

Bewegungstherapie bei Multipler Sklerose

K.-H. Schulz^{1,2}, C. Heesen³

Universitätsklinikum Eppendorf, ¹Institut für Medizinische Psychologie, ²Transplantationszentrum, ³Klinik für Neurologie, Hamburg

Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist eine neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter auftritt und zu erheblicher Behinderung führt. Für lange Zeit wurde den Patienten geraten, physische Aktivität zu vermeiden. Mittlerweile belegen jedoch immer mehr Studien den förderlichen Einfluss körperlichen Trainings bei MS. Dabei wird nicht nur die körperliche Fitness verbessert, sondern auch die Lebensqualität und das Ausmaß der Behinderung. Pilotstudien weisen darüber hinaus auf ein neuroprotektives Potential hin. Dieser Überblick fasst die Ergebnisse der wichtigsten klinischen Studien zu körperlichem Training bei MS zusammen. Es werden mögliche biologische Mediatoren wie neurotrophe Faktoren und antiinflammatorische Zytokine diskutiert und Richtlinien für die Durchführung des Trainings und mögliche weiterführende Untersuchungen vorgeschlagen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Bewegungstherapie, neurotrophe Faktoren, Zytokine

Exercise training in MS

K.-H. Schulz, C. Heesen

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a neuroinflammatory and neurodegenerative disease affecting young adults and leading to considerable disability. For years patients have been advised to avoid physical activity. Today, however, an increasing amount of studies have shown beneficial effects of exercise training in MS. It has been reported that such programs not only improve fitness parameters but can also enhance quality of life and beneficially affect some suggestive disability measures. Pilot studies even indicate a neuroprotective potential. This review summarizes the findings of the major clinical trials on exercise in MS. Possible biological effect mediators as e.g. neurotrophic factors or antiinflammatory cytokines will be discussed. Exercise management guidelines will be proposed and possible further research strategies are presented.

Key words: multiple sclerosis, exercise, neurotrophic factors, cytokines

© Hippocampus Verlag 2006

Einleitung

Multiple Sklerose ist eine heterogene chronische Erkrankung des Zentralnervensystems, die sich durch verschiedene Formen der Entzündung, Demyelinisierung und den Verlust von Axonen auszeichnet und hauptsächlich junge Erwachsene in ihren produktivsten Jahren betrifft [26]. Auf der Grundlage von Studien zu Experimenteller Autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE) wurde eine aus dem Gleichgewicht geratene Regulation proinflammatorischer T-Helfer 1 (TH-1 Typ) und antiinflammatorischer (TH-2 Typ) Zytokine mit einer Verlagerung zum TH-1 Profil hin postuliert [61].

Aufgrund der variablen Verteilung der Läsionen innerhalb des ZNS geht die MS mit Störungen der Sinneswahrnehmungen, Koordination, Kraft, des Gleichgewichts, der Funktion von Blase und Darm sowie visuellen, kognitiven

und affektiven Defiziten einher. Weil anerkannte Behandlungen nur wenig Auswirkungen auf Rückfallquoten und in noch geringerem Maß auf das Fortschreiten der Krankheit gezeigt haben, bleibt die Rehabilitation die wichtigste Strategie, um Behinderungen zu verbessern und den funktionalen Status zu erhalten.

Seit den Beobachtungen von *Uthoff* [60] wurde MS-Patienten geraten, körperliche Belastungen zu vermeiden, da sich die Symptome mit der durch Belastung ansteigenden Körpertemperatur verstärken könnten. Aufgrund dieser Beobachtungen und wegen ihrer Behinderung zeigen die meisten MS-Patienten ein sehr niedriges Maß an physischer Aktivität, was sie in einen Teufelskreis aus körperlicher Schwäche und Fatigue führt. Außerdem hat sich gezeigt, dass physische Inaktivität mit kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes, Krebs, Depression und kognitivem Abbau zusammenhängt [51]. Während in der Kardiologie

körperliche Trainingsprogramme bereits in den siebziger Jahren eingeführt wurden, folgte dies bei anderen chronischen Erkrankungen erst später [52, 29].

Gezieltes Training hat eine Reihe von Effekten auf immunologische und endokrinologische Parameter, abhängig von der Art (exzentrisch oder konzentrisch) und dem Ausmaß (gemäßigt im Gegensatz zu stark) des Trainings. Stereotype Veränderungen von Leukozytensubpopulationen sind die Rekrutierung von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten ins vaskuläre Kompartiment. Immunreaktionen nach hochintensivem Training ähneln Entzündungsprozessen. Gemäßigtes Training scheint die Anfälligkeit für Infektionen zu reduzieren, während intensives Training das Risiko erhöht [39].

Studien zum Bewegungstraining bei MS

Bei MS wurden verschiedene Konzepte körperlichen Trainings vorgeschlagen. Sie reichen von passiver Physiotherapie bis hin zu Aerobic-Training. Das Ergometer war bei diesen Studien die am meisten eingesetzte Form des Trainings, es wurden jedoch auch Krafttraining und Training im

Wasser untersucht. Die Interventionen wurden in verschiedensten Situationen durchgeführt, sowohl unter kontrollierten Bedingungen in einer Gruppe als auch individuell in einer häuslichen Umgebung.

1984 wurde die erste Untersuchung zu körperlichem Training bei MS publiziert [13]. Danach wurden lange Zeit nur wenige Studien zu diesem Thema veröffentlicht, in letzter Zeit sind deutlich mehr Untersuchungen durchgeführt worden. Vor kurzem wurde in einem Cochrane-Review eine Metaanalyse von neun randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die bis März 2004 erschienen waren, veröffentlicht [46]. Seitdem wurden drei weitere RCTs publiziert. Neun dieser zwölf Studien untersuchten Effekte von Kraft- und Ausdauertrainingsprogrammen. Acht Studien verglichen eine Trainingsgruppe mit einer Kontrollgruppe ohne Training, vier weitere Studien verglichen Training mit kontrollierten Interventionen. Die meisten dieser Studien verwendeten unterschiedliche Parameter, so dass eine direkte Zusammenführung der Daten nicht gerechtfertigt ist. Im folgenden werden die Studien, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind, kommentiert.

Studie	n	MS Verläufe	Jahre MS	EDSS	Intervention	Häufigkeit/Woche	Dauer (Wochen)	Ergebnis
Carter 2003 [5]	11	RR, SP	4,6/13,8	3,7/3,4	Aerobe Ausdauer, Kraft & Beweglichkeit	2	12	Physiol. Belastungsindex ↓ Isometrische Kraft ±
De Bolt 2004 [10]	37	alle	15,1/13,1	4,0/3,5	Krafttraining zu Hause	3	8	Bein-Extensionskraft ↑ Mobilität & Gleichgewicht -
Jones 1999 [19]	17	RR	10/5	?	1) Mobilitätsübungen zu Hause 2) Krafttraining 3) kein Training	7 (2 x täglich)	?	Fortbewegung im Rollstuhl ↑ Geschwindigkeit, Fortbewegungsfähigkeit, Kraft -
Mostert 2002 [31]	26	alle	11,2/12,6	4,6/4,5	Ergometertraining	5 x 30 Min.	4	Aerober Grenzbereich ↑ QoL ↑, Aktivität ↑
O'Connell 2003 [35]	11	RR	4,4/4,3	1-2/ 1-2,5	Ausdauer-Training	2 Gruppe 1 allein	12	Herzfrequenz ↓, Borg Skala ↓ FAMS ↑, Ergometrie ↑
Petajan 1996 [41]	46	?	9,3/6,2	3,8/2,9	Arm-Bein-Training, Radfahren	3 x 40 Min.	15	Vo ₂ max ↑, QoL ↑ Isometrische Kraft UE ↑
Solari 1999 [57]	50	alle	?	5,5/5,0	Kraft + Ausdauer stationär versus zu Hause	7 (2 x 45 Min. tägl.)	3 vs. 12	FIM ↑ SF36 ↑
Romberg 2004 [48]	114	alle	9,6/9,7	2,0/2,5	Audauer und Kraft 3 Wochen stationär, 23 Wochen zu Hause	3 (4 zu Hause)	26	Gehgeschwindigkeit ↑
Lord 1998 [25]	20	alle	18,3/14	?	1) passiv-aktive Physiotherapie 2) funktionale Übungen	>15	5-7	RMI, Gehgeschwindigkeit, Gleichgewicht ↑ Länge des zurückgel. Weges ↑
Wiles 2001 [64]	42	chronisch	12,3	6,0	1) ambulante Physiotherapie 2) Physiotherapie zu Hause 3) keine Behandlung	2	8	RMI, VAS, HADS ↑ keine unterschiedlichen Effekte
Oken 2004 [36]	69	alle	?	2,9/3,2	1) Yoga 2) Ergometertraining 3) Kontrollgruppe	1 Gruppe 2 zu Hause 30 Min.	24	Kognition nicht beeinflusst SF36, Erschöpfung ↑ POMS, CES-D, STAI
Schulz 2004 [50]	39	alle	11,4	2,5/2,7	Ergometertraining	2-3	8	Laktat ↓, QoL ↑, Koordination ↑, Stimmung ↑

Tab. 1: Bewegungstherapeutische Studien bei Patienten mit Multipler Sklerose. **CES-D** Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, **EDSS** Expanded-Disability Status Scale, **FAMS** Functional Assessment in MS, **FIM** Functional Independence Measure, **HADS** Hospital anxiety and depression scale, **POMS** Profile of mood states, **QoL** quality of life, **RMI** Rivermead Mobility Index, **RR** relapsing-remitting, **SF36** Short Form 36, **SP** secondary progressive, **STAI** State anxiety Inventory, **UE** untere Extremität, **VAS** Visual Analogue Scale

In der ersten veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) untersuchten *Petajan et al.* die Effekte eines Arm-Bein-Fahrradergometer-Trainingsprogramms mit 54 Patienten [41]. Sie konnten sowohl einen signifikanten Anstieg der maximalen aeroben Kapazität (VO₂max) als auch der Arbeitskapazität und der Kraft einzelner Muskelgruppen feststellen. Die Lebensqualität, gemessen durch das »Sickness-Impact-Profile«, wurde ebenfalls verbessert.

Lord et al. [25] verglichen eine sogenannte Bahnungs-Therapie, die aus passiven und aktiven Anteilen bestand, und ein funktionales Trainingsprogramm, an dem 23 Patienten teilnahmen. In beiden Gruppen verbesserte sich die Mobilität, es gab jedoch keine differentiellen Effekte. *Jones et al.* [19] verglichen ein Mobilitäts-Trainingsprogramm mit einem Krafttrainingsprogramm sowie einer Kontrollgruppe, die keinerlei Übungen machte. An dieser Untersuchung waren 19 Patienten beteiligt. Gehgeschwindigkeit und Muskelkraft wurden nicht signifikant verändert, die Geschwindigkeit der Fortbewegung im Rollstuhl nahm jedoch zu. *Solari et al.* [57] stellten in ihrer Untersuchung ein stationäres Rehabilitationsprogramm körperlichem Training, das zu Hause ausgeübt wurde, gegenüber. Der Grad der Behinderung, der mit dem Functional Independence Measure (FIM) gemessen wurde, sowie die Lebensqualität – erfasst durch den SF-36 – waren in der stationären Gruppe signifikant besser. *Wiles et al.* [64] verglichen ambulante Physiotherapie, Physiotherapie zu Hause und eine Gruppe ohne Behandlung bei 42 Patienten. Es konnten zwar keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden, allerdings nahm die Mobilität, gemessen anhand des Rivermead Mobility Index (RMI), in den behandelten Gruppen zu, während depressive Symptome abnahmen. *Mostert et al.* [31] untersuchten Effekte eines zusätzlichen Aerobic-Trainingsprogramms bei Patienten, die sich in einer stationären Rehabilitationsbehandlung befanden. Die trainierte Gruppe zeigte einen Anstieg der aeroben Schwelle und eine Zunahme der Lebensqualität (SF-36). Ein differentieller Effekt gegenüber der Gruppe mit dem Standard-Rehabilitationsprogramm konnte jedoch nicht festgestellt werden. *Carter et al.* [5] untersuchten eine kleine Gruppe von 13 Patienten, die ein beaufsichtigtes Aerobic- und Krafttrainingsprogramm absolvierten. Die isometrische Kraft sowie die maximale Herzfrequenz verbesserten sich. In einer ähnlichen Studie untersuchten *O'Connell et al.* [35] eine Kombination von beaufsichtigtem und individuellem Aerobic-Training. Während die Trainingsgruppe in der maximalen Herzfrequenz, der wahrgenommenen Anstrengung und einigen Gang-Parametern besser abschnitt, wurden keine Unterschiede bezüglich MS-spezifischer Behinderungen und der Gehgeschwindigkeit gefunden. *De Bolt et al.* [10] untersuchten 37 Patienten, die sich einem häuslichen Krafttrainingsprogramm unterzogen. Während Mobilität und Gleichgewicht sich nicht veränderten, wurde ein signifikanter Effekt bezüglich der Bein-Extensionskraft festgestellt.

Oken et al. [36] verglichen Fahrradtraining mit Yoga-Übungen und einer Wartelisten-Kontrollgruppe bei insgesamt 69

MS Patienten. Sie fanden keine Effekte bezüglich kognitiver Funktionen und keine differentiellen Effekte zwischen den beiden Interventionsgruppen, aber signifikante Verbesserungen in der Fatigue-Symptomatik. *Schulz et al.* [50] untersuchten den Effekt eines Fahrradergometertrainings in einem Wartelisten-Kontrollgruppendesign bei 39 MS-Patienten. Sie wiesen eine erhöhte körperliche Fitness und sowohl verbesserte koordinative Funktionen als auch eine höhere Lebensqualität in der Trainingsgruppe nach. In der größten und längsten Studie untersuchten *Romberg et al.* [48] die Effekte eines kombinierten, zunächst stationären und später zu Hause durchgeführten Aerobic- und Krafttrainingsprogramms über 26 Wochen bei 114 Patienten. Die Gehgeschwindigkeit steigerte sich signifikant und anhaltend, ebenso die Ausdauer der oberen Extremitäten.

Insgesamt haben diese Studien konsistent gezeigt, dass Muskelkraft und Ausdauer bei MS-Patienten durch Training verbessert werden können. Außerdem wird die Mobilität gesteigert. Weniger konsistent sind die Auswirkungen auf die obere Extremität. Emotionale Funktionen und Lebensqualität werden verbessert, während die Effekte auf die Fatigue inkonsistent sind. Insgesamt kann eine übergeordnete Behandlungsstrategie mit bestimmten Trainingsweisen aus den Studien nicht abgeleitet werden, da sie zu heterogen sind und nur sehr begrenzte Informationen über Intensität, Dauer und Häufigkeit des Trainings geben. Da die meisten Studien Patienten mit EDSS-Werten < 6,0 untersuchten, bleiben die Effekte auf schwerer behinderte Patienten unklar.

In Tierversuchen mit experimentell induzierter Autoimmuner Enzephalomyelitis konnten *Le Page et al.* [23] keine negativen Auswirkungen des Trainings auf den Krankheitsverlauf feststellen. Von den vorgestellten Studien berichtet interessanterweise nur die Studie von *Mostert et al.* [31] über schädliche Effekte der Aerobic-Trainingsintervention (vermehrte spastische Lähmungen der unteren Gliedmaßen bei zwei von 26 Patienten). Keine dieser Studien hat über negative, mit dem Training zusammenhängende Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf berichtet. Trotzdem könnte ein Publikationsbias vorliegen, so dass negative Studien nicht aufgeführt wurden und beeinträchtigende Effekte zu wenig beachtet und berichtet wurden. Tendenzen zu übermäßigem Training treten auch bisweilen auf, was unterstreicht, dass reguläres Fitnesstraining in dieser Patientengruppe professioneller Betreuung bedarf.

Bewegungstherapie und Immunfunktionen bei MS

Körperliche Betätigung übt eine Vielzahl von Effekten auf immunologische und endokrinologische Parameter aus, abhängig von der Art (exzentrisch vs. konzentrisch) und dem Ausmaß des Trainings [33]. Leukozytensubpopulationen reagieren stereotyp mit der Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten. Immunreaktionen nach sehr intensivem Training ähneln Entzündungsprozessen. Bei anstrengender exzentrischer Aktivität werden proinflammatorische Zytokine (Tumor Nekrose Faktor

(TNF)-alpha und Interleukin-1, Il-1) wie auch Il-6 und antiinflammatorische Zytokine (Il-10) und Inhibitoren (Il-1-Rezeptor-Antagonist, lösliche TNF-Rezeptoren) sezerniert [37].

Viele Studien untersuchten Auswirkungen von Bewegungstraining bei rheumatischer Arthritis und stellten insgesamt positive Effekte von intensivem Training fest [15]. Bei anderen Autoimmunerkrankungen wurden nur wenige Studien durchgeführt [54]. Außerdem wurden mediierende biologische und speziell immunologische Mechanismen nur selten berücksichtigt [2]. Lediglich die Hamburger Studie [16, 50] untersuchte immunologische und endokrine Variablen in einer Bewegungstherapiestudie mit MS-Patienten. ACTH, Cortisol und Katecholamine wurden durch Ergometertraining ohne differentielle Effekte sowohl bei MS-Patienten als auch bei Kontrollprobanden induziert [16]. Ebenso wurden die immunregulatorischen Zytokinparameter IL-6 und sIL-6R durch die Intervention nicht differentiell beeinflusst. Die Zytokinmuster nach der Belastung zeigten insgesamt eine Veränderung in Richtung auf Th-1-Zytokine (»Th1-Shift«). Direkt nach der Belastung durch einen ergometrischen Stufentest war sowohl bei Gesunden als auch bei MS-Patienten Interferon- γ (IFN- γ) stark erhöht. IFN- γ steigt unter geringer Belastung an und sinkt dagegen unter erschöpfender Belastung unter die Normwerte ab [45]. Da IFN- γ eine wichtige Rolle bei der immunologischen Kontrolle von Infektionen spielt, könnte die unterschiedliche Reaktivität die differentiellen Effekte moderater vs erschöpfender körperlicher Belastung bezüglich der Infektionsanfälligkeit erklären [34].

In unserer Studie zeigten die MS-Patienten eine geringere Produktion der Zytokine IL-10, IFN- γ und TNF- α nach ergometrischer Belastung. Nach einem 10-wöchigen Bewegungstraining zeigten die Patienten jedoch wieder physiologischere Reaktionsmuster [16].

Bewegungstherapie und neurotrophe Faktoren

Tierversuche haben gezeigt, dass Synaptogenese, Vaskularisation, die Bildung von Dendriten und neuronale Proliferation durch physische Aktivität gefördert werden konnten [8]. In den Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Konzentration des »Nerve Growth Factor« (NGF) und des »Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ebenso wie die des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1, welche die Synaptogenese und das neuronale Wachstum unterstützen, durch Bewegung steigt [1]. Weiterhin zeigen Tierstudien, dass körperliches Training die Lernfähigkeit verbessert, zur Aufrechterhaltung kognitiver Funktionen beiträgt und das Risiko eines Hirnschlags reduziert. Freiwilliges Laufradtraining bei Ratten führte zu einer höheren Konzentration des BDNF im Hippocampus und in anderen Hirnregionen. Diese Ergebnisse legen die Hypothese einer durch körperliche Betätigung induzierten Neurotrophin-Sekretion nahe [8].

Neurotrophe Faktoren finden seit kurzem auch in der MS-Forschung zunehmend Beachtung. Während von Myelin

basic Protein (MBP-) spezifischen T-Zellen angenommen wurde, dass sie eine wichtige Rolle beim Krankheitsausbruch und im Progress besitzen, zeigen neuere Studien auch neuroprotektive Effekte dieser Zellen bei MS-Patienten [17, 28]. Die diesem Phänomen zugrundeliegenden Mechanismen sind unbekannt. Intrazerebroventrikuläre Injektion von NGF kann den Beginn der Experimentellen Allergischen Enzephalitis (EAE), einem Tiermodell der MS, verzögern [62]. *Linker* und Mitarbeiter [24] zeigten, dass die EAE bei Ciliar-neurotrophic-Factor (CNTF-)Knock-out-Mäusen stärker ausgeprägt war und dass dieser Effekt durch eine Behandlung mit Antiserum gegen TNF aufgehoben werden konnte. Dies deutet darauf hin, dass die neurotrophen Faktoren ihre protektiven Effekte via Immunmodulation erzielen.

Wir konnten in der Hamburger Studie zum ersten Mal zeigen, dass körperliches Training neurotrophe Faktoren (BDNF, NGF) im Serum ebenso bei MS-Patienten wie auch bei Gesunden ohne differentiellen Effekt induziert [14]. Obwohl gezeigt werden konnte, dass neurotrophe Faktoren die Blut-Hirn-Schranke überwinden können [38], ist es verfrüht anzunehmen, dass eine höhere Konzentration dieser Faktoren im peripheren Blut positive Effekte im Gehirn zur Folge habe. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass nach anstrengendem körperlichen Training hämatopoetische und endotheliale Stammzellen in den Blutkreislauf rekrutiert werden [3, 21]. Die Spekulation, dass endogene Repair-Mechanismen durch körperliches Training aktiviert werden könnten, ist verlockend. Insgesamt könnte körperliches Training eine vielversprechende Strategie zur Aktivierung hirneigener Repair-Mechanismen darstellen. Hierzu gibt es jedoch zur Zeit keine empirische Evidenz aus randomisierten Studien.

Bewegung, kognitive Funktionen und zerebrale Konnektivität

Mit sensitiven Tests können bei mehr als 50% der MS-Patienten kognitive Defizite gefunden werden. Hauptsächlich betroffen sind die Informationsverarbeitung, das Langzeitgedächtnis sowie exekutive Funktionen [44]. Charakteristisch für MS-Patienten ist, dass sie größere Hirnareale aktivieren müssen, um den gleichen funktionellen Output zu erreichen wie gesunde Individuen [12]. Sowohl epidemiologische als auch experimentelle Studien haben einen förderlichen Effekt von Fitnesstraining, selbst auf einem niedrigen Niveau, auf Kognition, speziell auf exekutive Funktionen, festgestellt [7]. Die stärksten Auswirkungen auf die Kognition können bei älteren Individuen erwartet werden, die ein gemischtes Trainingsprogramm mit Ausdauer- und Krafttraining von mindestens 30 Minuten Dauer durchführen. Funktionelle MRI-Studien haben ergeben, dass Bewegungstraining die zerebrale Konnektivität erhöht, während es die Gesamtaktivität erniedrigt [6]. Daher ist die Frage nach den Auswirkungen von Bewegungstraining auf die Kognition bei MS-Patienten hochrelevant.

Kürzlich wurde gezeigt, dass das Training von Daumenbewegungen die Konnektivität bei gesunden Kontrollproban-

den steigert und zu einer Verringerung aktivierter Areale führt. Dieser Trainingseffekt war bei MS-Patienten weniger ausgeprägt [30]. Es bleibt also die Frage, ob die oben erwähnten Mechanismen, wie sie bei gesunden oder älteren Individuen beschrieben werden, auch bei MS-Patienten greifen. Die *Oken*-Studie [36] ist die einzige, die in einer MS-Bewegungstherapiestudie kognitive Funktionen erfasste. Sie fand keine Verbesserungen von Aufmerksamkeitsfunktionen. Die Patienten waren jedoch nur geringfügig behindert und das Training fand auf einem sehr niedrigen Intensitätsniveau statt. Es wird nicht berichtet, ob neuropsychologische Tests zur Baseline-Messung Abnormalitäten aufwiesen, so dass durch einen Decken-Effekt potentiell förderliche Wirkungen der Bewegungstherapie möglicherweise unerkannt blieben.

Faktoren, die das Training bei MS-Patienten limitieren

Autonome Dysfunktion

Die Reaktion von Herzfrequenz und Blutdruck auf gestufte Ergometertests ist bei MS im Vergleich zu Kontrollprobanden abgemildert [40, 43], was möglicherweise auf eine kardiovaskuläre Dysautonomie zurückzuführen ist. Eine inadäquate Perfusion des Gehirns und/oder der Muskeln könnte also während der körperlichen Betätigung zu verfrühter Erschöpfung führen. Gestörte kardiovaskuläre Regulation kann sich auch in einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität auswirken [49], was wiederum einen schwächenden Effekt auf die Übungsleistung haben könnte. Eine Subgruppe der MS-Patienten weist eine verminderte Schweißreaktion während körperlicher Belastung auf, wodurch sie zusätzlicher Belastung durch die Hitzeentwicklung ausgesetzt sind [32].

Temperaturempfindlichkeit

Manche Patienten sind bemerkenswert temperaturempfindlich, was zu einer temporären Verstärkung der Symptome führt, wenn das Wetter feucht und warm ist, wenn sie sich sonnen, heiß duschen oder baden oder wenn sie sich viel bewegen. Andere fühlen sich demgegenüber bei warmem Wetter jedoch sehr viel besser.

Erschöpfung

Erschöpfung wird bei MS in verschiedenen Formen erfahren, meistens ist es aber ein generelles Gefühl der Müdigkeit oder der Muskelererschöpfung, ohne dass der Patient sich bewegt. Die Tendenz der Patienten, physische Aktivität zu vermeiden, führt sie in einen Teufelskreis, der ihre Erschöpfung weiter steigert, da die Muskulatur durch Inaktivität atrophiert, während regelmäßige physische Aktivität die Erschöpfung mildern könnte [31, 41].

Muskelschwäche

Reduzierte Muskelkraft und Muskelererschöpfbarkeit zählen zu den Hauptbegleiterscheinungen bei MS. Verringerte Feuerraten motorischer Einheiten, inadäquate Rekrutierung motorischer Einheiten, eine verlängerte Übertragungszeit zentraler motorischer Bahnen und eine Veränderung zentraler hemmender und stimulierender Bahnen werden als pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Über periphere Veränderungen wurde ebenfalls berichtet [4, 63].

Bewegung und psychisches Wohlbefinden

In vielen Studien wurde gezeigt, dass körperliches Training als Behandlung bei Depressionen eingesetzt werden kann [22]. Nur wenige MS-Bewegungstrainingsstudien waren auf die Erhebung spezifisch depressiver Symptome oder anderer Aspekte psychischer Funktionen ausgerichtet, da in den meisten Studien die Lebensqualität erhoben wurde. Während die Patienten in den Studien von *Petajan* et al. [41] und *Schulz* et al. [50] eine verbesserte Stimmung nach körperlicher Betätigung aufwiesen, konnten *Oken* et al. [36] keinen Zusammenhang von Bewegung oder Yoga mit depressiven Symptomen feststellen.

Bei einer progressiven Krankheit wie MS könnte der physiologische Nutzen von Bewegungstraining auf lange Sicht eher begrenzt sein. Dennoch könnte regelmäßige physische Aktivität die Selbstwahrnehmung und das Selbstwertgefühl der MS-Patienten verbessern [18]. Angesichts der Komplexität der MS besteht jedenfalls ein hoher Bedarf an tieferem Verständnis potentieller Effekte von Bewegungstraining auf psychosoziale Funktionen, die Stimmung, das Wohlbefinden und die Lebensqualität.

Die Patientenperspektive

Bewegung scheint unter den MS-Patienten sehr geschätzt zu sein. Dieses wurde durch die Ergebnisse einer weltweiten internetbasierten Umfrage gezeigt, bei der die Probanden (N = 2529) Aerobic-Übungen als erstrangigen Faktor unter 42 anderen angaben, der »ihre MS verbessert« [55]. Außerdem berichten *Sommerset* et al. [58], dass eine Beratung zu körperlicher Betätigung dasjenige Anliegen von MS-Patienten sei, dem von Ärzten am häufigsten nicht entsprochen wird.

Offene Fragen

Trainingskonzepte

Nur sehr wenige Studien beschäftigten sich mit der Frage nach der richtigen Dosierung des Bewegungstrainings, um vorteilhafte Effekte zu erzielen. Es wurde bei kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt, dass Patienten schon bei einer relativ geringen Intensität der Bewegungsinterventionen davon profitieren [11]. Wenn man bedenkt, dass MS-Patienten bereits in einem frühen Stadium ihrer Krankheit

eine geringe kardiovaskuläre Fitness aufweisen [47], wäre zu erwarten, ähnliche Erfolge auch durch regelmäßiges Training bei MS zu erzielen. Demzufolge sind weitere Studien notwendig, um das minimal erforderliche Trainingsniveau zu bestimmen, das nötig ist, um Effekte zu erzielen. In der klinischen Praxis werden Übungen im Wasser häufig in der Rehabilitation von MS-Patienten eingesetzt. Die physiologischen Vorteile, die das Wasser bietet, sind bei MS offensichtlich, doch sollten diese systematischer dokumentiert werden. Auch Krafttraining findet bei MS zunehmende Anerkennung. Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist, ob diese Art von Training positive Effekte auf die Kraft und Ausdauer der oberen Extremitäten hat, was möglicherweise mit der Verbesserung körperlicher Funktionen wie z. B. der Fortbewegung im Rollstuhl einherginge. Andere wichtige Strategien sind das »Vorkühlen« und das Training im Wasser bei niedrigen Temperaturen. Während eine Studie gezeigt hat, dass eine Stunde Kühlung am Tag kleine Verbesserungen der objektiv erfassten Gehgeschwindigkeit, der Funktion der Hand, Kognition, Kontrastsensibilität und der Fatigue mit sich brachte [53], wurde ein möglicher Transfer dieser Effekte im Alltag der Patienten nicht untersucht. Die Frage, ob Patienten regelmäßig kühlende Kleidung tragen oder zu Hause Eisbäder nehmen sollten, bleibt also offen.

duelle Beratung, bei der sowohl die Unterschiedlichkeit der Symptome, Umgebungsfaktoren und persönlichen Charakteristika als auch die Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden, wird als Schlüsselvoraussetzung betrachtet, um eine positive Veränderung im Bewegungsverhalten der MS-Patienten zu ermöglichen. Online-Aufzeichnungen und Dokumentationssysteme mit regelmäßiger Rückmeldung über den Stand des Trainings könnten als nützliche Hilfsmittel dienen, um die Einhaltung des Trainings zu fördern. Schließlich beeinflusst auch die Einstellung der Ärzte, die die MS-Patienten behandeln, zum Fitnesstraining als hilfreicher Ergänzung oder als wichtigem basalem Konzept die Einstellung der Patienten gegenüber dem regelmäßigen Fitnesstraining.

Einfluss auf den Verlauf der Krankheit

Smith et al. [56] haben bei Patienten mit Arteriosklerose gezeigt, dass sechs Monate aerobes Ausdauertraining die Kapazität der mononukleären Zellen des peripheren Bluts zur Produktion entzündlicher Zytokine signifikant senkt. Hier lässt sich spekulieren, ob Bewegungsinterventionen ebenfalls bei MS anti-entzündliche Effekte haben könnten, welche den Krankheitsverlauf modifizieren. Allerdings befasst sich bisher keine Studie mit dieser Frage.

Das MRI hat sich als sensitiver Outcome-Parameter für anti-entzündliche Behandlungsstrategien bei MS erwiesen [20] und wird deshalb in vielen Phase-1-2-Studien eingesetzt. In diesem Zusammenhang erscheint es reizvoll, eine Pilotstudie über mögliche anti-entzündliche Effekte von Bewegungstraining zu entwerfen. In der Literatur, die sich mit Zusammenhängen von Bewegung und Immunsystem beschäftigt, gibt es Belege dafür, dass Funktionen des unspezifischen Immunsystems durch Bewegungstraining gefördert werden [39]. Kürzlich hat sich gezeigt, dass z. B. NK-Zellen in gegenregulierenden Prozessen bei MS involviert sein könnten [59]. Da neurotrophe Faktoren und sogar Stammzellen durch Trainingsinterventionen vermehrt produziert werden [3, 14, 21], könnte dies ebenfalls vorteilhafte Effekte auf den Verlauf der MS ausüben.

Empfehlungen für die Praxis

Die dargestellte empirische Evidenz belegt deutlich, dass MS-Patienten mit schwachen und mäßigen Behinderungen von regelmäßigem Bewegungstraining, das Kraft- und/oder Ausdauertraining beinhaltet, profitieren. Wie von Petajan und White [42] betont wurde, sollte das Bewegungstraining angepasst an den Stand der Krankheit durchgeführt werden, wie in Abbildung 1 dargestellt. Generell scheinen für Ausdauertraining 2–3 Einheiten pro Woche für ca. 20–30 Minuten mit 65–75 % der maximalen Herzfrequenz oder 50–70 % VO2max sinnvoll zu sein, wie aus den dargestellten Studien ersichtlich ist [63]. Für das Krafttraining wäre ein geeigneter Ausgangspunkt für untrainierte Personen zwei Trainingseinheiten pro Woche, die aus

	Beeinträchtigung	Bewegungstraining
Zunahme der Beeinträchtigung	Keine Keine Ermüdbarkeit, keine Thermosensitivität	Volle Belastbarkeit, kombiniert Ausdauer-/Kraftsport empfohlen, jedoch im physiol. Bereich, keine Extremsportbelastungen
	Nur Ermüdbarkeit, möglicherweise mit Thermosensitivität	Kontrolliertes Fitnesstraining, evtl. mit vorhergehender Kühlung, Supervision zur Vermeidung von Überlastungen
	Geringe bis mäßige Beeinträchtigung Begrenzte Gehstrecke, Hemiparese, Paraparese, Ataxie	Trainingsprogramm adaptiert an Defizit, evtl. nur Walking, Liegefahrrad, Heimergometer, Arm-Beinergometer, gezieltes Krafttraining
	Schwere Beeinträchtigung Verlust einiger Alltagsfähigkeiten, Gehen kaum noch möglich	Erhalt der Beweglichkeit und gezieltes Krafttraining, Orientierung an Alltagsfunktionen, evtl. Tai Chi, Yoga, Unterstützung mit Motor-gestützten Geräten
	Bettlägerigkeit	Erhalt der Beweglichkeit, vor allem passiv, Atemtherapie

Abb. 1: Beeinträchtigungsadaptiertes Fitnesstraining bei Multipler Sklerose

Adhärenz

Wie auch in anderen klinischen Zusammenhängen ist das Einhalten des Bewegungstrainings, so dass eine regelmäßige Anwendung stattfindet, ein großes Problem. Nur sehr wenige Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, wie man Gesunde und, noch wichtiger, Patienten zu Trainingsprogrammen motiviert und sie dabei behält [9, 27]. Indivi-

einem oder zwei Übungssets für die Hauptmuskelgruppen mit 8 bis 15 Wiederholungen bestehen.

Wir denken, dass eine kontinuierliche Überwachung notwendig ist, um möglichst starke positive Effekte zu erzielen und schädigende Auswirkungen zu vermeiden. Die Rolle eines gut ausgebildeten Physiotherapeuten als »persönlicher Trainer« könnte von wesentlicher Bedeutung sein. In einem optimalen Trainingsprogramm sollten MS-Symptome, der Grad der Behinderung, vorherige Trainingserfahrungen und psychologische Faktoren individuell berücksichtigt werden. Langfristig ist es wichtig, das Programm regelmäßig zu evaluieren und zu modifizieren und die Trainingsstimuli zu variieren, um eine Leistungssteigerung zu gewährleisten. Da ein Temperaturanstieg bei einigen Patienten Symptome, besonders Fatigue, auslösen könnte, sollten Patienten, bei denen dies zutrifft, möglichst ein Intervalltraining oder ein vorheriges »Pre-Cooling« absolvieren.

Gruppentraining ist in vielen Fällen ideal für MS-Patienten. Übungsstunden in Gruppen bieten neben dem körperlichen Nutzen die Unterstützung durch Menschen mit ähnlichen Erfahrungen, ermöglichen relevante Erfahrungen im Rahmen der Sozialisation und sind hilfreich, um die Trainingsmotivation zu erhalten. Geeignete Räumlichkeiten für die Übungen mit Klimaanlage und gutem Zugang zu Toiletten sind wichtig. In den Fitnessanlagen sind für die Patienten hydraulische Trainingsausstattungen mit stufenloser Einstellmöglichkeit des Widerstandes sehr geeignet. Sicherheitsfragen sollten dabei ebenfalls berücksichtigt werden. Dies umfasst Faktoren wie z. B. langsames Aufwärmen vor der eigentlichen Trainingseinheit, der Gebrauch angemessener Kleidung (nicht zu warm, feste Schuhe), korrekte Techniken (besonders in Fitnessräumen), der Gebrauch angepasster Hilfsmittel für die physische Aktivität oder die Akzeptanz der eigenen physischen Grenzen (um Übertraining zu vermeiden). Im Schub ist es möglicherweise nicht sinnvoll, das Training fortzusetzen, was allerdings sehr von der Art des jeweiligen Schubes abhängt.

Schlussfolgerung

Bewegungstraining wird immer häufiger in Rehabilitationsprogrammen für MS-Patienten aufgenommen, um die aerobe Ausdauer zu verbessern und die Muskelkraft zu erhöhen. Vorteilhafteste Effekte wurden in randomisierten Studien dokumentiert, jedoch sind die biologischen Mechanismen nicht sehr gut untersucht. Fitnesstraining erscheint als eine Strategie, die möglicherweise regulatorische Immunprozesse und Reparaturfunktionen beeinflusst, sehr attraktiv, doch fehlen dafür heute noch empirisch hinreichend abgesicherte Belege.

Literatur

- Alleva E, Santucci D: Psychosocial vs. »physical« stress situations in rodents and humans: role of neurotrophins. *Physiol Behav* 2001; 73 (3): 313-20
- Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer Kristensen J, Hansen M, Klokke M, Pedersen BK: Effect of 8 wk bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1691-1695
- Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, Abate P, Mirabella F, Profita M, Insalaco G, Gioia M, Vignola AM, Majolino I, Testa U, Hogg JC: Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *J Appl Physiol* 2002; 93 (5): 1691-1697
- Carroll C, Gallagher P, Seidle M, Trappe S: Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 224-229
- Carter P, White C: The effects of a general exercise training on effort of walking in patients with multiple sclerosis. 14 International World Confederation for Physical Therapy. Barcelona 2003
- Colcombe S, Kramer A, Erickson K: Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (9): 3316-3321
- Colcombe S, Kramer AF: Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14 (2): 125-130
- Cotman C, Berchtold N: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25: 295-301
- Cress ME, Buchner DM, Prohaska T, Rimmer J, Brown M, Macera C, Dipietro L, Chodzko-Zajko W: Best practices for physical activity programs and behavior counseling in older adult populations. *J Aging Phys Act* 2005; 13 (1): 61-74
- DeBolt L, McCubbin J: The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85 (2): 290-297
- Despres JP, Lamarche B: Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 1994; 236 (1): 7-22
- Filippi M, Rocca M: Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 275-82
- Gehlsen G, Grigsby S, Winant D: Effects of an aquatic fitness program on the muscle strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1984; 64: 653-657
- Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang U, Hellweg R, Reer R, Braumann MK, Heesen C: Basal plasma levels and reactivity of neurotrophic growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol* 2003; 38: 99-105
- Hakkinen A, Pakarinen A, Hannonen P, Kautiainen H, Nyman K, Kraemer WJ, Hakkinen K: Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (4): 505-512
- Heesen C, Gold S, Hartmann S, Mladek M, Reer R, Braumann KM, Wiedemann K, Schulz KH: Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 473-481
- Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H: The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 107: 161-166
- Hudson Heininger E, Raglin J: Relationships among perceived physical fitness, physical activity, and self-esteem for individuals with multiple sclerosis. *MS Management* 1997; 4 (2): 16-22
- Jones R, Davies-Smith A, Harvey L: The effect of weighted leg raises and quadriceps strength, EMG and functional activities in people with multiple sclerosis. *Physiotherapy* 1999; 85: 154-61
- Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Gutmman CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M: Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999; 353 (9157): 964-969
- Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, Mische E, Bohm M, Nickenig G: Physical training increases endothelial pro-

- genitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; 109 (2): 220-6
22. Lawlor D, Hopker S: The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 322 (7289): 763-767
 23. LePage C, Bourdoulous S, Beraud E, Couraud PO, Rieu M, Ferry A: Effect of physical exercise on adoptive experimental auto-immune encephalomyelitis in rats. *Eur J Appl Physiol* 1996; 73: 130-135
 24. Linker RA, Mäurer M, Gaupp S, Martini R, Holtmann B, Giess R, Rieckmann P, Lassmann H, Toyka KV, Sendtner M, Gold R: CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: A neurotrophic cytokine as modulator of neuroinflammation. *Nature Med* 2002; 6: 620-624
 25. Lord S, Wade D, Halligan P: A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil* 1998; 12 (6): 477-486
 26. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717
 27. McAuley E, Kramer A, Colcombe S: Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older adults: a brief review. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 214-220
 28. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M: Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nature Med* 1999; 5: 49-55
 29. Moore G: The role of exercise prescription in chronic disease. *Br J Sports Med* 2004; 38: 6-7
 30. Morgen K, Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H, Frank J, Martin R, Cohen LG: Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 2506-2517
 31. Mostert S, Kesselring J: Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 161-168
 32. Mulcare JA, Webb P, Mathews T, Gupta SC: Sweat response during submaximal aerobic exercise in persons with multiple sclerosis. *Int J MS Care [Serial on-line]* 2001; 3 (4): www.mult-sclerosis.org/news/Jan2002/FullTextSweatResponseExerciseAndKeepinCool InMS.html
 33. Nieman D, Nehlsen-Cannarella S: The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994; 31: 166-179
 34. Northoff H, Berg AS, Wrinstock C: Similarities and differences of the immune response to exercise and trauma: the IFN-gamma concept. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 497-504
 35. O'Connell R, Murphy R, Hutchinson M, Cooke G: A controlled study to assess the effects of aerobic training on patients with multiple sclerosis. 14th International World Confederation for Physical Therapy. Barcelona 2003
 36. Oken B, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer D, Lawrence J, Mass M: Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2058-2064
 37. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK: Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 1999; 515: 287-291
 38. Pan W, Banks WA, Kastin AJ: Permeability of the blood-brain / spinal cord barrier to neurotrophins. *Brain Res* 1998; 788: 87-94
 39. Pedersen B, Hoffman-Goetz L: Exercise and the immune system. *Physiol Rev* 2000; 80: 1055-1081
 40. Pepin E, Hicks R, Spencer M, Tran Z, Jackson C: Pressor response to isometric exercise in patients with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28 (6): 656-660
 41. Petajan J, Gappmaier E, White A, Spencer M, Mino L, Hicks R: Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 432-441
 42. Petajan J, White A: Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med* 1999; 27: 179-191
 43. Ponichtera-Mulcare J: Exercise and multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25 (4): 451-65
 44. Rao SM: Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8 (3): 216-220
 45. Rhind S, Shek P, Shepard R: The impact of exercise on cytokines and receptor expression. *Exercise Immunol Rev* 1995; 1: 97-148
 46. Rietberg M, Brooks D, Uitendaele B, Kwakkel G: Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003980
 47. Romberg A, Virtanen A, Aunola S, Karppi S, Karanko H, Ruutiainen J: Exercise capacity, disability and leisure physical activity of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 212-218
 48. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi S, Vaara M, Surakka J, Pohjolainen T, Seppanen A: Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology* 2004; 63: 2034-2038
 49. Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, Suominen K, Pyhtinen J, Sotaniemi K, Myllylä V: Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1473-1478
 50. Schulz KH, Gold S, Witte J, Bartsch K, Lang U, Hellweg R, Reer R, Braumann K, Heesen C: Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 225: 11-18
 51. Schulz KH, Heesen C: Psychische und physiologische Effekte körperlicher Betätigung bei chronisch Kranken an Beispielen aus der Onkologie und der Neurologie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48: 906-913
 52. Schulz KH, Szlovák C, Schulz H, Gold S, Brechtel L, Braumann M, Koch U: Implementierung und Evaluation eines ambulanten bewegungstherapeutischen Rehabilitationsangebotes für Brustkrebspatientinnen. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1998; 48: 398-407
 53. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pelligrino R, Roberts A, Harper-Bennie J, Milan MD, Guisado R, Luna B, Montgomery L, Lamparter R, Ku YT, Lee H, Goldwater D, Cutter G, Webbon B: A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60 (12): 1955-60
 54. Shephard R, Shek P: Autoimmune disorders, physical activity, and training, with particular reference to rheumatoid arthritis. *Ex Immunol Rev* 1996; 3: 53-67
 55. Simmons R, Ponsonby A, van der Mei I, Sheridan P: What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey 2001; 10 (2): 202-211
 56. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S: Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281: 1722-1727
 57. Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L, Farinotti M, Eoli M, Mendozzi L: Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1999; 52 (1): 57-62
 58. Sommerset M, Campbell R, Sharp DJ, Peters TJ: What do people with MS want and expect from health-care services? *Health Expect* 2001; 4: 29-37
 59. Takahashi K, Aranami T, Endoh M, Miyake S, Yamamura T: The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 1917-1927
 60. Uthoff W: Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1889; 21: 55-116
 61. Van Boxel-Dezaire A, Hoff S, Van Oosten B, Drager A, Ader H, van Houwelingen J, Barkhof F, Polman C, Nagelkerken L: Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 45: 695-703
 62. Villoslada P, Hauser SL, Bartke I, Unger J, Heald N, Rosenberg D, Cheung SW, Mobley WC, Fisher S, Genain CP: Human nerve growth factor protects common marmosets against autoimmune encephalomyelitis by switching the balance of T helper cell type 1 and 2 cytokines within the nervous system. *J Exp Med* 2000; 191: 1799-1806
 63. White L, Dressendorfer L: Exercise and multiple sclerosis. *Sport Med* 2004; 34: 1170-1100
 64. Wiles C, Newcombe R, Fuller K, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill T, Morgan A: Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001; 70 (2): 174-179

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. K.-H. Schulz und PD Dr. med. C. Heesen
 Universitätsklinikum Eppendorf
 Institut für Medizinische Psychologie,
 Transplantationszentrum, Klinik für Neurologie
 Martinistr. 52
 20246 Hamburg
 e-mail: khschulz@uke.uni-hamburg.de