verwendet werden. PALstickies™ besteht aus einer doppelseitigen Hydrogel-Oberfläche, die ein wiederholtes ankleben auf unrasierten Stellen ermöglicht (PAL Technologies 2008).

Da vom Hersteller keine Wasserfestigkeit garantiert wird, mussten die Patienten für die Dauer der Dusch- und Badevorgänge den Sensor vom Bein abnehmen, senkrecht platzieren und dies im Tagebuch protokollieren. Dies führt zu einer Ungenauigkeit des Gesamtergebnisses. Zur Erleichterung des Patienten und exakteren Messung wäre es möglich, einen wasserfesten Umschlag zu verwenden (PAL Technologies 2008).

In der vorliegenden Untersuchung hat sich auf Grund der geringen Patientenzahl eine persönliche Aus- und Rückgabe bewährt. Für große Interventionsstudien empfiehlt sich die Rücksendung des Sensors in einem gepolsterten Rückumschlag, was allerdings immer eine gezielte Einweisung voraussetzt. Diese Form wurde bei den Patienten aus dem Krankenhaus Martha-Maria in Halle-Dölau bisher erfolgreich angewendet.

Saisonale Einflüsse wie Tageslänge und Wetterbedingungen beeinflussen das individuelle Aktivitätsverhalten deutlich (Chan et al. 2006). Es wurde in vorliegender Untersuchung nicht berücksichtigt. In zukünftigen Studien sind sie bei kontinuierlichen Messungen zu berücksichtigen, vor allem wenn zwischen den Vorher-Nachher-Daten mehrere Wochen oder

Monate liegen. Bedingungen des Wetters könnten vom Patienten in einer Art Tagebuch festgehalten werden.

Ausblick

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung zeigen, dass eine objektive Klassifizierung und Quantifizierung der Bewegungsaktivität kontinuierlich über sieben Tage möglich ist und mit dem entwickelten Studiendesign ein Therapieeffekt bei spastisch-paretischen Patienten objektiv untersucht werden kann.

Das primäre Studienziel wurde exemplarisch durch die Untersuchung des Behandlungserfolges von TCA bei MS-Patienten mit einem spastisch-paretischen Symptomenkomplex erarbeitet. Das entwickelte Studienkonzept lässt sich grundsätzlich aber auch bei anderen Grunderkrankungen mit der Folge einer spastischen Parese der unteren Extremitäten anwenden. Beispiele für solche Erkrankungen sind die Amyotrophe Lateralsklerose, infantile Zerebralparese, Komplikationen einer Entzündung (Meningitis, Enzephalitis, Myelitis), Rückenmarkverletzungen, Schädel-Hirn-Trauma oder Schlaganfall.

Die vorliegende Pilotstudie entwickelte ein Studiendesign zur Messung eines Langzeit-Bewegungsprofils am Beispiel einer kleinen Studienpopulation ($n = 5 - 6$). Eine größere Anzahl an Patienten ist für zukünftige klinische-experimentelle Untersuchungen erforderlich. Die Ergebnisse der Power-Analyse auf der Grundlage unserer Pilotstudie ermittelte die Größe der Studienpopulation, die je nach Parameter mehr als 21 MS-Patienten unter einer TCA-Therapie inkludieren sollte. Die Ergebnisse dieser Arbeit bilden die Grundlage für eine Studie mit größerer Fallzahl ($n = 30$), die bereits an der Klinik für Neurologie des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau läuft.

Die Erwartungen gegenüber der Erhaltung und Wiederherstellung körperlicher Funktionen sind in der Gesellschaft gestiegen (BMBF 2011). Individualisierte Medizin ist hochaktuell, da durch die Zunahme der Leistungsfähigkeit technischer Geräte in den vergangenen Jahren spezifischere diagnostische Tests ermöglicht wurden. Dadurch können Behandlungen auf die individuellen Bedürfnisse und Voraussetzungen des Patienten angepasst werden. 2012 entwickelte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die seit 2003 bestehende Initiative „Patientennahe medizinische Forschung in Deutschland“ weiter. Die aktuelle Initiative lautet „Förderung klinischer Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“. NASFIT ist ein an der Universität Rostock gefördertes BMBF-Verbundprojekt zwischen drei universitären Partner (Orthopädische Klinik und Poliklinik, Klinik und Poliklinik der Neurologie, Institut für Informatik) und vier ansässigen Unternehmen (BMBF 2014a; BMBF 2014b). Das Ziel dieses Verbundvorhabens ist die Schaffung eines intelligenten Assistenzsystems zur Funktionsunterstützung und Therapieüberwachung bei

Patienten mit neuromuskulären Handicap, vor allem mit spastischen Paresen der unteren Extremitäten. Die integrierte Sensorik und Elektrostimulations- sowie EMG-Einheit sollen dem Erhalt der Beweglichkeit betroffener Patienten dienen. Des Weiteren soll eine Möglichkeit des telemedizinischen Monitorings im häuslichen Umfeld geschaffen werden, um Therapien zu planen und umzustellen (Therapiemonitoring) sowie mittels Telemedizin belastende Arztbesuche zu minimieren (Feldhege et al. 2015; Hein et al. 2014). Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung und die folgenden Erkenntnisse der klinischen Studie am Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau dienen der Analyse der Bewegungsaktivität und spielen in der Erforschung des NASFIT-Ziels eine zentrale Rolle, wodurch die Wichtigkeit der Ergebnisse vorliegender Untersuchung deutlich wird. „Die individualisierte Medizin ist eines der vielversprechendsten Felder unserer modernen Medizin und eine der zentralen Herausforderungen der Gesundheitsforschung“ (Wanka 2013).

6. Zusammenfassung

Spastisch-paretische Symptome stellen ein häufiges neurologisches Symptom als Zustand nach Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma oder MS-Krankheitsaktivität dar. Aufgrund der starken interindividuellen Unterschiede in der Symptomenausprägung und hohen Fluktuation dieser Symptomenkomplexe über die Zeit ist ein objektives und kontinuierliches Monitoring für eine optimale individuelle Therapiesteuerung notwendig. Bisherige Untersuchungsmethoden (z. B. EDSS oder T25FW) sind durch die Limitierung kontinuierlicher Beurteilung der Symptomenausprägung und Untersucherabhängigkeit geprägt.

Ziel der vorliegenden Pilotstudie ist die Entwicklung eines Studiendesigns, mit dem die objektive Langzeit-Bewegungsaktivität von Patienten mit spastischen Paresen gemessen und Therapieeffekte evaluiert werden können.

Die Entwicklung des Studiendesigns fand am Beispiel von Patienten statt, die an MS erkrankt sind und im Krankheitsverlauf eine spastische Parese der unteren Extremitäten entwickelt haben. Als antispastische Therapie erhalten diese Patienten alle drei Monate stationär TCA intrathekal. Zur Messung der körperlichen Aktivität wurde mit einem international anerkannten Beschleunigungssensor (activPAL™) ein Bewegungsprofil erstellt. Im Studienmodell 1 wurde eine kontinuierliche und objektive Langzeit-Messung über fünf Tage unter stationären Bedingungen überprüft. Nach Optimierung des ersten Modells wurde im Studienmodell 2 das Bewegungsprofil über sieben Tage unter stationären Bedingungen und zusätzlich in der Häuslichkeit (prä- und poststationäre Phase) evaluiert. Als Vergleichsparameter wurden verschiedene etablierte Untersuchungsmethoden wie der T25FW und die Patienten- sowie Physiotherapeutenbeurteilung mittels NRS am Aufnahme- und Entlassungstag erhoben.

Durch die Erstellung eines Bewegungsprofils im Studienmodell 1 zeigte sich, dass eine aussagekräftige Darstellung der Langzeit-Bewegungsaktivität unter stationären Bedingungen nicht sinnvoll ist. Der stationäre Alltag beeinflusste durch verschiedene Gründe (z. B. längere Wartezeiten und fehlende Freizeitbeschäftigungen) die Bewegungsaktivität in hohem Maße, wodurch das erstellte Bewegungsprofil nicht die tatsächliche Leistungsfähigkeit der Patienten widerspiegelt. Dies zeigte sich auch im Vergleich zwischen den Ergebnissen etablierter Messmethoden und dem Bewegungsprofil an den stationären Aufnahme- und Entlassungstagen. Während etablierte Messmethoden bereits signifikante Verbesserungen durch die stattgefundenen antispastische Therapie zeigten, veränderte sich die Langzeit-Bewegungsaktivität unter stationären Bedingungen nicht. Passend dazu bestanden kaum

signifikante Korrelationen zwischen ausgewählten Untersuchungsmethoden und den activPAL™-Parametern am Aufnahme- und Entlassungstag unter stationären Bedingungen. Aufgrund der Limitationen im ersten Studienmodell wurde das Studiendesign optimiert und um die prä- und poststationären Untersuchungsphasen in der Häuslichkeit erweitert.

Im Studienmodell 2 zeigte der Vergleich zwischen den stationären und häuslichen Bewegungsprofilen eine signifikant geringere Bewegungsaktivität unter stationären Bedingungen. Gründe hierfür sind vor allem längere Ruhezeiten im Rahmen medizinischer Maßnahmen oder Schlafperioden, ein eingeschränkter Bewegungsradius und die fehlende Motivation, durch beispielsweise Spaziergänge oder Einkäufe an die individuelle Belastungsgrenze zu gehen. Dies festigte unsere Annahme, dass der stationäre Alltag die Bewegungsaktivität verringert und eine Erueierung mittels kontinuierlicher Langzeitmessung im häuslichen Umfeld stattfinden muss. Wir halten einen Erhebungszeitraum von sieben zusammenhängenden Tagen für sinnvoll, da frühestens ab dem sechsten Tag bei keinem Parameter Überschneidungen der Streubereiche der Mittelwerte vorlagen und jeder Wochentag im Erhebungszeitraum liegt.

In beiden Studienmodellen erwies sich die Handhabung mit activPAL™ als einfach. Nach einer Einweisung des Patienten zeigten diese einen problemlosen Umgang mit dem Sensor. Die Patienten akzeptierten die Verwendung des Sensors und fühlten sich nicht beeinträchtigt. Relevante Nebenwirkungen zeigten sich keine.

Es wurde ein Studiendesign entwickelt, mit dem über eine kontinuierliche Langzeitmessung ein objektives Bewegungsprofil erstellt werden kann. Durch die häusliche Umgebung wird die Bewegungsaktivität dabei nicht durch das stationäre Umfeld beeinflusst. Die Therapieevaluierung kann über einen Vergleich der Bewegungsprofile in den prä- und posttherapeutischen Phasen stattfinden.

Durch die technische Entwicklung ist heute ein spezifisches Therapiemonitoring möglich, wodurch die individuelle Medizin zum aktuellen Thema der Wissenschaft geworden ist. Im Rahmen des BMBF-Verbundprojekt NASFIT wird an der Schaffung eines intelligenten Assistenzsystems zur Funktionsunterstützung und Therapieüberwachung geforscht. Das entwickelte Studiendesign eignet sich zur Anwendung bei MS-Patienten und darüber hinaus bei weiteren Grunderkrankungen mit beinbetonter spastischer Parese. Zukünftige Studien zur Evaluierung des Therapieeffektes von TCA beim spastisch-paretischen Syndrom müssen mit einer Studienpopulation von über 21 Patienten durchgeführt werden. Das Studiendesign wird bereits am Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau mit einer größeren Fallzahl (30 Patienten) angewendet. Die Erkenntnisse helfen dem BMBF-Verbundprojekt NASFIT, um in Zukunft Behandlungen von Patienten mit neuromuskulären Handicap individuell anzupassen und die Fortschritte im Bereich der Telemedizin und des Therapiemonitorings zu nutzen.

7. Abkürzungsverzeichnis

9-HPT	<i>9-Hole Peg Test</i> (9-Loch Stift Test)
AD	Analog-zu-Digital
ADL	<i>Activity of daily life</i> (Aktivitäten des täglichen Lebens)
α M	Alpha-Motoneuron
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
bit	<i>binary digit</i>
CPM	Cyclophosphamid
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
DLW	<i>Doubly labelled water</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Encephalomyelitis disseminata
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EE	<i>Energy expenditure</i> (Energieaufwand)
g	Erdbeschleunigung
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GKS	Glukokortikosteroid
gr	Gramm
Hz	Hertz
i m	intramuskulär
i t	Intrathekal
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin

7. Abkürzungen

IN	Interneuron
INF	Interferon
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
KA	Körperliche Aktivität
Kg	Kilogramm
KIS	Klinisch isolierte Syndrom
KKNMS	Kompetenznetz für Multiple Sklerose
LE	Lupus erythematodes
LWK	Lendenwirbelkörper
m	Männlich
MAS	Modifizierte Ashworth-Skala
MAX	Maximal
MB	Megabyte
MET	Metabolisches Äquivalent (<i>metabolic equivalent of task</i>)
mg	Milligramm
MIN	Minimal
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MP	Methylprednisolon
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
MW	Mittelwert
NARCOMS	<i>North American Research Committee on Multiple Sclerosis</i>

n s	Nicht signifikant
NRS	Numeric Rating-Scale
p	Signifikanzwert
PASAT-3“	<i>Paced Auditory Serial Addition Test 3'</i>
PP-MS	Primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
PR-MS	Progredient-schubförmige Multiple Sklerose
PT	Physiotherapeut
R	Renshaw-Zelle
RA	Rheumatoide Arthritis
RIS	Radiologisch isolierte Syndrom
ROM	<i>Range of motion</i> (Bewegungsspanne)
RR-MS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
s c	Subcutan
SAM	<i>StepWatch Activity Monitor</i>
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SP-MS	Sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
T25FW	<i>timed-25-foot walk</i>
TCA	Triamcinolonacetat
UMN	<i>Upper Motor Neuron Syndrome</i>
USB	<i>Universal Serial Bus</i>
w	Weiblich
WD	<i>walking distance</i>
ZNS	Zentrale Nervensystems

8. Literaturverzeichnis

- Abu-Mugheisib, M., Benecke, R., Zettl, U. K. (2011). Repeated intrathecal triamcinolone acetonide administration in progressive multiple sclerosis: a review. *Mult Scler Int*, Article ID 219049.
- Abu-Mugheisib, M., Benecke, R., Zettl, U. K. (2012). Management of spasticity in progressive multiple sclerosis: efficacy of repeated intrathecal triamcinolone acetonide administration. *Curr Pharm Des*, 18(29), 4564 - 4569.
- ActivPAL Bibliografie (2015). <http://www.paltechnologies.com/bibliography/>. Abgerufen am 20.01.2015.
- ActivPAL Broschüre. <http://www.paltech.plus.com/activPALBrochure.1001.40417.1.6.pdf>. Abgerufen am 20.01.2015.
- Agiovlasitis, S., Motl, R. W. (2014). Step-Rate thresholds for physical activity Intensity in persons with multiple sclerosis. *Adapt Phys Activ Q*, 31(1), 4 - 18.
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., O'Brien, W. L., Bassett Jr., D. R., Schmitz, K. H., Emplaincourt, P. O., Jacobs Jr., D. R., Leon, A. S. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9; SUPP/1), 498 - 504.
- Albrecht, H., Wötzel, C., Erasmus, L. P., Kleinpeter, M., König, N., Pöllmann, W. (2001). Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Mult Scler*, 7(2), 105 - 109.
- Andre, D., Wolf, D. L. (2007). Recent advances in free-living physical activity monitoring: a review. *J Diabetes Sci Technol*, 1(5), 760 - 767.
- Anwar, K., Barnes, M. P. (2009). A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 24(4), 333 - 340.
- Ashworth, B. (1964). Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner*, 192, 540.
- Barmer GEK (2014). Gesundheitsreport 2014 Mecklenburg-Vorpommern. <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Laender/Einstieg-Mecklenburg-Vorpommern/Pressemitteilungen-Archiv/Archiv-2014/141202-Gesundheitsreport/PDF-Gesundheitsreport2014-MV,property=Data.pdf>. Abgerufen am 10.06.2015.
- Benecke, R., Leithäuser, R. M. (2008). Körperliche Aktivität im Kindesalter - Messverfahren. *Dtsch Z Sportmed*, 59(10), 215 - 222.
- Berlin, J. E., Storti, K. L., Brach, J. S. (2006). Using Activity Monitors to Measure Physical Activity in Free-Living Conditions. *Phys Ther*, 86(8), 1137 - 1145.
- BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2011). <http://www.bmbf.de/foerderungen/15550.php>. Abgerufen am 03.06.2015.

- BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2014a). Perspektive Individualisierte Medizin – Krankheiten besser therapieren. <http://www.bmbf.de/de/16162.php>. Abgerufen am 23.01.2015.
- BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2014b). Gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse durch Klinische Studien. <http://www.bmbf.de/de/1173.php>. Abgerufen am 23.01.2015.
- Bohannon, R. W., Andrews, A. W., Thomas, M. W. (1996). Walking speed: reference values and correlates for older adults. *J Orthop Sports Phys Ther*, 24(2), 86 - 90.
- Bohannon, R. W., Smith, M. B. (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther*, 67(2), 206 - 207.
- Boines, G. (1961). Remissions in multiple sclerosis following intrathecal methylprednisolone acetate. *Del Med J*, 33, 231 - 235.
- Boines, G. (1963). Predictable remissions in multiple sclerosis. *Del Med J*, 35, 200-202.
- Brauer, S. G., Woollacott, M. H., Lamont, R., Clewett, S., O'Sullivan, J., Silburn, P., ... Morris, M. E. (2011). Single and dual task gait training in people with Parkinson's Disease: A protocol for a randomised controlled trial. *BMC Neurol*, 11, 90.
- Busch, A. K., Spirig, R., Schnepf, W. (2014). Bewältigung der Multiplen Sklerose in der Partnerschaft. *Nervenarzt*, 85(6), 727-737.
- Byrne, N. M., Hills, A. P., Hunter, G. R., Weinsier, R. L., Schutz, Y. (2005). Metabolic equivalent: one size does not fit all. *J Appl Physiol*, 99(3), 1112 - 1119.
- Casiraghi, C., Shanina, I., Cho, S., Freeman, M. L., Blackman, M. A., Horwitz, M. S. (2012). Gammaherpesvirus Latency Accentuates EAE Pathogenesis: Relevance to Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *PLoS Pathog*, 8(5), e1002715.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, 100, 126 - 131.
- Chan, C. B., Ryan, D. A., Tudor-Locke, C. (2006). Relationship between objective measures of physical activity and weather: a longitudinal study. *Int J Behav Nutr and Phys Act*, 3, 21.
- Chastin, S. F. M., Ferrioli, E., Stephens, N. A., Fearon, K. C. H., Greig, C. (2012). Relationship between sedentary behaviour, physical activity, muscle quality and body composition in healthy older adults. *Age Ageing*, 41(1), 111 - 114.
- Cindy Ng, L. W., Jenkins, S., Hill, K. (2012). Accuracy and responsiveness of the stepwatch activity monitor and ActivPAL in patients with COPD when walking with and without a rollator. *Disabil Rehabil*, 34(15), 1317 - 1322.
- Clarke, C. L., Holdsworth, R. J., Ryan, C. G., Granat, M. H. (2013). Free-living Physical Activity as a Novel Outcome Measure in Patients with Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 45(2), 162 - 167.

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. Aufl., Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Confavreux, C., Vukusic, S., Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, 126(4), 770 - 782.
- Coote, S., O'Dwyer, C. (2012). Comparative validity of accelerometer-based measures of physical activity for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 93(11), 2022 - 2028.
- Crouter, S. E., Schneider, P. L., Bassett Jr, D. R. (2005). Spring-levered versus piezo-electric pedometer accuracy in overweight and obese adults. *Med Sci Sports Exerc*, 37(10), 1673-1679.
- Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., ... Willoughby, E. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122(5), 871-882.
- Cutter, N. C., Scott, D. D., Johnson, J. C., Whiteneck, G. (2000). Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 81(2), 164-169.
- Dahlgren, G., Carlsson, D., Moorhead, A., Häger-Ross, C., McDonough, S. M. (2010). Test-retest reliability of step counts with the ActivPAL™ device in common daily activities. *Gait Posture*, 32(3), 386 - 390.
- DGN/KKNMS. (2014). DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. (Stand 23.04.2014). http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20140423.pdf. Abgerufen am 20.01.2015.
- Dietz, V., Sinkjaer, T. (2007). Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol*, 6(8), 725 - 733.
- Döring, A., Paul, F., Dörr, D. J. (2013). Vitamin D und Multiple Sklerose. *Nervenarzt*, 84(2), 173 - 189.
- Dougherty Jr, J. H. & Fraser, R. A. (1978). Complications following intraspinal injections of steroids: report of two cases. *J Neurosurg*, 48(6), 1023-1025.
- EMA (European Medicines Agency) (2013). Fragen und Antworten zu der Überprüfung von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Tolperison_31/WC500129194.pdf. Abgerufen am: 31.03.2015.
- Emre, M., Leslie, G. C., Muir, C., Part, N. J., Pokorny, R., Roberts, R. C. (1994). Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(11), 1355 - 1359.
- Farrar, J. T., Troxel, A. B., Stott, C., Duncombe, P., Jensen, M. P. (2008). Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0—10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*, 30(5), 974 - 985.

- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39, 175-191.
- Feito, Y., Bassett, D., Thompson, D. (2012). Evaluation of activity monitors in controlled and free-living environments. *Med Sci Sports Exerc*, 44(4), 733 - 741.
- Feldhege, F., Mau-Moeller, A., Hein, A., Kirste, T., Maschke, D., Marksches, A., ... Bader, R. (2015). Development of an intelligent therapy monitoring system for home-based measurement of physical activity, knee joint kinematics and muscle activity. *TAR Conference 2015*, 12.03.2015 in Berlin.
- Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R., Reingold, S. C., National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. (1999). The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler*, 5(4), 244 - 250.
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J. H., Hoffmann, F., Sailer, M., ... Köhler, W. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J Neurol Sci*, 343(1), 91-99.
- Flachenecker, P., Stuke, K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., ... Rieckmann, P. (2008). Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Dtsch Arztebl*, 105(7), 113-119.
- Gabrys, D. L., Thiel, P. D. C., Tallner, D. A., Wilms, D. B., Müller, D. C., Kahlert, D. D., ... Vogt, P. D. L. (2014). Akzelerometrie zur Erfassung körperlicher Aktivität. *Sportwissenschaft*, 1 - 9.
- Gale, C. R., Martyn, C. N. (1995). Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 47(4 - 5), 425 - 448.
- Gardener, H., Munger, K. L., Chitnis, T., Michels, K. B., Spiegelman, D., Ascherio, A. (2009). Prenatal and perinatal factors and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*, 20(4), 611-618.
- Giantomaso, T., Makowsky, L., Ashworth, N. L., Sankaran, R. (2003). The validity of patient and physician estimates of walking distance. *Clin Rehabil*, 17(4), 394 - 401.
- Gilden, D. H. (2005). Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4(3), 195 - 202.
- Godfrey, A., Culhane, K. M., Lyons, G. M. (2007). Comparison of the performance of the activPAL™ Professional physical activity logger to a discrete accelerometer-based activity monitor. *Med Eng Phys*, 29(8), 930 - 934.
- Goldman, M. D., Motl, R. W., Rudick, R. A. (2010). Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 3(4), 229-239.
- Goldstein, N., McGuckin, W., McKenzie, B., Mattox, V. (1970). Experimental intrathecal administration of methylprednisolone acetate in multiple sclerosis. *Trans Am Neurol Assoc*, 95, 243-244.
- Goodkin, D. E. (1991). EDSS reliability. *Neurology*, 41(2 (Pt 1)), 332.

- Goodkin, D. E., Hertsgaard, D., & Seminary, J. (1988). Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehab*, 69(10), 850-854.
- Grant, P. M., Dall, P. M., Mitchell, S., Granat, M. (2008). Activity-monitor accuracy in measuring step number and cadence in community-dwelling older adults. *J Aging Phys Act*, 16(2), 201-214.
- Grant, P. M., Granat, M. H., Thow, M. K., Maclaren, W. M. (2010). Analyzing free-living physical activity of older adults in different environments using body-worn activity monitors. *J Aging Phys Act*, 18(2), 171 - 184.
- Grant, P. M., Ryan, C. G., Tigbe, W. W., Granat, M. H. (2006). The validation of a novel activity monitor in the measurement of posture and motion during everyday activities. *Br J Sports Med*, 40(12), 992 - 997.
- Gronwall, D. M. A. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*, 44(2), 367-373.
- Haahr, S., Höllsberg, P. (2006). Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. *Rev Med Virol*, 16(5), 297 - 310.
- Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., Ramagopalan, S. V. (2011). Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One*, 6(1), e16149.
- Harrington, D. M., Welk, G. J., Donnelly, A. E. (2011). Validation of MET estimates and step measurement using the ActivPAL physical activity logger. *J Sports Sci*, 29(6), 627 - 633.
- Haskell, W. L. (2012). Physical Activity by self-report: A brief history and future issues. *J Phys Act Health*, 9(Suppl. 1), 5-10.
- Hein, A., Feldhege, F., Mau-Moeller, A., Bader, R., Zettl, U. K., Burmeister, O., Kirste, T. (2014). NASFIT – Intelligente Assistenzsysteme zur Funktionsunterstützung und Therapieüberwachung bei neuromuskulären Störungen. 7. *Deutscher AAL-Kongress 2014*, 21.-22.01.2014 in Berlin.
- Hein, T., Hopfenmüller, W. (2000). Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*, 71(4), 288 - 294.
- Hellwig, K., Schimrigk, S., Lukas, C., Hoffmann, V., Brune, N., Przuntek, H., Müller, T. (2006). Efficacy of mitoxantrone and intrathecal triamcinolone acetonide treatment in chronic progressive multiple sclerosis patients. *Clin Neuropharmacol*, 29(5), 286 - 291.
- Hellwig, K., Stein, F., Przuntek, H., Müller, T. (2004). Efficacy of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients with spinal symptoms. *BMC Neurol*, 4(1), 18.
- Henze, T. (2004). Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Nervenarzt*, 75(1), 2-39.
- Henze, T., Flachenecker, P., Zettl, U. K. (2013). Importance and treatment of spasticity in multiple sclerosis: Results of the MOVE 1 study. *Nervenarzt*, 84(2), 214-222.

- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*, 128(6), 1461 - 1465.
- Heun, R., Sliwka, U., Rüttinger, H., Schimrigk, K. (1992). Intrathecal versus systemic corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis: results of a pilot study. *J Neurol*, 239(1), 31 - 35.
- Hoffmann, V., Kuhn, W., Schimrigk, S., Islamova, S., Hellwig, K., Lukas, C., Brune, N., Pöhlau, D., Przuntek, H., Müller, T. (2006). Repeat intrathecal triamcinolone acetonide application is beneficial in progressive MS patients. *Eur J Neurol*, 13(1), 72 - 76.
- Hoffmann, V., Schimrigk, S., Islamova, S., Hellwig, K., Lukas, C., Brune, N., Pöhlau, D., Przuntek, H., Müller, T. (2003). Efficacy and safety of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*, 211(1), 81 - 84.
- Horner, R. (2013). Interventions for children coping with parental multiple sclerosis: A systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*, 25(6), 309-313.
- Kamen, G., Erdman, G. (1953). Subdural administration of hydrocortisone in multiple sclerosis: effect of ACTH. *J Am Geriatr Soc*, 1(11), 794 - 804.
- Kamin, F., Rommer, P. S., Abu-Mugheisib, M., Koehler, W., Hoffmann, F., Winkelmann, A., Benecke, R., Zettl, U. K. (2015). Effects of intrathecal triamcinolone-acetonide treatment in MS patients with therapy-resistant spasticity. *Spinal Cord*, 53(2), 109-113.
- Kanoun, N. (2009). Validation of the ActivPAL activity monitor as a measure of walking at pre-determined slow walking speeds in a healthy population in a controlled setting. *Reinvention: a Journal of Undergraduate Research*, 2(2).
- Klauer, D. T., Zettl, U. K., Schneider, W. (2004). Krankheitsbewältigung bei multipler Sklerose. *Psychotherapeut*, 49(6), 397 - 406.
- Klauer, T., Schneider, W., Zettl, U. K. (2007). Coping with neuroimmunological diseases. *J Neurol*, 254(2), II 107-111.
- Koch-Henriksen, N., Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 9(5), 520 - 532.
- Kollewe, K., Dengler, R. (2013). Therapie der Spastik, 155 - 172. In: Rollnik, J. D. (Hrsg.): *Die neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation*. 1. Aufl., Springer Berlin Heidelberg.
- Kotani, N., Kushikata, T., Hashimoto, H., Kimura, F., Muraoka, M., Yodono, M., ... Matsuki, A. (2000). Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*, 343(21), 1514 - 1519.
- Kroner-Milsch, A., Kleinschnitz, C., Stadelmann-Nessler, C., Raab, P., Stangel, M., Trebst, C., Voß, E., Cordes, A. (2012). Multiple Sklerose und andere autoimmune ZNS-Erkrankungen, 1-114. In: Stangel, M., Mäurer, M. (Hrsg.): *Autoimmunerkrankungen in der Neurologie*. 1. Aufl., Springer Berlin Heidelberg.

- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444 - 1452.
- Kurtzke, J. F., Beebe, G. W., Norman, J. E. (1979). Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology*, 29(9 Part 1), 1228 - 1235.
- Lamont, R. M., Morris M. E., Woollacott M. H., Brauer S. (2012). Can the ActivPAL accurately measure walking under challenging conditions in people with PD? *ISPGR/GAIT & Mental Function 1st Joint World Congress Trondheim*, page 20). http://ispgr.silkstart.com/download/eJwFwQEKGcAMAMAFbasxLX!z!CjKFDclen13h3tPiHbel7kOB2PQqI979DXIraKQhICWLMwrRZk4Es0sG@Sy@6LUE6k=/Norway%202012_Abstracts.pdf. Abgerufen am 28.01.2015.
- Lamonte, M. J., Ainsworth, B. E. (2001). Quantifying energy expenditure and physical activity in the context of dose response. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6 Suppl.), 370 - 378.
- LaRocca, N. (2011). Impact of walking impairment in multiple sclerosis. *Patient*, 4(3), 189 - 201.
- Li, R., Deurenberg, P., Hautvast, J. G. (1993). A critical evaluation of heart rate monitoring to assess energy expenditure in individuals. *Am J Clin Nutr*, 58(5), 602 - 607.
- Lifson, N., Gordon, G. B., McClintock, R. (1955). Measurement of total carbon dioxide production by means of D2O18. *J Appl Physiol*, 7(6), 704-710.
- Lifson, N., Little, W. S., Levitt, D. G., Henderson, R. M. (1975). D2 18O (deuterium oxide) method for CO2 output in small mammals and economic feasibility in man. *J Appl Physiol*, 39(4), 657 - 664.
- Livingstone, M. (1997). Heart-rate monitoring: the answer for assessing energy expenditure and physical activity in population studies? *Br J Nutr*, 78(06), 869 - 871.
- Locatelli, G., Wörtge, S., Buch, T., Ingold, B., Frommer, F., Sobottka, B., ... Becher, B. (2012). Primary oligodendrocyte death does not elicit anti-CNS immunity. *Nature neuroscience*, 15(4), 543-550.
- Lewis, G. W. (1988). Ethnic Factors in Multiple Sclerosis: A Review and Critique of the Epidemiological Literature. *Int J Epidemiol*, 17(1), 14 - 20.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*, 46(4), 907 - 911.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83, 1-9.
- Lucchinetti, C. F., Popescu, B. F., Bunyan, R. F., Moll, N. M., Roemer, S. F., Lassmann, H., ... Ransohoff, R. M. (2011). Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 365(23), 2188-2197.

- Lukas, C., Bellenberg, B., Hahn, H. K., Rexilius, J., Drescher, R., Hellwig, K., Köster, O., Schimrigk, S. (2009). Benefit of repetitive intrathecal triamcinolone acetonide therapy in predominantly spinal multiple sclerosis: prediction by upper spinal cord atrophy. *Ther Adv Neurol Disord*, 2(6), 42 - 49.
- Mâsse, L. C., Fulton, J. E., Watson, K. L., Heesch, K. C., Kohl, H. W., Blair, S. N., Tortolero, S. R. (1999). Detecting Bouts of Physical Activity in a Field Setting. *Res Q Exerc Sport*, 70(3), 212 - 219.
- Matthews, C., Ainsworth, B., Thompson, R., Bassett, D. (2002). Sources of variance in daily physical activity levels as measured by an accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*, 34(8), 1376 - 1381.
- Mazzarello, P., Poloni, M., Piccolo, G., Cosi, V., Pinelli, P. (1983). Intrathecal methylprednisolone acetate in multiple sclerosis treatment. Clinical evaluation. *Acta Neurol Belg*, 83(4), 190 - 196.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50(1), 121 - 127.
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*, 4(5), 281-288.
- Möhrke, J., Kropp, P., Zettl, U. K. (2013). Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process. *PLoS One*, 8(8), e69570.
- Motl, R. W. (2008b). Physical activity and its measurement and determinants in multiple sclerosis. *Minerva Med*, 99(2), 157 - 165.
- Motl, R. W., Arnett, P. A., Smith, M. M., Barwick, F. H., Ahlstrom, B., Stover, E. J. (2008a). Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14(1), 140 - 142.
- Motl, R. W., McAuley, E., DiStefano, C. (2005a). Is social desirability associated with self-reported physical activity? *Prev Med*, 40(6), 735 - 739.
- Motl, R. W., McAuley, E., Snook, E. M. (2005b). Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*, 11(4), 459 - 463.
- MSIF (Multiple Sclerosis International Federation) (2013). Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Abgerufen am 31.03.2015.
- Müller, C., Winter, C., Rosenbaum, D. (2010). Aktuelle objektive Messverfahren zur Erfassung körperlicher Aktivität im Vergleich zu subjektiven Erhebungsmethoden. *Dtsch Z Sportmed*, 61(1), 11-18.
- Müller, T. (2009). Role of intraspinal steroid application in patients with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 9(9), 1279 - 1287.
- Müller, T., Herrling, T., Lütge, S., Kuchler, M., Lohse, L., Rothe, H., ... Jung, K. (2014). Reduction in the free radical status and clinical benefit of repeated intrathecal

- triamcinolone acetonide application in patients with progressive multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 37(1), 22-25.
- Murphy, S. L. (2009). Review of physical activity measurement using accelerometers in older adults: Considerations for research design and conduct. *Prev Med*, 48(2), 108 - 114.
- Nelson, D. A., Vates, T. S., Thomas, R. B. (1973). Complications from intrathecal steroid therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 49(2), 176 - 188.
- Ng, A. V., Kent-Braun, J. A. (1997). Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc*, 29(4), 517-523.
- Noseworthy, J. H. (1994a). Clinical scoring methods for multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 36(1), 80 - 85.
- Noseworthy, J. H., Ebers, G. C., Vandervoort, M. K., Farquhar, R., Yetisir, E., Roberts, R. (1994b). The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology*, 44(1), 16 - 20.
- Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., ... and the Sativex Spasticity Study Group. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18(9), 1122 - 1131.
- Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., ... Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurol*, 72(9), 800-805.
- Orton, S.-M., Herrera, B. M., Yee, I. M., Valdar, W., Ramagopalan, S. V., Sadovnick, A. D., Ebers, G. C. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*, 5(11), 932 - 936.
- Oschmann, P., Kunesch, E., Zettl, U. K. (2005). Liquorpunktion – Indikationen, Techniken und Komplikationen, 21-38. In: Zettl, U. K., Lehmitz, R., Mix, E. (Hrsg.): *Klinische Liquordiagnostik*. 2. Aufl., Walter de Gruyter Berlin.
- Paisley, S., Beard, S., Hunn, A., Wight, J. (2002). Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*, 8(4), 319 - 329.
- Pakpoor, J., Disanto, G., Gerber, J. E., Dobson, R., Meier, U. C., Giovannoni, G., Ramagopalan, S. V. (2013). The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler*, 19(2), 162-166
- PAL Technologies (2008). *ActivPAL Professional Operating Guide*. Glasgow, UK.
- Pandyan, A. D., Johnson, G. R., Price, C. I. M., Curlless, R. H., Barnes, M. P., Rodgers, H. (1999). A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*, 13(5), 373-383.
- Patejdl, R., Tesar, S., Zettl, U. K. (2014). Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica und spastische Bewegungsstörungen: Spezifische Symptomkontrolle und Lebensqualität. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 82(7), 373 - 385.

- Pearson, O. R., Busse, M. E., van Deursen, R. W. M., Wiles, C. M. (2004). Quantification of walking mobility in neurological disorders. *QJM*, 97(8), 463 - 475.
- Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V., Göppfarth, D. (2014). Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Nervenarzt*, 85(8), 990-998.
- Pittock, S. J., McClelland, R. L., Mayr, W. T., Jorgensen, N. W., Weinshenker, B. G., Noseworthy, J., Rodriguez, M. (2004). Clinical implications of benign multiple sclerosis: A 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol*, 56(2), 303 - 306.
- Polman, C. H., Rheingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292 - 302.
- Polman, C. H., Rheingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58(6), 840 - 846.
- Ponsonby, A.-L., van der Mei, I., Dwyer, T., Blizzard, L., Taylor, B., Kemp, A., ... Kilpatrick, T. (2005). Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 293(4), 463 - 469.
- Popescu, B. F. G., Pirko, I., Lucchinetti, C. F. (2013). Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)*, 19(4), 901-921.
- Pratzel, H. G., Alken, R.-G., Ramm, S. (1996). Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*, 67(2 - 3), 417 - 425.
- Preece, S. J., Goulermas, J. Y., Kenney, L. P. J., Howard, D., Meijer, K., Crompton, R. (2009). Activity identification using body-mounted sensors - a review of classification techniques. *Physiol Meas*, 30(4), R1-33.
- Prince, S. A., Adamo, K. B., Hamel, M. E., Hardt, J., Gorber, S. C., Tremblay, M. (2008). A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr and Phys Act*, 5, 56.
- Prineas, J. W. (1985). The neuropathology of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 3(47), 213 - 257.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., Aubin-Faubert, P. S., Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurol*, 39(2), 161-167.
- Rietberg, M. B., Brooks, D., Uitdehaag, B. M., Kwakkel, G. (2004). Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Art. No.: CD003980.
- Rietberg, M. B., van Wegen, E. E. H., Kollen, B. J., Kwakkel, G. (2014). Do patients with multiple sclerosis show different daily physical activity patterns from healthy individuals? *Neurorehabil Neural Repair*, 28(6), 516-523.
- Ringel, I., Zettl, U. K. (2006). Estimates of the walking distance in multiple sclerosis patients and their effect on the EDSS. *J Neurol*, 253(5), 666 - 667.

- Rizzo, M. A., Hadjimichael, O. C., Preiningerova, J., Vollmer, T. L. (2004). Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 10(5), 589 - 595.
- Rochester, L., Chastin, S. F. M., Lord, S., Baker, K., Burn, D. J. (2012). Understanding the impact of deep brain stimulation on ambulatory activity in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*, 259(6), 1081 - 1086.
- Rohrbach, E., Kappos, L., Städt, D., Hennes, A., Kaiser, D., Schmitt, S., Haack, D., Mertens, H. G. (1988). Effects, side effects and pharmacokinetics of intrathecal vs. oral corticosteroids in spinal symptoms of multiple sclerosis: results of a double-blind controlled trial. *J Neurol*, 235, 40-41.
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*, 22(2), 117 - 139.
- Ryan, C. G., Grant, P. M., Tigbe, W. W., Granat, M. H. (2006). The validity and reliability of a novel activity monitor as a measure of walking. *Br J Sports Med*, 40(9), 779 - 784.
- Savage, P. D., Toth, M. J., Ades, P. A. (2007). A re-examination of the metabolic equivalent concept in individuals with coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 27(3), 143-148.
- Sawcer, S., Franklin, R. J. M., Ban, M. (2014). Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*, 13(7), 700 - 709.
- Sawcer, S., Jones, H. B., Feakes, R., Gray, J., Smaldon, N., Chataway, J., ... Compston, A. (1996). A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nat Genet*, 13(4), 464 - 468.
- Scherer, P., Penner, I. K., Rohr, A., Boldt, H., Ringel, I., Wilke-Burger, H., ... Kugler, J. (2007). The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler*, 13(3), 402-411.
- Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., ... Willmon, T. L. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 122(1), 552 - 568.
- Schutz, Y., Weinsier, R. L., Hunter, G. R. (2001). Assessment of free-living physical activity in humans: an overview of currently available and proposed new measures. *Obesity Research*, 9(6), 368 - 379.
- Schwid, S., Goodman, A., McDermott, M., Bever, C., Cook, S. (2002). Quantitative functional measures in MS: What is a reliable change? *Neurology*, 58(8), 1294 - 1296.
- Sellner, J., Schirmer, L., Hemmer, B., Mühlau, M. (2010). The radiologically isolated syndrome: take action when the unexpected is uncovered? *J Neurol*, 257(10), 1602 - 1611.
- Sharrack, B., Hughes, R. (1997). Reliability of distance estimation by doctors and patients: cross sectional study. *BMJ*, 315(7123), 1652-1654.

- Simon, K. C., Mei, I. A. F. van der, Munger, K. L., Ponsonby, A., Dickinson, J., Dwyer, T., ... Ascherio, A. (2010). Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology*, 74(17), 1365 - 1371.
- Stuke, K., Flachenecker, P., Zettl, U. K., Elias, W. G., Freidel, M., Haas, J., ... Rieckmann, P. (2009). Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol*, 256(11), 1932 - 1935.
- Taraldsen, K., Askim, T., Sletvold, O., Einarsen, E. K., Grüner Bjåstad, K., Indredavik, B., Helbostad, J. L. (2011). Evaluation of a body-worn sensor system to measure physical activity in older people with impaired function. *Phys Ther*, 91(2), 277 - 285.
- Thomas, P. W., Thomas, S., Kersten, P., Jones, R., Nock, A., Slingsby, V., ... Hillier, C. (2010). Multi-centre parallel arm randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based cognitive behavioural approach to managing fatigue in people with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 10, 43.
- Trost, S. G., Pate, R. R., Freedson, P. S., Sallis, J. F., Taylor, W. C. (2000). Using objective physical activity measures with youth: How many days of monitoring are needed? *Med Sci Sports Exerc*, 32(2), 426-431.
- Trost, S., McIver, K., Pate, R. (2005). Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Med Sci Sports Exerc*, 37(11 Suppl), 531 - 543.
- Tudor-Locke, C., Camhi, S. M., Troiano, R. P. (2012). A Catalog of Rules, Variables, and Definitions Applied to Accelerometer Data in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 - 2006. *Prev Chronic Dis*, 9, 110332.
- Tumani, H., Deisenhammer, F., Giovannoni, G., Gold, R., Hartung, H. P., Hemmer, B., ... Zettl, U. K. (2011). Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol*, 70(3), 520-520.
- Urmann, A., Kollegger, H., Vass, K. (1995). A simple form to document Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) in multiple sclerosis patients. *Neuropsychiatr*, 9(4), 189 - 191.
- Van Buskirk, C., Poffenbarger, A. L., Capriles, L. F., Idea, B. V. (1964). Treatment of multiple sclerosis with intrathecal steroids. *Neurology*, 14(6), 595 - 597.
- Van der Linden, M. L., Hooper, J. E., Cowan, P., Weller, B. B., Mercer, T. H. (2014). Habitual Functional Electrical Stimulation Therapy Improves Gait Kinematics and Walking Performance, but Not Patient-Reported Functional Outcomes, of People with Multiple Sclerosis who Present with Foot-Drop. *PLoS One*, 9(8), e103368.
- Van Poppel, M. N. M., Chinapaw, M. J. M., Mokkink, L. B., van Mechelen, W., Terwee, C. B. (2010). Physical activity questionnaires for adults: A systematic review of measurement properties. *Sports Med*, 40(7), 565-600.
- Vanhees, L., Lefevre, J., Philippaerts, R., Martens, M., Huygens, W., Troosters, T., Beunen, G. (2005). How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 12(2), 102 - 114.
- Wanka, J. (2013). Bessere Versorgung durch maßgeschneiderte Therapien. <http://www.bmbf.de/press/3438.php>. Abgerufen am 28.01.2015.

- Whitaker, J., McFarland, H., Rudge, P., Reingold, S. (1995). Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Mult Scler*, 1(1), 37 - 47.
- Willer, C. J., Dyment, D. A., Risch, N. J., Sadovnick, A. D., Ebers, G. C. (2003). Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(22), 12877 - 12882.
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*, 254(2), 35-42.
- Yang, C.-C., Hsu, Y.-L. (2010). A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors*, 10(8), 7772 - 7788.
- Zauner-Dunzl, A. (2001). Aktivitäten des täglichen Lebens, 41-48. In: Fialka-Moser, V. (Hrsg.): *Kompendium der Physikalischen Medizin und Rehabilitation*. 1. Aufl., Springer Verlag Wien.
- Zettl, U. K., Mix, E., Hartung, H.-P. (2004). Diagnostische Kriterien der Multiplen Sklerose - Aktuelle Aspekte. *psychoneuro*, 30(7), 370 - 374.
- Zhang, K., Werner, P., Sun, M., Pi-Sunyer, F. X., Boozer, C. N. (2003). Measurement of human daily physical activity. *Obesity Research*, 11(1), 33 - 40.

9. Abbildung- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1: Verlaufstypen der Multiplen Sklerose.	5
Abb. 2: Therapie-Stufenschema der Multiplen Sklerose.	9
Abb. 3: Vereinfachte Darstellung der zentralen Pathophysiologie der Spastik.	14
Abb. 4: Schema der Stufentherapie der Spastik.	16
Abb. 5: Medikamentöse Therapie spastischer Bewegungsstörungen bei Multipler Sklerose.	17
Abb. 6: Messmethoden zur Erhebung der körperlichen Aktivität.	22
Abb. 7: Anwendbarkeit und Validität der Messmethoden von körperlicher Aktivität.	24
Abb. 8: Das aufgezeichnete Aktivitätsprofil von activPAL™ in 24 Stunden.	25
Abb. 9: Studiendesign.	30
Abb. 10: Platzierung des Sensors am Oberschenkel.	38
Abb. 11: Vergleich der Bewegungsaktivität zwischen der prästationären und stationären Phase über jeweils 7 Tage.	52
Abb. 12: Vergleich der Bewegungsaktivität zwischen der stationären und poststationären Phase über jeweils 7 Tage.	54
Abb. 13: Übersicht zu der veränderten Bewegungsaktivität zwischen den einzelnen Phasen.	56
Abb. 14: Bewegungsaktivität in der prä- und poststationären Phase für die Parameter Gehen, Stehen und Sitzen/Liegen sowie Anzahl der Schritte und Lagewechsel.	57
Abb. 15: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Gehen über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen.	60
Abb. 16: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Stehen über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen.	61
Abb. 17: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Sitzen/Liegen über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen.	62
Abb. 18: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Schrittzahl über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen.	63
Abb. 19: Vergleich der täglichen Anteile des Parameters Lagewechsel über jeweils sieben Tage in den drei Untersuchungsphasen.	64
Abb. 20: Patienteneinschätzung zur Symptomatik, TCA-Nutzen und <i>Quality of Life</i> im Studienmodell 1.	66
Abb. 21: Beurteilung durch den Physiotherapeuten mittels NRS im Studienmodell 2.	70

Tabellen

Tab. 1: Symptomatik der Multiplen Sklerose bei Erstmanifestation.....	2
Tab. 2: Symptomatik der Multiplen Sklerose im Erkrankungsverlauf.....	3
Tab. 3: Kernspintomographische Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination.....	7
Tab. 4: McDonald-Kriterien von 2010 zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose	8
Tab. 5: Klassifikation der <i>Expanded Disability Status Scale</i> mit der klinischen Behinderung.....	11
Tab. 6: Indikationen zur Therapie mit Triamcinolonacetat.....	21
Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.	28
Tab. 8: Übersicht der Patienten.	29
Tab. 9: Übersicht über stattgefundene und aktuelle Therapien der Patienten.	29
Tab. 10: Zeitpunkte der erhobenen Untersuchungsparameter.....	31
Tab. 11: Patienten-Fragebogen zur Erhebung der subjektiven Einschätzung.....	35
Tab. 12: Physiotherapeuten-Fragebogen zur Erhebung der subjektiven Einschätzung.	35
Tab. 13: TCA-Applikationen der Patienten unter stationären Bedingungen mit Zeitpunkten und Dosierungen.....	36
Tab. 14: ActivPAL™-Sensor.	37
Tab. 15: Übersicht zur Studienteilnahme der Patienten in den einzelnen Phasen.	41
Tab. 16: Verlauf der Bewegungsaktivität in der stationären Phase (Studienmodell 1).	42
Tab. 17: Verlauf der Bewegungsaktivität in der stationären Phase (Studienmodell 2)	43
Tab. 18: Ergebnisse des <i>Expanded Disability Status Scale</i> in beiden stationären Aufenthalten.	44
Tab. 19: Ergebnisse der modifizierten Ashworth-Skala in beiden stationären Aufenthalten.	44
Tab. 20: Ergebnisse des <i>Paced Auditory Serial Addition Test 3'</i> in beiden stationären Aufenthalten.	45
Tab. 21: Ergebnisse des <i>Facial-Symbol-Test</i> in beiden stationären Zeiträumen.....	45
Tab. 22: Ergebnisse des <i>9-Hole Peg Test</i> in beiden stationären Zeiträumen.....	46
Tab. 23: Ergebnisse des <i>Timed 25-Foot Walk</i> in beiden stationären Zeiträumen.	46
Tab. 24: Maximale Gehstrecken der Patienten in beiden stationären Zeiträumen.	47
Tab. 25: Ergebnisse des Beinhalteversuches in beiden stationären Zeiträumen.	47
Tab. 26: Übersicht der klinische-neurologischen Untersuchungen zwischen Aufnahme- und Entlassungstag in beiden stationären Zeiträumen.	48
Tab. 27: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethoden und Einschätzungen des ersten Studienmodells am Aufnahmetag.	49
Tab. 28: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethoden und Einschätzungen des ersten Studienmodells am Entlassungstag.	49
Tab. 29: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethoden im stationären Aufenthalt des zweiten Studienmodells am Aufnahmetag.....	50
Tab. 30: Vergleich der einzelnen Parameter des Bewegungsprofils mit den signifikanten Ergebnissen der etablierten Untersuchungsmethoden im stationären Aufenthalt des zweiten Studienmodells am Entlassungstag.....	50
Tab. 31: Vergleich der Bewegungsaktivität zwischen prästationärer und stationärer Phase über jeweils 7 Tage.	51

Tab. 32: Vergleich der verbrachten Zeit in vertikaler und horizontaler Oberschenkelposition zwischen prästationärer und stationärer Phase über jeweils 7 Tage.....	53
Tab. 33: Vergleich der verbrachten Zeit in vertikaler und horizontaler Oberschenkelposition zwischen stationärer und poststationärer Phase über jeweils 7 Tage.....	53
Tab. 34: Vergleich der Bewegungsaktivitäten zwischen prä- und poststationärer Phase über jeweils 7 Tage.	55
Tab. 35: Vergleich der verbrachten Zeit in vertikaler und horizontaler Oberschenkelposition zwischen prä- und poststationärer Phase über jeweils 7 Tage. ...	55
Tab. 36: Berechnung der benötigten Fallzahl mittels Power-Analyse.	58
Tab. 37: Veränderung der Patientenselbsteinschätzung im stationären Behandlungszeitraum des zweiten Studienmodells.	67
Tab. 38: Veränderung der Patientenselbsteinschätzung zwischen dem ersten prästationären und letzten poststationären Tag.	68
Tab. 39: Beurteilung mittels NRS durch die Physiotherapeuten im Studienmodell 1.....	69

10. Anhang

10.1. Untersuchungsbogen

Stationärer Aufenthalt: bis

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Datum der Aufnahme-Untersuchung:

Datum der Entlassungs-Untersuchung:

Datum der Untersuchung nach 3 Monaten:

Untersuchung	1. Aufnahme		Entlassung		2. Aufnahme	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Gangbeurteilung						
Seiltänzer						
Hacken-/Zehenstand						
Rhomberg						
AHV						
FNV						
Diadochokinese						
Hirnnervenstatus						
Oberflächensensibilität						
Graphästhesie						
Spitz-Stumpf-Diskrimination						
BHV						
KHV						
Lhermitte-Zeichen						
Asworth-Skala						
Reflexe						
TSR						
BSR						
Periost-Sehnen-Reflex						
PSR						
ASR						

Untersuchung	1. Aufnahme		Entlassung		2. Aufnahme	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
Kratgrade						
Flexion Hüfte						
Extension Hüfte						
Abduktion Hüfte						
Adduktion Hüfte						
Flexion Knie						
Extension Knie						
Fußheber						
Fußsenker						
Großzehenheber						
Pallästhesie						
Babinskireflex						
EDS-Skala						
MSFC						
25-foot-test	dominant	Non-dominant	dominant	Non-dominant	dominant	Non-dominant
9-Loch-PASAT	dominant	Non-dominant	dominant	Non-dominant	dominant	Non-dominant
Facial-simple-test						

Ashworth-Skala: Test erfasst den geschwindigkeitsabhängigen Widerstand gegen passive Bewegung.

- 0=normal
- 1=leichter Widerstand am Ende oder Anfang in eine Richtung (=catch)
- 1+= leichter Widerstand über <50% des Bewegungsausmaßes (range of motion=ROM)
- 2= deutlicher Widerstand über >50% vom ROM; evtl. volle ROM
- 3=starker Widerstand, passive ROM erschwert
- 4=teilweise ROM eingeschränkt

EDS-Skala: s. Beizettel

BHV/AHV:

- 0=regulär
- 1=Schwere
- 2=Absinken
- 3=nicht möglich

Reflexe:

- 0=Keine Antwort
- 1= vorhanden (+)
- 2= normal (++)
- 3= gesteigert (+++)
- 4=pathologisch gesteigert (++++)

Kraftgrade:

- 0=vollständige Lähmung
- 1=sichtbare Kontraktion ohne Bewegung
- 2=Bewegung ohne Schwerkraft möglich
- 3=Bewegung gegen Schwerkraft möglich
- 4=Bewegung gegen Widerstand möglich
- 5=normale Kraft

Facial-simple-test:

- 0=unauffällig
- 1=auffällig (Ermüdung)
- 2=auffällig (Anfangsschwierigkeiten)

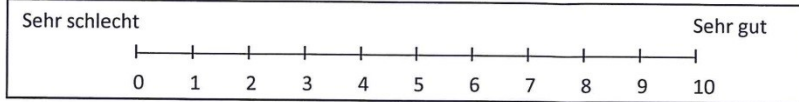
10.2. Fragebögen

Patienten-Fragebogen (VOR der stationären Therapie)

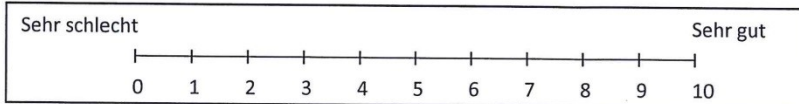
Name: _____
 Datum: _____

Bitte beantworten Sie die Fragen anhand einer Selbsteinschätzungsskala von 0-10, wobei 0 „überhaupt nicht bzw. sehr schlecht“ und 10 „absolut bzw. sehr gut“ bedeutet. Bitte markieren Sie Ihr Befinden mit einem Kreuz an entsprechender Stelle.

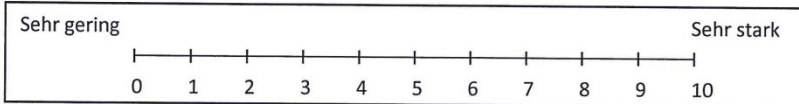
a. Wie schätzen Sie Ihre Beweglichkeit in den letzten 24 Stunden ein?



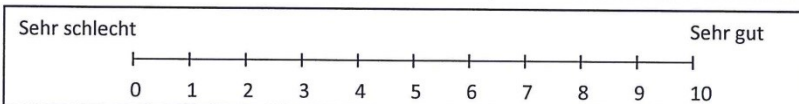
b. Wie schätzen Sie Ihre Standfähigkeit in den letzten 24 Stunden ein?



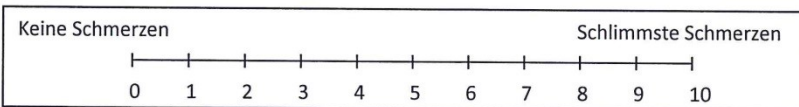
c. Wie schätzen Sie Ihre aktuelle Ausdauerfähigkeit ein?



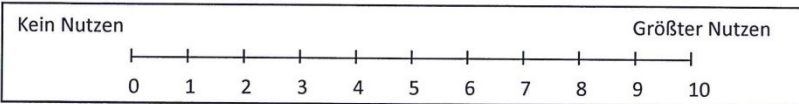
d. Wie schätzen Sie die Beeinträchtigung durch Ihre Spastik in den letzten 24 Stunden ein?



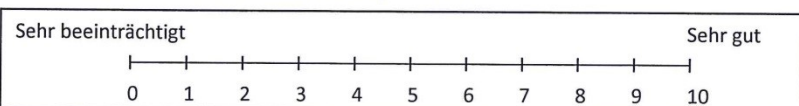
e. Wenn Sie aktuell unter Schmerzen leiden: Wie stark sind diese Schmerzen?



f. Wie hoch schätzen Sie den Nutzen der Volon-A-Therapie?



g. Wie schätzen Sie Ihre aktuelle Lebensqualität ein?



Physiotherapeuten-Fragebogen (VOR der stationären Therapie)

Name:

Datum:

Patientenname: _____

Bitte beantworten Sie die Fragen anhand einer Selbsteinschätzungsskala

von 0-10, wobei 0 „überhaupt nicht bzw. sehr schlecht“ und 10 „absolut bzw. sehr gut“ bedeutet.

Bitte markieren Sie Ihr Befinden mit einem Kreuz an entsprechender Stelle.

a. **Wie schätzen Sie die aktuelle Beweglichkeit des Patienten ein?**

Sehr schlecht	Sehr gut
0	10

b. **Wie schätzen Sie die aktuelle Standfähigkeit des Patienten ein?**

Sehr schlecht	Sehr gut
0	10

c. **Wie schätzen Sie die aktuelle Ausdauerfähigkeit des Patienten ein?**

Sehr gering	Sehr stark
0	10

d. **Wie schätzen Sie die durch die Spastik bedingte aktuelle Beeinträchtigung des Patienten ein?**

Sehr schlecht	Sehr gut
0	10

e. **Wie hoch schätzen Sie den Nutzen der Volon-A-Therapie?**

Kein Nutzen	Größter Nutzen
0	10

11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Benjamin Luger, die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt zu haben. Wörtliche oder inhaltlich anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde in dieser oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Fakultät oder Hochschule als Dissertation eingereicht.

Rostock, 06.08.2016

Benjamin Luger

12. Danksagung

Als aller erstes gilt mein Dank meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. U. K. Zettl aus der Klinik für Neurologie der Universität Rostock für das in mich gesetzte Vertrauen beim Überlassen des Themas, der hervorragenden gemeinsamen Arbeit. Er hat sich bei unseren Treffen sehr viel Zeit für meine Arbeit und Fragen genommen und es ließen sich trotz seiner häufig Termine realisieren. Die Treffen mit ihm haben mich immer weit vorangebracht.

Des Weiteren möchte ich mich bei Simone Tesar bedanken, die mich zu Anfang der Untersuchung betreut hat und mich neben spezifischen neurologischen Untersuchungstechniken auch in den technischen Umgang mit activPAL™ eingewiesen hat. Sie hat mir dadurch den Start sehr vereinfacht.

Ein mindestens genauso großer Dank gelten ChA. Dr. F. A. Hoffmann und Anja Zschernitz aus der Klinik für Neurologie des Krankenhauses Martha-Maria in Halle-Dölau, durch die ich über eine enge und komplikationslose Zusammenarbeit mein Patientenkollektiv zeitnah erweitern konnte.

Dr. T. Lindner und Frank Feldhege aus dem Forschungslabor der orthopädischen Klinik der Universitätsklinik Rostock danke ich für die reibungslose Zusammenarbeit mit der Orthopädie und ihrer Hilfe zur Analyse der Primärdaten.

Prof. Dr.-Ing. G. Kundt aus dem Institut für Biostatistik und Informatik und Dr. rer. nat. M. Hecker aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock danke ich für die Hilfe in allen statistischen Fragen.

Abschließend danke ich meinen Eltern und Geschwistern, die es mir erst ermöglicht haben, soweit gekommen zu sein. Meinem Vater danke ich besonders für seine kostbaren Stunden im Urlaub, die er mit dem Korrekturlesen verbracht hat. Meiner eigenen Familie danke ich von ganzem Herzen, dass sie mir neben Studium und Promotionsarbeit so tolle Stunden der Ablenkung schenken konnte.

13. Lebenslauf

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion Neuroimmunologie (Prof. Dr. U. K. Zettl).

Entwicklung eines Verfahrens zur objektiven Langzeitbestimmung des
Bewegungsprofils bei Multiple-Sklerose-Patienten mit spastisch-
paretischer Symptomatik: Eine Pilotstudie.



Thesen zur Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von Benjamin Luger, geboren am 24. Dezember 1984 in Göttingen

Rostock, 6. August 2016

14. Thesen

1. Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung, die bereits im jungen Erwachsenenalter zu bleibenden Behinderungen führen kann. Weltweit leiden mehr als 2,3 Mio. Menschen an MS.
2. Unter der heterogenen Symptomatik der MS zählen spastische Paresen sowohl in der Erstsymptomatik als auch im Krankheitsverlauf zu den drei häufigsten Symptomen.
3. MS-Patienten mit spastischen Paresen haben einen erheblichen Verlust der Lebensqualität (Reduktion der Mobilität und Feinmotorik, Schmerzen etc.). Die verfügbaren medikamentösen Behandlungsoptionen werden sowohl aus Sicht der Patienten (36,5 %) als auch der behandelnden Ärzte (54,8 %) als ungenügend beurteilt (Henze et al. 2013).
4. Auf Grund der Pathophysiologie der spastischen Paresen – insbesondere im Verlauf der MS – besteht eine starke intra- und interindividuelle Fluktuation in der Symptomenausprägung.
5. Angesichts der intra- und interindividuellen Fluktuationen in der spastischen Paresen ist eine kontinuierliche Langzeit-Messung notwendig und sinnvoll. Bisherige etablierte Untersuchungsinstrumentarien wie *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), modifizierte Ashworth-Skala (MAS) und *timed-25-foot walk* (T25FW) bilden nur Teilaspekte im Bewegungsprofil ab.
6. Ziel dieser Studie war es, ein Verfahren zur objektiven Langzeitbestimmung des Bewegungsprofils bei MS-Patienten mit spastisch-paretischer Symptomatik zu untersuchen (Pilotstudie).
7. Das objektive Bewegungsprofil wurde mit Hilfe des Bewegungssensors activPAL™ sowohl während der stationären Therapiephase (Studienmodell 1) als auch unter stationären und häuslichen (prä- und poststationär) Bedingungen (Studienmodell 2) operationalisiert.
8. Als Vergleichsparameter zum objektiven Bewegungsprofil wurden ärztliche Untersuchungsergebnisse mittels EDSS, MAS und T25FW sowie die Patienten- und Physiotherapeuteinschätzung mittels NRS am Aufnahme- und Entlassungstag erhoben und analysiert.

9. Das Bewegungsprofil wurde mittels des Bewegungssensors activPAL™ operationalisiert und gliedert sich in folgende Parameter: Anteil des Gehens, Stehens und Sitzens/Liegens sowie Anzahl der Schritte und Lagewechsel.
10. Im Studienmodell 1 zeigte sich, dass der Therapieeffekt durch i. t. Triamcinolonacetat (TCA) zur Behandlung der spastischen Parese mittels etablierten Untersuchungsparametern (z. B. maximaler Gehstrecke) und der Patienteneinschätzung mittels NRS bestätigt werden kann.
11. Im Gegensatz zu den etablierten Untersuchungsparametern und Patienteneinschätzungen ließ sich der Therapieeffekt mittels Erstellung des Langzeit-Bewegungsprofils durch eine objektive Langzeit-Messung nicht bestätigen. Der Grund hierfür liegt nach unserer Meinung darin, dass die stationäre Tagesstruktur die Bewegungsaktivität der Patienten signifikant beeinflusst.
12. Der stationäre Klinikalltag verhindert eine Erhebung der realistischen Bewegungsaktivität. Längere Wartezeiten z. B. auf Untersuchungen oder Behandlungen, verlängerte Schlafperioden, fehlende Aktivitäten wie Einkäufe, Besuche oder Berufsausübung verhindern ein Ausschöpfen der individuellen Leistungsfähigkeit. Daher wurde das Studiendesign optimiert. Das Bewegungsprofil wurde im Studienmodell 2 sowohl in der Häuslichkeit als auch stationär erstellt.
13. Im Studienmodell 2 zeigte sich im Vergleich mit der prästationären Phase unter stationären Bedingungen eine signifikant geringere Aktivität des Bewegungsprofils beim Anteil des Stehens und Gehens. Im Vergleich mit der poststationären Phase zeigte sich – bis auf den Lagewechsel – im stationären Zeitraum in allen Parametern eine signifikant verringerte Aktivität.
14. Um die Wirksamkeit einer Therapie mit einer objektiven Langzeit-Messmethode zu evaluieren, muss das Bewegungsprofil vor und nach der stationären Therapie in der Häuslichkeit erfasst werden. Eine Evaluierung des Therapieeffektes unter stationären Bedingungen führt zu einem artifiziellen Bewegungsprofil, welches nicht die reelle Bewegungsaktivität abbildet, die unter häuslichen Bedingungen gegeben ist.
15. Mit größer werdendem Erhebungszeitraum steigt die Genauigkeit des Bewegungsprofils und sinkt die Praktikabilität der Messmethode in praxi. In unserer Pilotstudie zeigte sich, dass zur Evaluierung robuster Langzeitdaten je nach Parameter eine Mindestdauer von vier Tagen (für die Anzahl der Schritte und Anteil des Gehens) bis sechs Tagen (für den Anteil des Stehens) benötigt wird.

16. Ein Therapieeffekt mittels i. t. TCA ist auf der Basis der statistischen Power-Analyse mit G*Power durch den Vergleich zwischen prä- und posttherapeutischem Bewegungsprofil mittels activPAL™ ab einer Studienpopulation von 21 Patienten zu erwarten.
17. Unsere Pilotstudie ist die erste Entwicklung eines Studiendesigns, mit dem mittels einer objektiven Langzeit-Messmethode ein Bewegungsprofil bei spastisch-paretischen Patienten erstellt werden kann, wodurch die Evaluierung einer Therapie möglich ist. Das entwickelte Studiendesign wird gegenwärtig bereits in einer größeren Studie (n = 30) angewendet.