

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

FATEX

Fatigue und Exercise

**Einfluss kontrollierter sportlicher Aktivität auf Fatigue bei
Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose und klinisch
isoliertem Syndrom**

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

Vorgelegt von
Nathalie Jäckel
aus Buxtehude

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Herbert Schreiber

2. Berichterstatter: PD Dr. Maximilian Gahr

Tag der Promotion: 28. April 2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Grundzüge der Multiplen Sklerose (MS)	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.2 Klinik und Diagnostik	2
1.1.3 Pathologie und Immunpathogenese.....	4
1.1.4 Therapie.....	7
1.1.5 Kognitive Defizite	8
1.2 Fatigue und MS.....	10
1.2.1 Fatigue und Depression.....	13
1.2.2 Fatigue und Kognition	14
1.3 MS und Sport	15
1.3.1 Kognition und Sport	16
1.3.2 Fatigue und Sport	17
1.4 Fragestellung	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.1.1 Inhalte und Organisation des eTrainings	20
2.2 Patientenkollektiv	22
2.3 Datenprofil.....	25
2.3.1 Behaviorale und klinische Parameter	26
2.3.2 Kognitive Parameter.....	30
2.3.3 Motorische Parameter	32
2.4 Statistische Analyse	33
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Charakterisierung der untersuchten Gruppen und Intergruppenvergleich.....	35
3.1.1 Behaviorale Parameter.....	35
3.1.2 Klinische Parameter	38
3.1.3 Bildung und sportliche Aktivität.....	41
3.2 Isolierte Analyse des ersten Beobachtungszeitraums (M3).....	43
3.2.1 Behaviorale Parameter.....	43

3.2.2	Kognitive Parameter (BICAMS-Batterie)	52
3.2.3	Motorische Parameter	54
3.3	Longitudinalanalyse des gesamten Beobachtungszeitraums.....	55
3.3.1	Sportliche Aktivität im Interventionszeitraum.....	55
3.3.2	Schübe im Studienverlauf	56
3.3.3	Behaviorale Parameter.....	57
3.3.4	Kognitive Parameter.....	65
3.3.5	Motorische Parameter	67
3.4	Multivariate Betrachtung des Zusammenhangs erhobener Parameter	69
3.4.1	Korrelationen der Fatigue	70
3.4.2	Korrelationen der Sportparameter	72
3.5	Untersuchung des Einflusses ausgewählter Faktoren auf Fatigue.....	73
3.6	Drop-Out Analyse	74
4	Diskussion	78
5	Zusammenfassung.....	89
6	Literaturverzeichnis.....	91
7	Danksagung.....	109
8	Lebenslauf.....	111

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon ACTH
ADS (-L/-K)	Allgemeine Depressionsskala (-Langform/-Kurzform)
AK	Antikörper
AM	Antriebsminderung
AV	Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen
BDNF	Brain-Derived-Neutrophic-Factor
BMI	Body Mass Index
BVMT	Brief Visuospatial Memory Test
DHEA	Dehydroepiandrosteron-
DO	Drop-Out
EBV	Epstein Barr Virus
ED	Encephalitis Disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ES	Effektstärke
FAI	Fatigue Assessment Instrument
FAMS	Functional Assessment of MS quality of life
FEDA	Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit
(FEDA)-AM	Antriebsminderung
(FEDA)-AV	Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen
(FEDA)-EV	Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten
FKV	Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung
FS	Funktioneller Status
FSMC	Fatigue Skala für Motorik und Kognition
FSS	Fatigue Severity Scale
GK	Gesamtkollektiv
GKS	Glukokortikosteroid
HHV 6	Humanes Herpesvirus 6
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HPA	Hypothalamus- Hypophysen-Nebennieren

IFN - β	Interferon Beta
IGF-1	Insulin Like Growth Factor 1
KK	Korrelationskoeffizient
KS	Klinischer Status
m	Meter
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl
NDO	Non-Drop-Out
NS	Neurologischer Status
NTD	NeuroTransData
PAR-Q	Physical Activity Readiness Questionnaire
PmMS	Personen mit Multipler Sklerose
PP-MS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PR	Prozentrang
PR-MS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
RR-MS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit and Modalities Test
Th 1	T-Helferzelle vom Typ 1
Th 2	T Helferzelle vom Typ 2
TMWT	Two Minute Walk Test
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TUGT	Timed Up And Go Test
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLMT	Verbaler Merk- und Lernfähigkeitstest (VLMT)
ZNS	Zentrales Nervensystem
γ IFN	Interferon Gamma
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS

1 Einleitung

1.1 Grundzüge der Multiplen Sklerose (MS)

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie und Pathogenese

Multiple Sklerose (MS), auch Encephalitis Disseminata (ED) genannt, ist eine chronisch entzündliche, degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems. In Deutschland sind Schätzungen zufolge etwa 120.000 Menschen an MS erkrankt. Dies entspricht einer Prävalenz von ca. 149 pro 100.000 Einwohnern (Hein und Hopfenmüller 2000). 70 % der Patienten erkranken zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr (Flachenecker et al. 2008). Somit ist MS die häufigste neurologische Erkrankung mit bleibender Behinderung im jungen Erwachsenenalter. Sie spielt durch hohe direkte, v.a. aber indirekte Kosten, also durch Produktivitätsverlust, Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Berentung, eine beträchtliche gesundheitsökonomische Rolle (Flachenecker et al. 2005; Kobelt et al. 2006).

Die Geschlechterverteilung bei MS wurde lange Zeit mit einem Frauenanteil von 2:1 angegeben. Beobachtungen zufolge nimmt der Frauenanteil in den letzten Jahrzehnten jedoch weiter zu (Orton et al. 2006; Koch-Henriksen und Sørensen 2010).

Laut zahlreichen Studien steigt die Inzidenzrate von MS mit der Entfernung vom Äquator. Dies trifft sowohl auf nördliche als auch auf südliche Breitengrade, also jeweils auf Zonen gemäßigten Klimas, zu und betrifft v.a. die Bevölkerung kaukasischen Ursprungs. Von Bedeutung scheint insbesondere der Aufenthaltsort vor dem 15. Lebensjahr zu sein (Hernan et al. 1999; Acheson et al. 1960; Kurtzke 2000; Ebers und Sadovnick 1994). Dieser besondere Aspekt der geographischen Verteilung ist gerade auch in Anbetracht der Ätiologie von MS interessant, da diese bis heute trotz erheblicher Forschungsbemühungen unklar ist. Es gibt unterschiedliche Hypothesen: Pathogenetisch wird von einer multifaktoriellen Genese der MS ausgegangen, bei der neben genetischen Aspekten auch unterschiedliche Umweltfaktoren zum Tragen kommen.

So wird diskutiert, ob z.B. bezogen auf die geographische Verteilung bestimmte exogene Agenzien bzw. Umweltfaktoren, die noch immer unklar sind, von Bedeutung sein könnten (Umwelthypothese). Hierbei gilt der Untersuchung des Zusammenhangs von MS und bestimmten viralen Infektionen, z.B. mit Epstein-Barr Virus (EBV) und Humenem-Herpesvirus 6 (HHV6), besonderes Interesse (Tejada-Simon et al. 2003; Ascherio und Munger 2007a).

Auch hat man, wiederum inspiriert durch die Besonderheit der geographischen Prädilektion, untersucht, welchen Einfluss Vitamin D auf die Krankheitsentstehung haben könnte (Ascherio et al. 2010; Ascherio und Munger 2007b).

Zur Klärung des genetischen Aspekts in der Ätiologie von MS wurden verschiedene Studien mit Zwillingen, Geschwistern und Halbgeschwistern durchgeführt. Dabei konnte eine genetische Disposition nachgewiesen werden, die jedoch in Zusammenhang mit Umweltfaktoren und geographischen Faktoren gesehen werden muss. Von Bedeutung für die Genetik scheinen insbesondere humane Leukozyten Antigene (HLA-Gene) zu sein. (Ebers et al. 1995; Sadovnick et al. 1996; Willer et al. 2003)

1.1.2 Klinik und Diagnostik

Durch eine autoimmunvermittelte disseminierte Demyelinisierung mit sekundärer Axondegeneration und reaktiver Gliose kommt es bei ED zu multifokalen Läsionen im gesamten ZNS, vermehrt in der weißen Substanz (Vollmer 2007).

Da die Symptome der ED abhängig vom Läsionsort sind, ergibt sich ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Es gibt einige Symptome die zwar nicht spezifisch aber sehr charakteristisch für MS sind. So stehen zu Beginn der Erkrankung häufig die Retrobulbärneuritis mit Visusminderung, Paresen und Sensibilitätsstörungen (Weinshenker und et al. 1989).

Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zu Spastiken, zerebellärer Ataxie, Schmerzsyndromen, partieller Optikusatrophy, vegetativen Funktionsstörungen und zum Fehlen der Bauchhautreflexe (Kesselring und Thompson 1997).

Neben diesen Symptomen können auch nicht-motorische Beschwerden, wie körperliche und psychische Ermüdungserscheinungen (Fatigue), sowie Störungen des Affekts und der Kognition auftreten. Es sind gerade auch diese Beeinträchtigungen, die Patienten stark in ihrem Alltag und ihrer Lebensqualität einschränken.

Der aus einer Summe dieser Symptome hervorgehende Gesamt-Beeinträchtigungsgrad kann Anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) quantifiziert werden (Kurtzke 1983).

Man unterscheidet prinzipiell drei Formen der MS. Die mit bis zu 85% der Erkrankten häufigste Unterform ist die schubförmig remittierende MS (RR-MS) mit vollständiger oder teilweiser Remission zwischen den Schüben (Vollmer 2007). In 30-40% der Fälle geht die RR-MS nach 10-15 Jahren in die sekundär progrediente MS (PR-MS) über (Lublin und Reingold 1996). Hier kommt es mit oder ohne Schübe zu einer langsamen Progredienz der Symptome. Die primär progrediente MS (PP-MS) verläuft im Gegensatz zu den ersten beiden Formen nicht in Schüben, sondern es kommt von Beginn der Erkrankung an zu einer kontinuierlichen Progredienz der neurologischen Symptomatik ohne Remission. Diese Form der MS betrifft ca. 10-15% der Patienten. (Weinshenker und et al. 1989). Unabhängig von diesen drei Formen tritt im Anfangsstadium der Erkrankung häufig ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) auf, bei dem meist trotz MS-typischer Symptomatik keine typischen Demyelinisierungsherde nachgewiesen werden können. Studien zeigen jedoch, dass bereits in diesem Stadium eine Atrophie der grauen Substanz beobachtet werden kann (Dalton et al. 2004).

Grundlage für die Diagnose von MS ist der Nachweis räumlicher und zeitlicher Dissemination von Läsionen (McDonald 2001; Polman et al. 2011).

Ein zentrales Instrument zur Diagnosestellung sind die McDonald-Kriterien der MS (McDonald 2001; Polman et al. 2011). Es handelt sich hierbei um einheitliche Kriterien, die neben der Beobachtung von Schüben und dem objektiven klinischen Nachweis einer Läsion auch die Ergebnisse von magnetresonanztomographischen (MRT) Untersuchungen und ggf. Liquoruntersuchungen miteinbeziehen.

Ein Schub bezeichnet definitionsgemäß das neue Auftreten oder das Wiederaufflammen einer MS-typischen Symptomatik und deren Persistenz über 24h hinaus. Um zwei Schübe voneinander abzugrenzen, sollten zwischen deren Beginn mindestens 30 Tage liegen (Poser et al. 1983). Ein Schub ist abzugrenzen von sog. Pseudoschüben, die im Rahmen eines Infekts oder einer Temperaturerhöhung, auch physiologischen Charakters z.B. durch Sport, auftreten können. Dies wird auch als Uhthoff Phänomen bezeichnet. (McDonald 2001).

Neben der klinischen Beobachtung stellt die MRT-Untersuchung eine wichtige Säule der MS-Diagnostik dar. Auch hier ist der Nachweis von zeitlicher und räumlicher Dissemination im Sinne einer Hyperintensität in der T2-Wichtung, oder einer Hypointensität in der T1-Wichtung gefordert. Des Weiteren können in der T1-gewichteten Sequenz sog. „black holes“ als Zeichen von Atrophie und Axonschädigung, also als Korrelat einer chronischen strukturellen Läsion nachgewiesen werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit mittels Gadolinium-Kontrastmittel akut-entzündliche Läsionen nachzuweisen. (Tintoré et al. 2000)

Die Liquordiagnostik spielt v.a. zum differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Grunderkrankungen eine wichtige Rolle. Als auffällig gelten hier z.B. der Nachweis oligoklonaler Banden und/oder der Nachweis eines erhöhten IgG-Index als Ausdruck einer Blut-Liquor-Schrankenstörung und einer intrathekalen IgG-Synthese (Andersson et al. 1994). Zusätzlich zur aufgezeigten Diagnostik können auch in der neurophysiologischen Untersuchung der evozierten Potenziale Auffälligkeiten auftreten. Durch Demyelinisierung wird die Erregungsfortleitung beeinträchtigt und es kommt zu verlängerten Latenzzeiten. Bei einer axonalen Schädigung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist zusätzlich eine reduzierte Amplitude der evozierten Potenziale zu beobachten (Gronseth und Ashman 2000).

1.1.3 Pathologie und Immunpathogenese

Aus pathologischer Sicht ist MS eine chronische Erkrankung des ZNS, in deren Zentrum Entzündung, Demyelinisierung, reaktive Gliose und Axondegeneration stehen (Kuhlmann et al. 2002).

Die morphologischen Korrelate der Demyelinisierung sind die sog. Plaques oder auch Entmarkungsherde. Sie befinden sich disseminiert im gesamten ZNS, hauptsächlich in der weißen Substanz. Häufig ist der periventrikuläre Raum befallen. Außerdem befinden sich Herde bevorzugt im Bereich des Sehnervs, des Cerebellums, des Hirnstamms und des Rückenmarks. (Prineas et al. 2001; Kuhlmann et al. 2002)

Lange Zeit ging man davon aus, die Plaques befänden sich ausschließlich in der weißen Substanz, jüngere Forschungsergebnisse konnten jedoch zeigen, dass auch die graue Substanz deutlich betroffen ist (Kutzelnigg und Lassmann 2005). Die Entmarkungsherde entstehen durch Entzündungsreaktionen und können in aktive und inaktive Plaques unterteilt werden (Lassmann et al. 1998; Wingerchuk et al. 2001).

In den Plaques konnten Lucchinetti und Kollegen vier unterschiedliche Muster der Gewebsschädigung identifizieren. Hierbei wurde v.a. zwischen primär immunologisch induzierter Demyelinisierung (Subtypen I und II) und einer primären Erkrankung der Oligodendrozyten (Subtyp III und IV) unterschieden (Lucchinetti et al. 2000).

Ein weiteres pathologisches Merkmal von MS ist die axonale Schädigung. Entgegen der Annahme, dass eine Degeneration von Axonen erst in späteren Krankheitsstadien auftritt, konnten neuere Forschungsbemühungen zeigen, dass es bereits zu Beginn der Erkrankung zu beträchtlichen Axonschäden kommen kann (Kuhlmann et al. 2002; Prineas et al. 2001). Diese können auf zwei unterschiedliche Arten entstehen.

Zum einen kann es während akuter Demyelinisierungsreaktionen durch toxische Entzündungsmediatoren zu massiver axonaler Schädigung kommen (Lassmann 2003).

Zum anderen kann es in stummen, inaktiven Läsionen zu einer sehr langsamen und progredienten axonalen Degeneration kommen. Durch die Persistenz dieser langsamen Degeneration im ZNS über Jahre hinweg kann die langsame Progression von Symptomen in der chronisch progressiven Phase der Erkrankung erklärt werden (Lassmann 2003).

Immunpathogenetisch geht man heute davon aus, dass der MS eine fehlgeleitete Immunantwort zugrunde liegt. In ihrem Zentrum stehen autoreaktive T-Zellen, die sich gegen bestimmte myelinhaltige und womöglich auch gegen nicht-myelinhaltige Antigene richten. (Hartung und Rieckmann 1997)

Die autoreaktiven T-Zellen vom Th-1 Typ werden außerhalb des ZNS durch einen bestimmten Trigger wie z.B. einer viralen Infektion aktiviert. Durch diese Aktivierung können sie die Blut-Hirn-Schranke passieren und ins ZNS gelangen (Giovannoni und Hartung 1996). Hier stoßen sie auf ihre spezifischen Antigene, die ihnen von antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen und Mikroglia präsentiert werden (Greter et al. 2005). Dadurch werden die autoreaktiven T-Zellen aktiviert und produzieren Cytokine. Hierdurch wird eine komplexe immunologische Kaskade inflammatorischer Reaktionen ausgelöst. Im Zuge dieser Kaskade werden B-Zellen rekrutiert, die gegen Myelin gerichtete Antikörper sezernieren. Makrophagen, T-Zellen und Mikroglia setzen Noxen wie Radikale, toxische Mediatoren, Cytokine und Proteasen frei, die das umliegende Gewebe schädigen.

Das Ergebnis dieser chronischen autoreaktiven Entzündungsprozesse ist, dass Oligodendrozyten angegriffen werden und es zu massiven Gewebeschädigungen mit Untergang von Myelinscheiden und Axonen kommt. (Giovannoni und Hartung 1996; Hartung und Rieckmann 1997; Greter et al. 2005)

Durch die Aktivität bestimmter Chemokine bietet das entzündete ZNS eine „B-Zellen freundliche Umgebung“ (Meinl et al. 2006) in der gerade langlebige Plasmazellen für Jahre, wenn nicht sogar lebenslänglich persistieren können. Durch diese Erkenntnis ist es u.a. möglich, den chronisch rezidivierenden Verlauf der Krankheit, sowie die Persistenz und Stabilität oligoklonaler Banden im Liquor betroffener Patienten zu erklären (Meinl et al. 2006).

Neben diesen destruktiven Prozessen scheinen durch die Entzündung auch reparative Prozesse ausgelöst zu werden. Stadelmann et al. konnten in aktiven und inaktiven MS Läsionen immunkompetente Zellen (T-Zellen, Makrophagen, Mikroglia, Astrozyten) nachweisen, die brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und dessen Rezeptor exprimieren (Stadelmann et al. 2002). Betrachtet man jedoch die Gesamtproduktion von BDNF bei MS-Patienten und gesunden Kontrollen, so zeigt sich eine signifikant geringere Produktionsrate bei MS-Patienten (Sorenson et al. 2014). Damit stellt BDNF mit seiner neuroprotektiven einen wichtigen Ankerpunkt zukünftiger Therapieansätze von MS dar (Stadelmann et al. 2002).

1.1.4 Therapie

Die Therapie von MS stützt sich prinzipiell auf drei Säulen: Die symptomatische Therapie, die Therapie des akuten Schubes und die verlaufsbeeinflussende Langzeittherapie mit Basistherapie und Eskalationstherapie. Eine kurative Therapie ist derzeit noch nicht verfügbar, jedoch lässt sich der Krankheitsverlauf durchaus positiv beeinflussen.

Das Krankheitsbild der MS ist in jeglicher Hinsicht sehr heterogen, sowohl bezüglich der Pathogenese, als auch der Pathologie und letztlich der resultierenden klinischen Symptome. Daher ist es wichtig, die Therapie dem individuellen Verlauf und den individuellen Beschwerden der Patienten anzupassen. Dies gilt insbesondere für die zahlreichen Möglichkeiten der symptomatischen Therapie.

Die verlaufsmodifizierende Basistherapie besteht aus der immunmodulatorischen Behandlung mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat. (Filippini et al. 2003, Munari et al. 2004). Sowie neuerdings aus den oralen Präparaten Dimethylfumarat und Teriflunomid (Meuth 2015). Eine immunmodulatorische Therapie sollte möglichst rasch angestrebt werden. Zum einen um den bereits im Anfangsstadium der Erkrankung auftretenden Zellschäden vorzubeugen (Kuhlmann et al. 2002). Zum anderen ist die Frühtherapie entscheidend für die Schubprophylaxe und Verzögerung des Krankheitsverlaufs (Rovaris et al. 2006). Bei schweren Verläufen besteht die Möglichkeit diese Therapie weiter zu eskalieren, z.B. mit Natalizumab, Fingolimod oder Mitoxantron (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014). Bei der Therapie des akuten Schubs ist eine Kortison-Pulstherapie die erste Wahl. Die Wirkung beruht hier v.a. auf der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung (Myers 1992). Bei Kontraindikationen, Resistenzen oder Wirkungslosigkeit von Glukokortikosteroiden gibt es darüber hinaus die Möglichkeit der Plasmaferese (Weinshenker et al. 1999).

1.1.5 Kognitive Defizite

Etwa 45-65% der MS-Patienten sind betroffen von kognitiven Defiziten (Rao et al. 1991b; Bobholz und Rao 2003; Peyser et al. 1990). Sie haben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität, sowie die Teilhabe am Berufs- und Sozialleben von PmMS (Bobholz und Rao 2003; Amato et al. 2006). Einschränkungen der Aufmerksamkeit können bereits in sehr frühen Krankheitsstadien auftreten, teilweise noch vor motorischen oder sensiblen Ausfällen oder sogar im Stadium eines CIS (Feinstein et al. 1992; Achiron und Barak 2003; Schulz et al. 2006).

Patienten mit chronisch progressiver MS sind in der Regel in ihrer kognitiven Leistung stärker eingeschränkt als Patienten mit schubförmiger MS (De Sonneville, L M J et al. 2002; Engel et al. 2005).

Wichtige Läsionsorte bei MS assoziierter kognitiver Beeinträchtigung sind der frontale- und subkortikale Bereich des Gehirns (Brassington und Marsh 1998). Ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und reduzierten Volumina und Funktion der weißen und der grauen Substanz des Gehirns wird beschrieben (Bobholz und Rao 2003).

Eine weitere Beobachtung in Studien mit funktioneller Magnetresonanztomografie ist, dass PmMS bei Aufmerksamkeitstestungen zwar primär die gleichen Areale aktiviert werden wie bei gesunden Kontrollpersonen, jedoch zeigte sich ein ausgedehnteres Aktivierungsmuster. Daher geht man davon aus, dass hier ein Kompensationsmechanismus vorliegt (Penner et al. 2003; Filippi et al. 2004).

Kognition besteht aus verschiedenen Dimensionen. So haben die Arbeiten der vergangenen Jahrzehnte unterschiedliche Schwerpunkte kognitiver Einschränkungen herausgearbeitet (Wishart und Sharpe 1997). Betroffen sind v.a. die Bereiche Lernen und Gedächtnis (DeLuca et al. 1994), Aufmerksamkeit (Beatty et al. 1996), Informationsverarbeitung (De Sonneville, L M J et al. 2002) und exekutive Funktionen (Foong et al. 1997). Andere Bereiche wie z.B. Sprechen, Orientierung und allgemeine Intelligenz sind eher selten betroffen (Rao et al. 1991b).

Im Bereich der **Gedächtnisstörungen** ist bei Personen mit MS überwiegend das Langzeitgedächtnis betroffen (Brassington und Marsh 1998; Rao et al. 1993; DeLuca et al. 1994). Störungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, scheinen seltener betroffen zu sein (Rao et al. 1991a).

Rao et al. sehen eine Problematik im Bereich der Reproduktion von Information als ursächlich für Störungen des Langzeitgedächtnisses (Rao et al. 1989).

DeLuca und Kollegen hingegen sehen die Ursache für Gedächtnisstörungen bei MS-Patienten im erschwerten Einprägen von Information und weitaus weniger in der verzögerten Wiedergabe einmal eingepprägter Information (DeLuca et al. 1994).

In einer aktuellen Studie wurde eine signifikante Beeinträchtigung des episodischen Kurzzeitgedächtnisses bei PmMS beobachtet (Adler und Lembach 2015).

Aufmerksamkeitsstörungen lassen sich in Störungen der geteilten, fokussierten und dauerhaften Aufmerksamkeit unterteilen. Alle drei Bereiche der Aufmerksamkeit können bei MS-Patienten beeinträchtigt sein. Dabei ist die Einschränkung bei SP-MS wohl am größten, gefolgt von PP-MS und in sehr viel geringerem Maß bei RR-MS (De Sonneville, L M J et al. 2002, Rao et al. 1991a, 1991a).

Des Weiteren kommt es bei MS-Patienten zu einer verlangsamten **Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit** kommt (Kujala et al. 1994; De Sonneville, L M J et al. 2002; Rao et al. 1989; DeLuca et al. 1994; Piras et al. 2003). De Sonneville et al. geben konkret an, dass PmMS ca. 40% langsamer (PP-MS 50%, SP-MS 50% und RR-MS 24%) Informationen verarbeiten als die Kontrollgruppe. Sie stellen auch einen Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsleistung und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit her, da erstere Voraussetzung für letztere sei. (De Sonneville, L M J et al. 2002)

1.2 Fatigue und MS

Fatigue ist mit einer Prävalenz von 75-95% eines der häufigsten Symptome bei Personen mit MS (Fisk et al. 1994; Krupp et al. 1995; Flachenecker et al. 2008; Giovannoni 2006). Ein Großteil der MS-Patienten zählt Fatigue zu den am meisten beeinträchtigenden Symptomen ihrer Erkrankung (Fisk et al. 1994; Branas et al. 2000; Krupp et al. 1988; Giovannoni 2006). Chaudhuri fasste prägnant zusammen: „Fatigue bezeichnet die Erschwernis, freiwillige Aktivität zu initiieren oder aufrechtzuerhalten“ (Chaudhuri und Behan 2004).

Fatigue hat einen erheblichen negativen Einfluss auf das Arbeits- und Privatleben von PmMS. Sie führt zu deutlichen Einschränkungen im Alltag und herabgesetzter Lebensqualität der Betroffenen (Krupp et al. 1988). Fatigue ist zudem für PmMS einer der Hauptgründe für Arbeitsunfähigkeit und sozialen Rückzug, trotz nur geringer physischer Defizite (Flachenecker et al. 2006). Patienten klagen über Schwäche und Abgeschlagenheit, die belastungsabhängig oder im Tagesverlauf zunimmt. Betroffene berichten ebenso über Antriebsarmut, mangelnde Energie und herabgesetzte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit (Krupp et al. 1988; Mills und Young 2008).

Besonders charakteristisch für Fatigue bei PmMS ist die Verstärkung der Symptome im Tagesverlauf, sowie durch Wärme („Uhthoff-Phänomen“) und Stress (Krupp et al. 1989). Fatigue kann in jedem Krankheitsstadium Multipler Sklerose auftreten, ist jedoch häufiger bei primär oder sekundär progredienter MS, als bei schubförmig remittierender MS (Krupp et al. 1989). Sie kann sich sogar als erstes Symptom, noch vor anderen körperlichen Symptomen manifestieren (Fisk et al. 1994).

Als objektive Messinstrumente für Fatigue dienen verschiedene Fragebögen. Lange Zeit war lediglich eine subjektive Erfassung z.B. mittels Fatigue-Tagebüchern möglich. Neben anderen Fragebögen wird häufig die von Krupp et al. entwickelte Fatigue Severity Scale (FSS) verwendet (Krupp et al. 1989). Die in unserer Studie verwendete Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) ist eine Weiterentwicklung der FSS (Penner et al. 2009).

Ein Zusammenhang von Fatigue mit dem Grad der Behinderung (EDSS) wird kontrovers diskutiert. Es gibt sowohl Studien, die keinen Zusammenhang herstellen konnten (Krupp et al. 1988; Fisk et al. 1994; Krupp et al. 1995), als auch Studien, die durchaus einen Zusammenhang sehen (Krupp et al. 1995; Penner et al. 2007).

Es gibt verschiedene Ansätze Fatigue bei MS zu untergliedern.

Zum einen kann man unterscheiden zwischen körperlicher und kognitiver Komponente (Ford et al. 1998). Körperliche oder auch muskuläre Fatigue lässt sich definieren als Verminderung der Kapazität des kraftgenerierenden neuromuskulären Systems, unabhängig von Situation und benötigter Kraft (Bigland-Ritchie und Woods 1984). Es liegt also eine übersteigerte oder vorzeitige körperliche Erschöpfung vor. MS-Patienten mit Fatigue benötigen deutlich häufigere und längere Erholungsphasen als gesunde Vergleichspersonen (Andersson und Goodkin 1996). Analog hierzu wird bei der kognitiven Fatigue im Bereich mentaler Leistung fehlende Ausdauer beobachtet (Bryant et al. 2004).

Hierüber hinaus ist eine Untergliederung in primäre und sekundäre Fatigue möglich. Während die primäre Form eine Folge der MS-Erkrankung an sich ist, wird die sekundäre Form durch Begleiterscheinungen von MS, wie Schlaf- und Bewegungsmangel, Schmerzen und Medikamentennebenwirkungen hervorgerufen (Braley und Chervin 2010).

Chaudhuri und Behan unterteilen primäre Fatigue zusätzlich in die zentrale und in die periphere, neuromuskuläre Fatigue (Chaudhuri und Behan 2000). Letztere bezeichnet das reine Unvermögen eine bestimmte Kraft bei körperlicher Aktivität aufrecht zu erhalten, bzw. einen leichten Verlust der Ausdauer bei kognitiven Aufgaben. Die zentrale Fatigue bezeichnet die Schwierigkeit mentale oder muskuläre Tätigkeiten zu initiieren, die einen gewissen Antrieb und Motivation voraussetzen (Chaudhuri und Behan 2004). Dabei wird davon ausgegangen, dass die zentrale Komponente, also beispielsweise eine unzureichende Rekrutierung motorischer Einheiten (Gandevia 2001) peripheren Mechanismen überlegen ist (Comi et al. 2001).

Die genaue Ursache der primären Fatigue bleibt, ähnlich wie bei Multipler Sklerose selbst, nach wie vor unklar. Die in der Literatur geläufigsten Pathomechanismen sehen mögliche Erklärungen in erhöhten proinflammatorischen Zytokinen, endokrinologischen Einflüssen, axonaler Schädigung und veränderten zerebralen Aktivitätsmustern (Braley und Chervin 2010). So konnte bei PmMS und Fatigue im Vergleich zu PmMS ohne Fatigue ein reduzierter Glukose-Metabolismus im Bereich des frontalen und motorischen Cortex, sowie in den Basalganglien beobachtet werden (Roelcke et al. 1997). Eine Störung der Interaktion zwischen funktionell in Zusammenhang stehenden kortikalen und subkortikalen Arealen be-

obachteten Filippi und Kollegen (Filippi et al. 2002). In einer weiteren Studie wurde eine Beeinträchtigung motorischer Aktivierungsmuster der Unterbrechung kortiko-subkortikalen motorischen Erregungskreisläufen zugeschrieben (Andreasen et al. 2010). Sepulcre und Kollegen konnten wiederum einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Läsionen der weißen Substanz (rechts parieto-temporal und links frontal) sowie der Atrophie der frontalen grauen Hirnsubstanz herstellen (Sepulcre et al. 2009).

Auf immunologischer Ebene wird ein Zusammenhang zwischen der Aktivierung proinflammatorischer Zytokine und Fatigue postuliert (Heesen et al. 2006a). Dabei beobachteten Heesen et al. signifikant höhere proinflammatorische Zytokinlevel ($\text{TNF}\alpha$, γIFN) bei fatiguierten PmMS im Vergleich zu nicht-fatiguierten PmMS und eine Korrelation zwischen $\text{TNF}\alpha$ und Tagesschläfrigkeit (Heesen et al. 2006a). Eine aktuelle Studie konnte jedoch lediglich einen Zusammenhang zwischen dem proinflammatorischen Zytokin IL6 und Fatigue herstellen (Malekzadeh et al. 2015).

Bei der Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HPA)-Achse wurden zudem bei fatiguierten PmMS niedrige Cortisol- und Dehydro-epiandrosteron- (DHEA) Spiegel beobachtet (Cleare 2003; Tellez et al. 2006). Ein Zusammenhang mit dem ACTH-Spiegel wurde ebenfalls vermutet, Studien zeigten hier jedoch widersprüchliche Ergebnisse (Braley und Chervin 2010; Heesen et al. 2006a).

Eine weitere Hypothese ist ein Ungleichgewicht im Dopamin-Haushalt (Dobryakova et al. 2015). Eine Störung der Kommunikation zwischen präfrontalem Kortex und Striatum, welche wesentlich auf Dopamin basiert, erachten die Autoren einer aktuellen Studie als mögliche Ursache für Fatigue (Dobryakova et al. 2015).

Die Therapie von Fatigue richtet sich bisher individuell nach dem Beschwerdeprofil der Patienten (Bakshi 2003). Jedoch bleibt Fatigue in 79% der Fälle unbehandelt (Flachenecker et al. 2008). Die Problematik ist, dass es bisher keine eindeutig wirksamen Therapiemaßnahmen vorliegen (Flachenecker et al. 2008).

Bei den angewendeten Therapieformen unterscheidet man zwischen pharmakologischer und einer nicht-pharmakologischer Therapie. Medikamentös werden verschiedene Substanzen (z.B. Amantadin, Pemonil und Modafinil) eingesetzt, wobei deren Wirkung umstritten und nicht spezifisch ist. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde eine posi-

tive Wirkung von Alfacalcidol, einer Vitamin D ähnlichen Substanz, auf Fatigue bei 158 Probanden nachgewiesen (Achiron et al. 2015).

In der nicht-pharmakologischen Therapie ist die Anpassung des Lebensstils zentrales Element. Vermehrte Erholungsphasen im Tagesablauf, Verzicht auf Rauchen, Reduktion des Koffeinkonsums, Vermeidung von Hitze und vermehrte körperliche Aktivität können Fatigue positiv beeinflussen (Bakshi 2003). Auf letzteres wird weiter unten eingegangen.

1.2.1 Fatigue und Depression

Neben Fatigue sind Depressionen ein häufiges Symptom bei Multipler Sklerose. Die Lebenszeitprävalenz beträgt bei PmMS bis zu 50%. Eine maladaptive Krankheitsverarbeitung scheint hier eine zentrale Rolle zu spielen (Minden und Schiffer 1990; Penner et al. 2007).

Die Wechselbeziehung zwischen Fatigue und Depression wird kontrovers diskutiert.

Teilweise wird die Ansicht vertreten, Fatigue sei nur ein Symptom der Depression (Schwartz et al. 1996). Im Kontrast hierzu haben insbesondere frühe Studien keinen, oder allenfalls einen geringen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression gesehen (Krupp et al. 1988; Krupp et al. 1989). Jüngere Studien wiederum sehen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression (Iriarte et al. 2000; Schwartz et al. 1996; Chwastiak et al. 2005). Penner et al. taxierten in ihrer Studie Depression als den stärksten Einflussfaktor auf Fatigue (Penner et al. 2007). Charakteristisch für fatiguierte MS-Patienten waren in der Studie Störungen der Handlungskontrolle und v.a. der Motivation (Penner et al. 2007). Betrachtet man die Lebensqualität von PmMS, so ist es wichtig hervorzuheben, dass Fatigue und auch Depressionen einen erheblich negativen Einfluss ausüben (Amato et al. 2001b).

Gerade aufgrund des sehr ähnlichen Beschwerdebildes ist es schwierig, Fatigue und Depression klar voneinander abzugrenzen. Besonders charakteristisch für Fatigue ist die Verstärkung der Symptome im Tagesverlauf, sowie durch Wärme („Uhthoff-Phänomen“) und Stress (Krupp et al. 1989). Weitere wesentliche Unterscheidungsmerkmale sind u.a. Gefühle wie Selbstzweifel, Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung, die bei depressiven, nicht aber fatiguierten Personen beobachtet werden (Zimmermann und Hohlfeld 1999).

1.2.2 Fatigue und Kognition

Es stellt sich auch die Frage, ob Fatigue in einer Wechselbeziehung zu dem bei MS häufig beobachteten Symptom der kognitiven Leistungsstörung steht.

Im Kontrast zu der sehr häufig von fatiguierten PmMS subjektiv empfundenen Einschränkung in Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnisleistung (bis zu 85% der Fatigue-Patienten) (DeLuca et al. 1995; Johnson et al. 1997), konnte bislang kein eindeutiger Zusammenhang zwischen subjektiv berichteter Fatigue und objektiv erfassten kognitiven Leistungen hergestellt werden (Morrow et al. 2009; Chiaravalloti und DeLuca 2008; Krupp und Elkins 2000). Nur im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde in einer Studie von 1995 eine signifikante Leistungsminderung in der Fatigue Gruppe im Vergleich zu PmMS ohne Fatigue berichtet werden (DeLuca et al. 1995).

1.3 MS und Sport

In der Vergangenheit herrschte die Meinung vor, dass Sport einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der MS habe (Bayas und Rieckmann 2000; Tallner et al. 2013a). Dies lag u.a. an der Beobachtung, dass es bei sportlicher Betätigung zu einer reversiblen neurologischen Symptomatik kommen kann. Uhthoff war der Erste, der diese Beobachtung im Jahre 1890 dokumentierte. Erst viele Jahre später wurde nachgewiesen, dass dies nicht am Sport selbst, sondern an der Erhöhung der Körpertemperatur liegt (Waschbisch et al. 2009). Dieses Phänomen, d.h. die transiente Verschlechterung von Symptomen bei erhöhter Körpertemperatur, ist heute als „Uhthoff Phänomen“ bekannt.

In den letzten Jahren belegen Studien nun aber in zunehmendem Maße den positiven Effekt von Sport auf PmMS (Dalgas et al. 2008; Bayas und Rieckmann 2000; Dalgas et al. 2010a).

In einer anonymen Meinungsumfrage von PmMS, zu Faktoren, welche die Krankheit positiv beeinflussen, gaben 16% der Befragten an, dass Sport ihre Erkrankung positiv beeinflusse. Damit lag die sportliche Betätigung bei den Betroffenen selbst auf Platz eins der positiv beeinflussenden Faktoren (Simmons et al. 2004). Das überraschende ist, dass in eben dieser Studie 15% der Befragten angaben, dass sie befürchten Sport verschlimmere ihre Erkrankung. Dies spiegelt auf anschauliche Weise das ambivalente Verhältnis von PmMS zu Sport wieder.

Auf der einen Seite ist Sport ein Hoffnungsträger, auf der anderen Seite herrschen Skepsis, Fehlinformationen und das Haften an überholten Ansichten vor (Simmons et al. 2004). Fakt ist, dass MS-Patienten weniger sportlich aktiv sind als vergleichbare Kontrollpersonen (White und Dressendorfer 2004). Neben den bereits erwähnten Barrieren, spielt natürlich auch die herabgesetzte Motivation, durch motorische Beeinträchtigung, Fatigue oder Depression (Karparkin 2005) eine tragende Rolle. Auch andere Aspekte wie ein geringer Glaube an die Selbstwirksamkeit und auch die Wirksamkeit des Sports an sich (Motl et al. 2006) beeinflussen die sportliche Aktivität negativ.

Auf der molekularen Ebene gibt es Hinweise, dass Sport eine immunmodulierende Wirkung hat und so den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst (Heesen et al. 2006b). Im Tiermodell konnten Le Page et al 1994 beobachten, dass körperliche Aktivität das auftreten und somit Voranschreiten der Erkrankung verzögert und die Schubdauer verkürzt (Le Page et al. 1994; Waschbisch et al. 2009). Makroskopisch haben Prakash et al. beobachtet,

dass höhere Fitness Levels mit höherer neuronalen Integrität sowohl im Bereich der grauen, als auch im Bereich der weißen Substanz korreliert (Prakash et al. 2010).

1.3.1 Kognition und Sport

Mentale Gesundheit und neuronale Plastizität im Laufe des Lebens zu erhalten ist ein zentrales Ziel des öffentlichen Gesundheitswesens.

Es stellt sich immer mehr heraus, dass behaviorale Stimulation und moderates körperliches Training von zentraler Bedeutung sind um dieses Ziel zu erreichen (Cotman und Berchtold 2002; Cotman et al. 2007; Larson et al. 2006). Daher beschäftigen sich vermehrt Forschungsarbeiten mit den Auswirkungen von Sport auf die Kognition von MS Patienten. So konnten Prakash et al. Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und kognitiver Leistung belegen. Durch funktionelle MRT Untersuchung während der kognitiven Testung beobachteten sie bei sportlich aktiveren Patienten eine stärker ausgeprägte Rekrutierung kompensatorischer Zentren und damit eine höhere neuronale Plastizität als bei sportlich weniger aktiven Patienten (Waschbisch et al. 2009; Prakash et al. 2007).

Wie bereits im Abschnitt Pathologie und Immunpathogenese erwähnt, werden in aktiven und inaktiven MS-Läsionen auch regenerative Prozesse in Gang gesetzt. Immunkompetente Zellen exprimieren BDNF und dessen Rezeptor. Eben dieser Fakt ist Ankerpunkt für mögliche Therapien geworden (Stadelmann et al. 2002). Dies ist nun besonders interessant, wenn man die Wirkung von Sport auf MS auf molekularer Ebene betrachtet. Man geht davon aus, dass der Effekt körperlichen Trainings im Gehirn, also die erhöhte neuronale Plastizität, durch die Wachstumsfaktoren BDNF, Insulin Like Groth Faktor 1 (IGF1) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) vermittelt wird (Cotman et al. 2007). Besonderes Interesse gilt hier der aktivitätsbedingten gesteigerten Expression von BDNF im Hippocampus (Berchtold et al. 2005). So konnte eine Studie von Gold et al. zeigen, dass der BDNF-Serumwert nach moderatem Training signifikant steigt (kein Unterschied zwischen MS-Patienten und Kontrollgruppe) (Gold et al. 2003). BDNF erhöht die synaptische Plastizität, fördert die neuronale Regeneration und die Neurogenese, wirkt also neuroprotektiv und fördert Lernprozesse im Hippocampus (Berchtold et al. 2005; Waschbisch et al. 2009). Synaptische Aktivität, z.B. in Form von Bewegung reguliert die Genexpression und

Freisetzung von BDNF hoch. In den Synapsen führt es zu gesteigerter „synaptic transmission“ und gesteigerter Erregbarkeit (Berchtold et al. 2005; Hartmann et al. 2001).

Motl et al. betonten in einem Review zur Beurteilung der Effizienz sportlicher Aktivität bei kognitiver Beeinträchtigung durch MS die Dringlichkeit weitere Studien zu diesem Themengebiet durchzuführen (Motl et al. 2011b).

1.3.2 Fatigue und Sport

Bei MS-assoziiertes Fatigue war man lange Zeit der Meinung, es sei besser Sport zu vermeiden, da man so Energie sparen könne um trotz der Fatigue alltäglichen Aktivitäten nachkommen zu können (Dalgas et al. 2008). Diese Meinung hat sich gewandelt. Inzwischen sieht man in sportlicher Betätigung zur Verbesserung der Fatigue Symptomatik ein großes Potential, wenn auch die bisherigen Studien-ergebnisse sehr heterogen sind (Andreasen et al. 2011). In einigen Studien konnte nach Kraft bzw. Ausdauertraining (ca. drei Monate) eine signifikante Verbesserung der Fatigue-Werte beobachtet werden (Dalgas et al. 2010b; McCullagh et al. 2008). Allerdings konnte eine andere Studie, mit vielversprechendem Design, keine signifikanten Effekte von vier Wochen Aerobic-Training auf Fatigue Werte nachweisen (Mostert und Kesselring 2002).

Zusammenfassend ist die Literatur bezüglich sportlicher Aktivität jedoch nicht eindeutig. Zwar ist die Evidenz laut Latimer-Cheung et al. vielversprechend, aber nicht aussagekräftig genug um die optimale Art und Intensität der sportlichen Aktivität zu definieren (Latimer-Cheung et al. 2013).

Eine nicht zu vernachlässigende Problematik von Interventionsstudien zu „Sport und MS“ ist die Logistik und der Aufwand sowohl für Betreuende als auch für Teilnehmer. Daher werden zunehmend moderne Kommunikationstechniken via Internet herangezogen um eine ökonomischere und v.a. individuellere Trainingsbetreuung zu ermöglichen als bisher. Erste Studien belegen die Effizienz, MS-Patienten durch individuelle Betreuung via Internet, zu körperlicher Aktivität zu motivieren (Tallner et al. 2013b; Motl et al. 2011a).

1.4 Fragestellung

Die aktuelle Literatur belegt die Notwendigkeit, bessere Therapiemöglichkeiten für MS-assoziierte Fatigue zu erarbeiten. Medikamentöse Therapieansätze sind bis dato insuffizient. Deshalb bietet sich Sport als Therapieoption geradezu an. Es mangelt jedoch noch an aussagekräftigen Studien (Heine et al. 2015; Briken et al. 2014). Bisherige Exercise-Studien, die den Effekt körperlicher Aktivierung auf Fatigue bei MS untersuchten, haben den Schwachpunkt, dass sie heterogenen Patientenkollektive untersuchten, oft Patienten ohne relevante Fatigue einschlossen und nur wenige Studien Fatigue als primären Outcome-Parameter evaluierten (Latimer-Cheung et al. 2013; Heine et al. 2015).

Auch die Wirkung eines Internet-betreuten Ausdauertrainings auf Fatigue, wurde bisher nur in Ansätzen untersucht.

Ziel dieser Studie ist daher, bei Patienten mit manifester MS-assoziiierter Fatigue im Rahmen einer internetgestützten multizentrischen Beobachtung den Einfluss von Ausdauer- und Krafttraining auf die Entwicklung von Fatigue im longitudinalen Verlauf zu beobachten.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- (1)** Hat ein dreimonatiges internetbasiertes Kräftigungs- und Ausdauertraining (eTraining) Auswirkung auf Fatigue (primäre Zielgröße), erfasst anhand der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC), bei Patienten mit schubförmiger MS (RR-MS) und klinisch isoliertem Syndrom (CIS)?
- (2)** Werden bei o.g. Patienten Kognition, Selbstwahrnehmung, Krankheitsverarbeitung, Depression und Lebensqualität (sekundäre Zielgrößen) ebenfalls durch eTraining beeinflusst?
- (3)** Bringen weitere drei Monate eTraining (insgesamt sechs Monate) einen zusätzlichen Benefit? Wie verändert sich dabei die Adhärenz zum eTraining?
- (4)** Wirkt eTraining längerfristig, auch über die Trainingsphase hinaus?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, Verlaufsbeobachtung über zwölf Monate. Sie wurde in zehn MS-Schwerpunkt-praxen, die im Rahmen von NeuroTransData (NTD), einem Praxisnetzwerk von Neurologen, sowie weiteren Fachpraxen durchgeführt. Die Leitung und Organisation der Studie erfolgte in der Neurologischen Gemeinschaftspraxis Dres. Lang, Schreiber, Krauß, Kornhuber und Kriebel in Ulm. Hier wurde mit 53 Patienten (64% des Gesamtkollektivs) ein Großteil der Patienten rekrutiert.

Im Rahmen des Screenings wurde die Tauglichkeit der Patienten für die Studie geprüft. Es fand eine ausführliche Aufklärung statt, im Rahmen derer die Patienten die Gelegenheit hatten sich für- oder gegen eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Im Anschluss wurden die Patienten randomisiert einer der beiden Gruppen zugeordnet und konnten mit der Baseline-Testung (BL) beginnen. Für alle Studienteilnehmer fanden für ein Jahr Assessments in dreimonatigen Abständen (T3-12) nach der Baseline-Untersuchung (BL) statt. Die Studie erstreckte sich insgesamt über einen Zeitraum von knapp drei Jahren (Mai 2012 bis März 2015).

Die Teilnahme an der Studie war zu jedem Zeitpunkt freiwillig und konnte von den Patienten jederzeit auch ohne die Angabe von konkreten Gründen abgebrochen werden. Vor Beginn der Studie erfolgte die Bewilligung des Ethik-Antrags durch die zuständige Kammer (internes Aktenzeichen F 2011-078).

Das Gesamtkollektiv der Studie wird in zwei Beobachtungsarme untergliedert (Wartegruppen-Design) (Abbildung 1). Einen Beobachtungsarm stellt die „Sofortgruppe“ (SG) dar: diese Patienten begannen direkt nach der BL mit einem dreimonatigen Internetbasierten Sporttraining (eTraining). Der zweite Beobachtungsarm ist die „Verzögerte Gruppe“ (VG): hier begannen die Patienten erst drei Monate nach BL mit einem sechsmonatigen eTraining. Die VG sollte im ersten Beobachtungszeitraum (M3) als Kontrollgruppe gegenüber der SG fungieren. In diesem Zeitraum M3, der im Ergebnisteil separat

betrachtet wird erfolgt ein Vergleich der Verlaufsdifferenzen beider Gruppen (Zeit*Gruppen-Interaktion).

In den weiteren neun Monaten der Studie wird die SG nachbeobachtet. Die VG trainiert in diesem Abschnitt sechs Monate und wird im Anschluss drei Monate nachbeobachtet. Ziel dieses sechsmonatigen eTrainings ist es zu untersuchen, inwiefern sich die Adhärenz zum Sport und dessen Auswirkungen bei einem längeren Training verändern. Ein Gruppenvergleich wurde zur Veranschaulichung durchgeführt, ist jedoch deskriptiven Charakters.

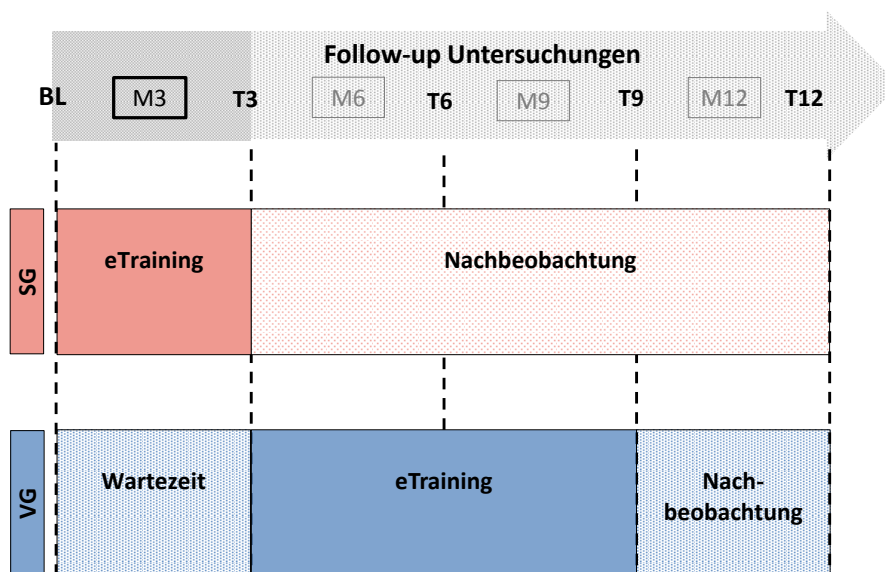


Abbildung 1: Übersicht über den Studienablauf der vorliegenden „Fatigue und Exercise“ Studie. Multizentrische Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung in Sofortgruppe (SG) und Verzögerte Gruppe (VG). Baseline (BL). Follow-up Assessments nach 3 (T3), 6 (T6), 9 (T9) und 12 (T12) Monaten. Beobachtungszeiträume: zentraler erster Beobachtungszeitraum (M3) hier kann die VG als Kontrollgruppe herangezogen werden. Zweiter (M6), dritter (M9) und vierter Beobachtungszeitraum (M12).

2.1.1 Inhalte und Organisation des eTrainings

Das eTraining wurde vom Institut für Sportwissenschaft und Sport der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Arbeitsbereich Bewegung und Gesundheit (Leiter: Prof. Dr. Klaus Pfeifer) organisiert und durchgeführt. Hierfür war Diplom Sportwissenschaftler Dr. Alexander Tallner verantwortlich.

Das eTraining wurde von den Studienteilnehmern von zu Hause aus durchgeführt und gänzlich über eine Internetplattform dokumentiert und online von Sporttherapeuten supervidiert.

Der Schwerpunkt sollte auf einem Ausdauertraining, mit einer Häufigkeit zwischen zwei bis drei Trainingseinheiten pro Woche liegen. Die Dauer eines einzelnen Trainings sollte 10-60 Minuten betragen – je nach Leistungsstand, gesundheitlicher Verfassung und Trainingsgerät. Im Verlauf wurde die Dauer dynamisch angepasst und gesteigert. Da es Hinweise gibt, dass sich auch Krafttraining positiv auf Fatigue auswirken könnte (Dalgas et al. 2010a), wurde zusätzlich ein Kräftigungstraining lokomotionsrelevanter Muskeln integriert. Der Trainingsumfang betrug hier zwei bis drei Übungen (ca. 10-12 Minuten) ein- bis zweimal pro Woche.

Zur Steuerung der Trainingsbelastung wurden die Herzfrequenz (gemessen mit einem zur Verfügung gestellten Pulsmessgerät) und das subjektive Belastungsempfinden (Borg-Skala) herangezogen. Die entsprechenden Werte wurden in einem Trainingstagebuch dokumentiert. Der Kontakt zwischen Sporttherapeut und Patient erfolgte individuell telefonisch, per E-Mail, Skype oder über die Softwareplattform des eTrainings. Die Softwareplattform wurde von der Firma MotionNet Systems in Nürnberg bereitgestellt.

2.2 Patientenkollektiv

Zur Baseline wurden 83 Patienten in die Studie eingeschlossen (Abbildung 2). Von ihnen haben 52 Patienten (62.7%) die Studie zum Zeitpunkt T12 abgeschlossen. Das Gesamtkollektiv untergliederte sich in die Sofortgruppe mit 45 Patienten (54.2%) und in die Verzögerte Gruppe mit 38 Patienten (45.8%).

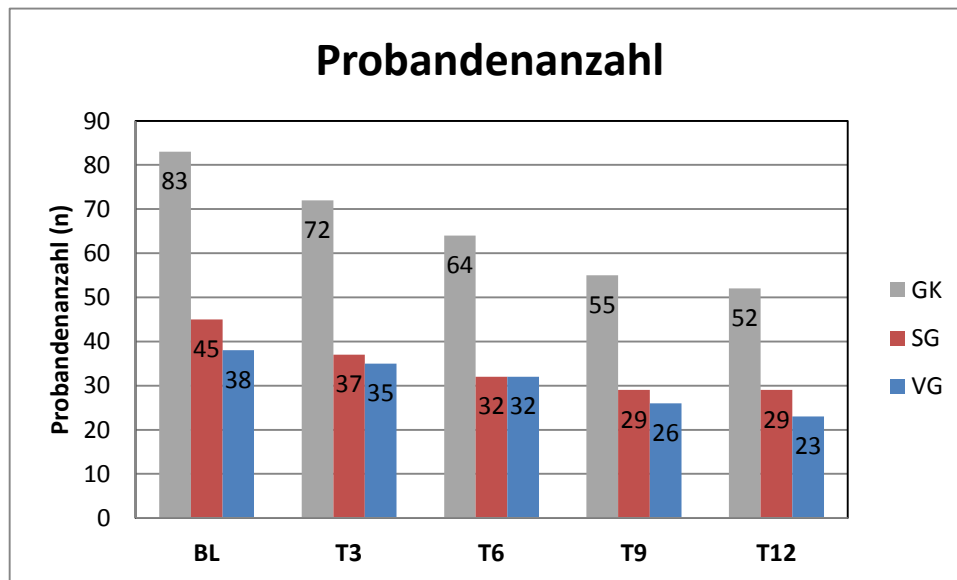


Abbildung 2: Probandenanzahl (n) der vorliegenden „Fatigue und Exercise“ Studie. Multizentrische Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Probandenanzahl (n) dargestellt bei Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3 (T3), 6 (T6), 9 (T9) und 12 (T12) Monaten nach Gruppe. Gesamtkollektiv (GK), Sofortgruppe (SG), Verzögerte Gruppe (VG).

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Personen zwischen 18 und 58 Jahren. Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 36.67 (Standardabweichung/SD 9.35) Jahre, in der SG lag es bei 36.47 (SD 9.47) Jahren und in der VG bei 36.92 (SD 9.32) Jahren.

Im Gesamtkollektiv (GK) überwog der Anteil der Frauen mit einem Verhältnis von ca. 2:1 (weiblich : männlich), entsprechend der epidemiologischen Verteilung von MS. Wie aus der nachfolgenden Abbildung 3 ersichtlich dominierte der Frauenanteil in der VG stärker als in der SG.

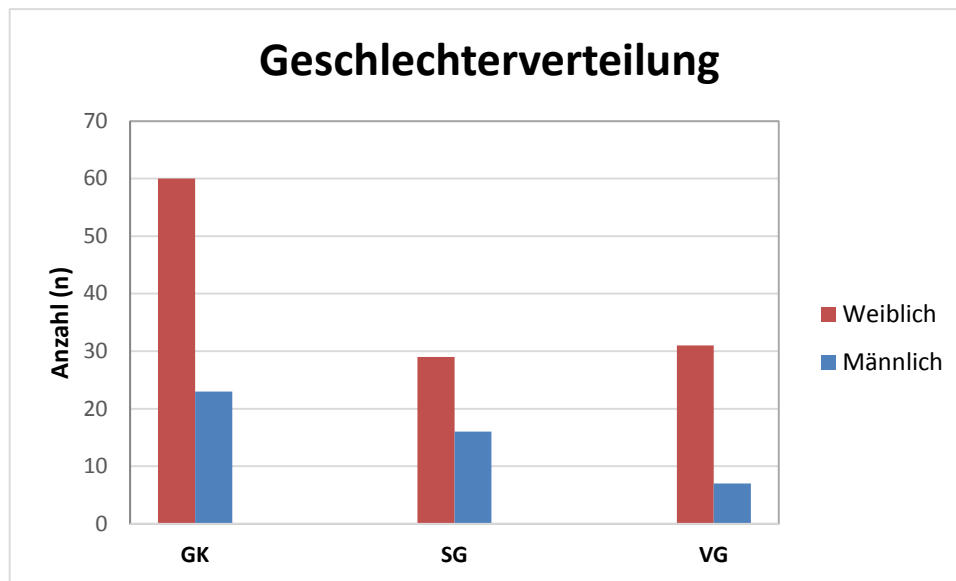


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der vorliegenden „Fatigue und Exercise“ Studie. Multizentrische Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Gesamtkollektiv (GK), Sofortgruppe (SG) und Verzögerte Gruppe (VG).

Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine nach den McDonald Kriterien (Polman et al. 2011) gesicherte MS Erkrankung. Um eine möglichst homogene Studienpopulation zu untersuchen, wurden nur CIS- und RR-MS-Patienten eingeschlossen, die unabhängig von der Studie eine Behandlung mit Beta-Interferon begonnen hatten und stabil aufdosiert waren, mit einer Behandlungsdauer von maximal zwei Jahren. Grundvoraussetzung war auch eine manifeste Fatigue, die anhand der FSMC-Skala ermittelt wurde (FSMC-Wert ≥ 43). Alle Patienten nahmen am eTraining teil, so dass die generelle Sporttauglichkeit ein weiteres Einschlusskriterium darstellte. Diese wurde durch ein ärztliches Attest sowie das Ausfüllen der deutschen Version des Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q) gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin festgestellt (Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention 2007).

Ausschlusskriterien waren eine vorausgegangene Eskalationstherapie mit Mitoxantron® oder Tysabri® in einem Zeitraum von sechs Monaten oder kürzer vor Beginn der Beobachtung, sowie eine laufende Glukokortikosteroid-Behandlung und/oder ein Schub innerhalb der letzten 30 Tage vor der Screening-Untersuchung. Ausschlusskriterien waren ebenso die Teilnahme an einer anderen Studie in einem Zeitraum von 30 Tagen oder kürzer vor Beginn dieser Beobachtung. Bei Frauen waren zusätzliche Ausschlusskriterien Schwangerschaft, Stillzeit oder eine nicht gesicherte Verhütung. Sportbezogene Aus-

schlusskriterien waren klinisch relevante innere Erkrankungen, im Speziellen kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen sowie schwerwiegende metabolische oder orthopädische Krankheiten. Zur Beurteilung wurden die „Kontraindikationen der Belastungsuntersuchungen“ der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin herangezogen (Löllgen et al. 2002).

2.3 Datenprofil

Zur Baseline wurden demografische und klinische Daten erhoben sowie der EDSS (Expanded Disability Status Scale) ermittelt.

In allen Assessments von BL bis T12 wurden Schübe in den letzten 3 Monaten. Es wurde in allen Assessments ein neurologischer Status mit den Bereichen Motorik, Sensibilität, Koordination, Hirnnerven, Tonus/Trophik/Motilität, hirnorganischer Befund und Psyche erhoben. Darüber hinaus wurde der funktionelle Status ermittelt, dieser erfasst Störungen in den Bereichen: Pyramidenbahn, Visus, Koordination, Hirnstamm, Sensibilität, Blase/Darm, rechte Hand, linke Hand. Sowohl für den neurologischen, als auch für den funktionellen Status wird ein Summenscore errechnet. Es gilt, je höher der Summenscore, desto größer der Grad der Beeinträchtigung.

Im Anschluss durchliefen die Patienten in jeder Sitzung eine identische Testbatterie zur Erfassung klinischer, kognitiver, behavioraler und motorischer Parameter. Hierbei war die **primäre Zielvariable der FSMC-Wert** mit der Untergliederung in einen Gesamt-Score sowie in Subscores für motorische und kognitive Fatigue.

Einen Überblick über die erhobenen Parameter und die Testabfolge bietet nachfolgende Liste:

1. Verbale Merk- und Lernfähigkeitstest (VLMT)- Erster Teil
2. Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) – Erster Teil
3. Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC)
4. Symbol Digit and Motility Test (SDMT)
5. Allgemeine Depressionsskala (ADS)
6. Epworth Sleepiness Scale (ESS)
7. Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA)
8. Functional Assessment of MS quality of life (FAMS)
9. Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV)
10. Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) – Zweiter Teil
11. Verbale Merk- und Lernfähigkeitstest (VLMT)- Zweiter Teil
12. Timed Up and Go Test (TUGT)
13. Two Minute Walk Test (TMWT)

2.3.1 Behaviorale und klinische Parameter

2.3.1.1 Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC)

Der FSMC Fragebogen (Penner et al. 2009) dient der Diagnose, Quantifizierung sowie Unterscheidung zwischen verschiedenen Facetten der Fatigue. Grundlage für seine Entwicklung waren die bereits existierenden englischsprachigen Fatigue-Fragebögen wie: Fatigue Severity Scale, Fatigue Assessment Instrument, Fatigue Impact Scale, Modified Fatigue Impact Scale.

Die FSMC umfasst 20 Items die sich in zwei Subskalen zur Quantifizierung der motorischen (10 Items) und der kognitiven Fatigue (10 Items) aufteilen. Anhand einer fünf-Punkte-Likert-Skala kann der Patient sein Befinden selbst einschätzen und graduiert dokumentieren. Die maximal erreichbaren Werte liegen bei der motorischen und der kognitiven Subskala bei je 50 Punkten. Somit liegt der Maximalwert der Gesamtskala bei 100 Punkten. (Penner et al. 2009)

Die Einstufung des Schweregrades der Fatigue erfolgt anhand von Cut-off-Werten, die in der unten stehenden Tabelle 1 aufgeführt sind. Der Cut-off Wert für die leichte Fatigue liegt bei ≥ 43 Punkten auf der Gesamtskala und bei jeweils 22 Punkten bei der motorischen und der kognitiven Skala (Penner et al. 2009). Diesen Cut-off Wert von 43 Punkten, haben wir als Mindestwert zur Aufnahme in die Studie vorausgesetzt.

Tabelle 1: Cut-off Score der Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) nach Gesamtfatigue (FSMC-Total), kognitiver Fatigue (FSMC-Kognition) und motorischer Fatigue (FSMC-Motorik) (Penner et al. 2009).

	Cut-off Score	Grad der Fatigue
FSMC-Total	≥ 43	Leichte Fatigue
	≥ 53	Mittelgradige Fatigue
	≥ 63	Schwere Fatigue
FSMC-Kognition	≥ 22	Leichte kognitive Fatigue
	≥ 28	Mittelgradige kognitive Fatigue
	≥ 34	Schwere kognitive Fatigue
FSMC-Motorik	≥ 22	Leichte motorische Fatigue
	≥ 27	Mittelgradige motorische Fatigue
	≥ 32	Schwere motorische Fatigue

2.3.1.2 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) entstand als Weiterentwicklung der Disability Status Scale. Mit Hilfe der EDSS ist es möglich den Behinderungsgrad vom PmMS zu dokumentieren sowie im Verlauf Veränderungen der Erkrankungsschwere zu bemerken (Kurtzke 1983). Für die Errechnung des EDSS-Wertes werden folgende Funktionssysteme betrachtet: Pyramidenbahn, Zerebellum, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, visuelle und zerebrale Funktionen. Für jedes dieser acht Funktionssysteme werden Werte zwischen 0 und 5 bzw. 6 vergeben, wobei 0 einem unauffälligen Befund entspricht. Je höher der Wert, desto stärker ist der Grad der Beeinträchtigung. Der EDSS Wert ergibt sich aus der Zusammenschau dieser Funktionssysteme unter Berücksichtigung der allgemeinen Mobilität des Patienten. So ist beispielsweise die Voraussetzung für einen EDSS von 4 oder geringer eine freie Gehstrecke von mindestens 500m ohne Pausen. Der EDSS Grad wird in halbstufigen Schritten beurteilt und bewegt sich im Bereich von 0 (unauffälliger Befund) bis 10 (Tod aufgrund von Multipler Sklerose). Somit spiegeln ansteigende Werte den zunehmenden Grad der Beeinträchtigung wieder. (Kurtzke 1983)

2.3.1.3 Functional Assessment of MS quality of life (FAMS)

Der FAMS-Fragebogen dient der Selbsteinschätzung der Lebensqualität von Patienten mit Multipler Sklerose und bezieht sich auf den Zeitraum der letzten sieben Tage. Er umfasst 44 überwiegend negativ gepolte Items, die sich in sieben Subskalen untergliedern. Diese sind: Mobilität, Symptome, seelisches Wohlbefinden, allgemeine Zufriedenheit, Denken und Müdigkeit, Verhältnis zu Freunden, Bekannten und der Familie und „Zusätzliche Faktoren“. Die Antwort erfolgt in einer fünf-Punkte-Likert-Skala. Durch Addition der Werte aus den Subskalen erhält man den Gesamtscore. Bei der Auswertung gilt: je höher der Gesamtwert, desto schlechter ist die Lebensqualität. In unserer Studie wurden die Bereiche Mobilität, Symptome, Denkmüdigkeit, Verhältnis zu Freunden und Familie und zusätzliche Faktoren erhoben. (Fischer et al. 1999)

2.3.1.4 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die allgemeine Depressionsskala (Hautzinger und Bailer 1992) ist die deutschsprachige Version der „Center for epidemiological Studies depression Scale“ (Weissmann et al. 1977). Sie ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung depressiver Symptome innerhalb der letzten sieben Tage. Die in unserer Studie verwendete Langform des Tests (ADS-L) besteht aus 20 Items mit jeweils vier Antwortabstufungen (0=selten oder überhaupt nicht; 1=manchmal; 2=öfters; 3=meistens, die ganze Zeit).

Die Items können unterschiedlichen Modalitäten der Depression zugeordnet werden. Diese Modalitäten sind: emotional, motivational, kognitiv, somatisch, motorisch/interaktional.

Durch die negative Polung von vier der 20 Items können Antwortmuster, unaufmerksames Antworten und Verzerrungen festgestellt werden. Durch eine Formel, die sich aus den positiv und den negativ gepolten Scores zusammensetzt, kann das sog. Lügenkriterium errechnet werden. Dieses beschreibt ein Missverhältnis zwischen den Antworten auf die positiven und auf die negativen Items. Liegt dieses Lügenkriterium vor, sollte der Test nicht in die Auswertung einfließen, da die Beantwortung des Tests als unglaubwürdig angesehen wird. Zur Einschätzung der depressiven Symptomatik wird ein Summenwert gebildet. Dieser kann zwischen 0 und 60 Punkten liegen. Von einer depressiven Symptomatik wird ab dem empfohlenen Grenzwert von ≥ 22 Punkten gesprochen.

Das Ergebnis lässt sich mit Norm-werten in Form von Prozenträngen, die anhand einer Bevölkerungsstichprobe ermittelt wurden verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass der Mittelwert der Frauen deutlich über dem der Männer lag. Ein Alterseffekt jedoch zeigte sich statistisch nicht signifikant. (Hautzinger et al. 2012)

2.3.1.5 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die Epworth Sleepiness Scale ist ein Instrument zur Beurteilung und Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit (Johns 1991). Der Test besteht aus acht Items die alltägliche Situationen beschreiben. Anhand einer vierstufigen Skala beantwortet der Patient wie wahrscheinlich ein Einschlafen für diese Situation ist (0=würde niemals einnicken, 1=geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken, 2=mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken, 3=hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken). Zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit wird ein Summenscore (Minimum:0; Maximum: 24) gebildet und wie folgt unterteilt: 0-6 keine Schläfrigkeit; 7-10 Schläfrig; 11-16 sehr schläfrig; >16 gefährlich schläfrig. Von einer pathologischen Schlafneigung wird ab einem Grenzwert von 11 gesprochen. (Johns 1991)

2.3.1.6 Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV)

Der FKV ermöglicht einen Einblick in die kognitive, emotionale und aktionale Krankheitsverarbeitung von Patienten. Er existiert in zwei Versionen: FKV102 mit 102 ausführlichen, in ganzen Sätzen formulierten Items und FKV-LIS mit 35 stichwortartigen Kurzitems. Beide Versionen werden mit einem 5-er Rating beurteilt. In unserer Studie wurde der FKV-LIS verwendet. Die 35 Items werden fünf Bereichen der Krankheitsverarbeitung zugeordnet: F1: depressive Verarbeitung; F2: Aktives problemorientiertes Coping; F3: Ablenkung und Selbstaufbau; F4: Religiosität und Sinnsuche; F5: Bagatellisierung und Wunschdenken. Die Skalen interkorrelieren nicht höher als 0.46 und sind damit in zufrieden stellendem Umfang unabhängig voneinander. (Muthny 1989)

2.3.1.7 Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA)

Der FEDA (Zimmermann et al. 1991) erfasst erlebte kognitive Defizite hirngeschädigter Patienten. Er umfasst insgesamt 27 Items die sich in die folgenden drei Subskalen untergliedern: Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen, Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten, Antriebsminderung.

Die Beantwortung der Fragen erfolgt anhand einer Fünf-Punkte-Likert-Skala von „sehr häufig=1“ bis „nie=5“. Die jeweiligen Summen der unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbereiche werden mithilfe von Vergleichstabelle für Patienten und Gesunde interpretiert. Hierbei gilt, je höher der erzielte Prozentrang, desto geringer ist das subjektiv erlebte Aufmerksamkeitsdefizit des Probanden. (Sturm 2005)

2.3.2 Kognitive Parameter

Zur Erfassung objektiv erbrachter kognitiver Leistungen wurde die „Brief International Cognitive Assessment for MS“ (BICAMS)-Batterie bestehend aus dem Verbalen Merk- und Lernfähigkeitstest (VLMT), Symbol Digit and Modalities Test (SDMT) und Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) verwendet (Benedict et al. 2012).

2.3.2.1 Verbale Merk- und Lernfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT (Helmstaedter und Durwen 1990) stellt die deutschsprachige Version des Auditory Verbal Learning Test (AVLT) (Lezak 1983) dar. Die Ursprungsversion wurde zwischen 1941 und 1946 durch den Psychologen André Rey entwickelt (Helmstaedter C. et al. 2001).

Durch diesen Test werden unterschiedliche Aspekte des verbalen Gedächtnisses überprüft. In einer ersten Phase des Tests, der Lernphase wird das Kurzzeitgedächtnis und die Lernleistung bzw. Datenakquisition überprüft. Sie besteht aus fünf Lerndurchgängen (Dg1-Dg5). Bei jedem Durchgang wird die Lernliste bestehend aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern vom Untersucher in immer gleich bleibender Reihenfolge vorgelesen. Nach jeder der fünf Präsentationen der Lernliste erfolgt die freie Reproduktion der 15 Wörter durch den Probanden. Nach Abschluss der Lernphase wird einmalig eine Interferenzliste vorgelesen und abgefragt. Nach dem einmaligen Lernen und Abrufen der Interferenzliste erfolgt ohne neue Darbietung ein freier Abruf der Lernliste. Nach einer zeitlichen Verzögerung von ca. 30 Minuten schließt sich wiederum ohne erneutes Vorlesen ein weiterer freier Abruf der Lernliste an. Auf diese Weise wird die Konsolidierung des Gelernten im Langzeitgedächtnis überprüft.

Abschließend wird mit Hilfe der Wiedererkennensliste bestehend aus 50 Wörtern die sich folgendermaßen zusammensetzen: 15 Wörter der Lernliste A; 15 Wörter der Interferenzliste B und zusätzlich 20 neue Wörter, von denen die eine Hälfte einen semantischen und

die andere Hälfte einen phonetischen Zusammenhang mit der Lern- und Interferenzliste hat. Mittels Ja/-Nein-Antworten wird geprüft, welche Wörter der Lernliste A der Proband wieder erkennt.

Protokolliert werden bei jeder Abfrage alle Wörter, die vom Probanden genannt werden. Die Reihenfolge spielt für die Auswertung keine Rolle. Die Rohwerte des VLMT ergeben sich aus dem einfachen Addieren der korrekt wiedergegebenen Wörter der einzelnen Durchgänge. Durch Addition und Subtraktion dieser Rohwerte werden unterschiedliche Scores gebildet. (Helmstaedter C. et al. 2001)

2.3.2.2 Symbol Digit and Motility Test (SDMT)

Der SDMT ist eine non-verbale Methode zur Prüfung der Konzentrationsfähigkeit, der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie des Arbeitsgedächtnisses. Auf dem Testbogen befinden sich neun unterschiedliche Symbole, die den Zahlen eins bis neun zugeordnet sind. Insgesamt befinden sich auf dem Bogen 110 Symbole. Ziel ist es innerhalb von 90 Sekunden so vielen Symbolen wie möglich die entsprechende Zahl zuzuordnen. Neben der von uns angewandten schriftlichen Form gibt es eine akustische Version des Tests. (van Schependom et al. 2014)

2.3.2.3 Brief Visuospatial Memory Test (BVMT)

Der BVMT ist ein Instrument zur Erfassung der non-verbalen (visuellen) Lern- und Merkfähigkeit. Dabei werden unterschiedliche Aspekte des Lernens und des Gedächtnisses überprüft: das Kurzzeitgedächtnis, die Lernfähigkeit, sowie die Konsolidierung im Langzeitgedächtnis und die Wiedererkennungslleistung.

Der Ablauf des Tests gestaltet sich wie folgt: Dem Patienten wird für zehn Sekunden ein DINA4 Bogen mit sechs geometrischen Figuren gezeigt. Danach wird der Patient gebeten die Figuren aus dem Gedächtnis auf ein leeres Blatt Papier zu zeichnen. Ihm steht dabei so viel Zeit wie nötig zur Verfügung. Entscheidend ist allerdings nicht nur die korrekte Gestalt der einzelnen Figuren, sondern auch die korrekte Anordnung der Figuren auf dem Blatt. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal wiederholt. Nach ca. 25 Minuten wird der Patient gebeten die Figuren nochmals aus dem Gedächtnis zu zeichnen. Im Anschluss wird die Wiedererkennung der Figuren überprüft. Hierfür werden dem Patienten nacheinander 12 Figuren gezeigt, von denen 6 auf dem ursprünglichen Bogen waren.

Mit Ja und Nein Antworten muss der Patient nacheinander bei jeder Figur angeben, ob sie auf dem Bogen abgebildet war oder nicht. In der Auswertung werden pro gezeichneter Figur maximal zwei Punkte vergeben: ein Punkt für die korrekte Gestalt der Figur und ein Punkt für die korrekte Lage der Figur. Somit können pro Durchgang maximal 12 Punkte erzielt werden. Es wird zusätzlich zu den einzelnen Durchgängen ein „Summenwert“, sowie ein „Lernwert“ errechnet. Den so extrahierten Rohwerten werden altersadaptiert ein T-Score und eine Perzentile zugeordnet. (Benedict 1997)

2.3.3 Motorische Parameter

2.3.3.1 Two Minute Walk Test (TMWT)

Beim TMWT wird der Patient gebeten zwei Minuten zügig zu gehen, ohne dabei zu rennen. Dabei wird die Strecke festgehalten, die er in dieser vorgegebenen Zeit zurücklegen kann. Ursprünglich wurde der two,-six- und twelve Minute Walk Test bei pulmonal erkrankten Patienten angewendet. Heute wird der Test auch in der Neurologie aufgrund seiner einfachen Durchführung vielfach verwendet. (Butland et al. 1982)

2.3.3.2 Timed Up and Go Test (TUGT)

Beim TUGT sitzt der Patient auf einem Stuhl mit Armlehnen. Er wird nun gebeten sich zügig vom Stuhl zu erheben, zu einer Markierung zu laufen, die sich in einer Entfernung von 3 Metern zum Stuhl befindet, zurück zum Stuhl zu laufen und sich wieder hinzusetzen. Hierbei wird die Zeit vom Aufstehen bis zum Wiederhinsetzen aufgezeichnet. (Podsiadlo und Richardson 1991)

2.4 Statistische Analyse

Die analysierte Datenstruktur umfasste Variablen nominalen (qualitative Merkmale), ordinalen (Rangmerkmale) und stetigen (quantitative Merkmale) Charakters.

Nach der Prüfung der Normalverteilung stetiger Variablen in den einzelnen Gruppen wurde ein t-Test zum Vergleich der Gruppen auf signifikante Gruppenunterschiede durchgeführt. Für ordinal skalierte Daten wurde statt des t-Tests der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet. Waren die Daten nominal verteilt, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um die Daten auf signifikante Gruppenunterschiede zu überprüfen. Die Analysierung der Daten zum Zeitpunkt der Baseline sowie die Korrelationsanalyse wurde mit der Statistiksoftware SAS (Version 9.2) durchgeführt.

Die Analyse des longitudinalen Verlaufs sowie die Ermittlung der Zeit*Gruppen-Interaktion erfolgte mittels linearem gemischten Modell.

Hierbei erfolgte die Hypothesenprüfung durch den Vergleich von Veränderungen in der SG und der VG in primären und sekundären Endpunkten im Verlauf der Messzeitpunkte BL-T12.

Das verwendete gemischte Modell basiert auf einem 5x2-faktoriellen Design unter Verwendung aller fünf Messzeitpunkte und beider Interventionsgruppen als „fixed effects“ sowie Intercept und Slope als „random effects“. Da designbedingt in den einzelnen Zeitabschnitten alternierend die Versuchsbedingung („eTraining“) angewendet oder nicht angewendet wurde, wurden Unterschiede zwischen beiden Gruppen in den Zeitabschnitten jeweils einzeln betrachtet und analysiert.

Durch Anpassung geeigneter Kodierung des Faktors Zeit wurde immer die Veränderung gegenüber dem Wert am vorherigen Messzeitpunkt in einer Gruppe mit der Veränderung im selben Zeitabschnitt der anderen Gruppe verglichen und auf statistische Signifikanz geprüft (Zeit*Gruppen-Interaktion). Dadurch ist dem jeweils betrachteten Vergleich eine Kontrolle von Baselineunterschieden bzw. Unterschieden zum vorherigen Zeitpunkt immanent.

Die Auswertung der Daten erfolgte in Anlehnung an Intention-to-Treat Prinzipien und schließt damit alle verfügbaren Patienten, wie randomisiert, ein.

Das verwendete lineare gemischte Modell nutzt dabei alle vorhandenen Beobachtungen ohne Fallausschluss (Full information Maximum Likelihood). Ergebnisse bleiben damit unter einer „Missing at Random“-Annahme unverzerrt.

Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen erhobenen Parametern wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Des Weiteren wurden im Sinne einer post hoc Analyse mittels linearer Regression Effekte der sekundären Outcomes auf das primäre Outcome Fatigue modelliert, um Hinweise auf mögliche Wirkzusammenhänge zu explorieren.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0.05$) gewählt. Folgende Tabelle 2 zeigt die Interpretationsgrenzen ermittelter p-Werte und Korrelationskoeffizienten (r_s).

Tabelle 2: Grenzwerte zur Interpretation des Signifikanzniveaus. Darstellung der p-Werte, der Korrelationskoeffizienten (r_s), sowie der Effektstärken (ES).

	Wert	Interpretation
p-Wert	≤ 0.10	Statistischer Trend
	≤ 0.05	Signifikant
	≤ 0.01	Sehr signifikant
	≤ 0.001	Hoch signifikant
r_s	≤ 0.2	Kein bis geringer Zusammenhang
	≤ 0.5	Schwacher bis mäßiger Zusammenhang
	≤ 0.8	Deutlicher Zusammenhang
	≤ 1.0	Hoher bis perfekter Zusammenhang
ES	< 0.2	Kein wesentlicher Effekt
	≥ 0.2	Kleiner Effekt
	≥ 0.5	Mittlerer Effekt
	≥ 0.8	Großer Effekt

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der untersuchten Gruppen und Intergruppenvergleich

Im Folgenden werden SG und VG zum Zeitpunkt der Baseline anhand ausgewählter Merkmale charakterisiert. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede, die nach randomisierter Gruppenzuteilung dem Zufall zuzuschreiben sind werden hervorgehoben.

3.1.1 Behaviorale Parameter

3.1.1.1 Fatigue

Der FSMC-Gesamt Score der SG liegt bei BL im Bereich mittelgradiger Fatigue bei 59.1 (SD 13.8). Die VG beginnt die Studie mit einem FSMC-Gesamt Score von 69.3 (SD 14.3) und liegt damit im Bereich schwerer Fatigue. Zum Zeitpunkt der Baseline liegt ein statistisch hoch signifikanter ($p < 0.001$) Fatigue-Gruppenunterschied vor (Abbildung 4).

Der FSMC Gesamt-Score setzt sich additiv aus den Scores für die motorische und die kognitive Komponente von Fatigue zusammen (Tabelle 3).

Auffällig ist, dass der Unterschied zwischen SG und VG zu einem größeren (6.53 ± 8.13 Punkte) und statistisch deutlich signifikanterem Maße ($p < 0.001$) durch den Unterschied im Bereich der kognitiven Komponente bedingt ist, im motorischen Bereich ist die Differenz ebenfalls signifikant ($p = 0.02$), jedoch deutlich geringer (3.9 ± 7.6 Punkte).

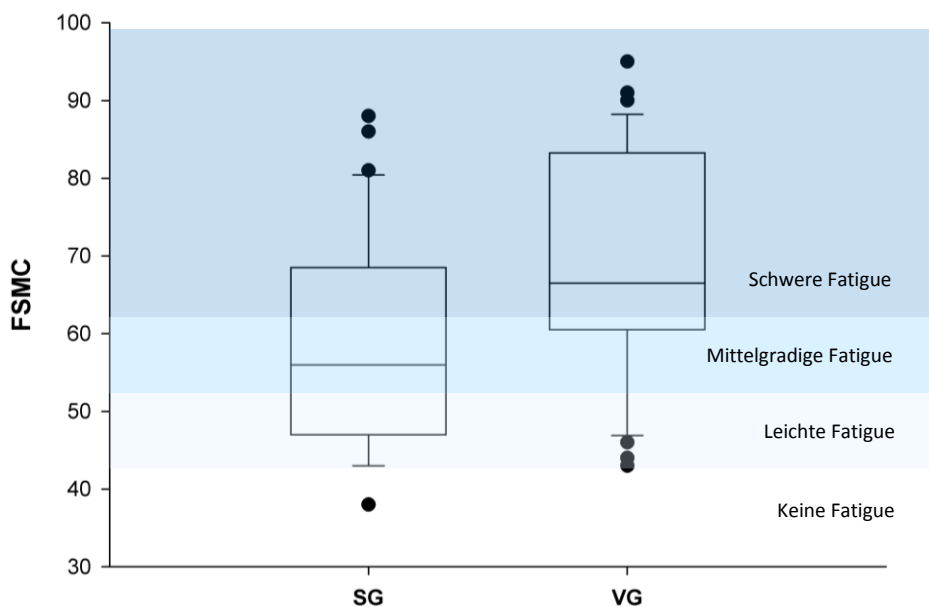


Abbildung 4: Box-Plot Diagramm zur Darstellung des Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC)-Medians mit 25%-Quantilen und 75%-Quantilen. Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Unterschiedliche Fatiguegrade sind in Blautönen kodiert (Penner et al. 2009).

Tabelle 3 Vergleich der Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC)–Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD): Kognitive Komponente (FSMC-Kog), motorische Komponente (FSMC-Mot), Gesamtwert (FSMC-Total). Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Gesamtkollektiv (GK), Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Der angegebene p-Wert ist Ergebnis eines t-Tests zur Überprüfung der Gruppen auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede (Differenz SG-VG).

Gruppe	N	FSMC-Kog (MW ± SD)	FSMC-Mot (MW ± SD)	FSMC-Total (MW ± SD)
SG	45	27.29 ± 8.48	31.62 ± 7.47	58.91 ± 13.70
VG	38	33.82 ± 7.69	35.52 ± 7.75	69.34 ± 14.29
Differenz SG-VG	-	-6.53 ± 8.13	-3.90 ± 7.60	-10.43 ± 13.97
p-Wert	-	0.0005	0.0222	0.0011

3.1.1.2 Depressivität

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs liegt bei 18.9 (SD 9.4) Punkten. Betrachtet man nun die einzelnen Gruppen, so zeigt sich, dass die SG im Mittel bei 16.6 (SD 8.9) Punkten auf der ADS Skala liegt. Die VG liegt bei 21.7 (SD 9.4) Punkten und damit nur knapp (0.3 Punkte) unterhalb der Grenze für eine manifeste depressive Symptomatik. Abbildung 5 veranschaulicht den statistisch signifikanten ($p=0.013$) Gruppenunterschied von 5.1 (SD 9.1) Punkten.

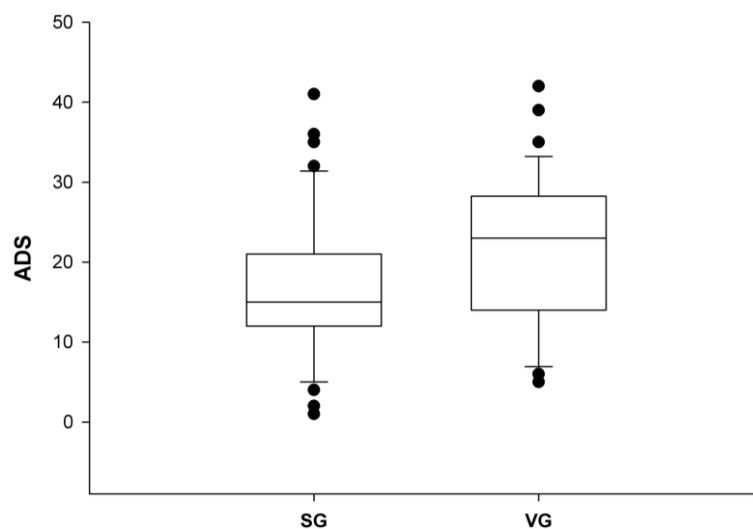


Abbildung 5: Boxplotdiagramm zur Darstellung des Medians sowie der 25%- und 75%-Quantile der Allgemeinen Depressionsskala (ADS). Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG).

3.1.1.3 Krankheitsverarbeitung

Signifikante Gruppenunterschiede der Krankheitsverarbeitung bei BL zeigen sich im Bereich „Bagatellisierung und Wunschdenken“ ($p=0.003$) und „depressive Krankheitsverarbeitung“ ($p=0.03$): von diesen Bereichen macht die VG stärkeren Gebrauch als die SG. Vom Bereich „Ablenkung und Selbstaufbau“ hingegen macht die SG signifikant ($p=0.05$) stärkeren Gebrauch.

3.1.1.4 Lebensqualität

Der FAMS-Fragebogen erfragt die Lebensqualität der Probanden bezogen auf unterschiedliche Bereiche des Lebens. In unserer Studie wurden die Bereiche Mobilität, Symptome, Denkmüdigkeit, Verhältnis zu Freunden und Familie und zusätzliche Faktoren erhoben. Bei BL ist auffällig, dass in nahezu allen Bereichen die SG eine statistisch signifikant bessere Lebensqualität angibt. Nur im Bereich der Lebensqualität bezogen auf Krankheitssymptome liegt kein Gruppenunterschied vor.

3.1.2 Klinische Parameter

3.1.2.1 Grad der Behinderung (EDSS)

Bezüglich des EDSS-Mittelwerts (MW) unterscheiden die Gruppen sich nicht voneinander, der EDSS liegt in den Gruppen bei 1.38 ± 0.49 Punkten (SG) bzw. 1.39 ± 0.49 Punkten (SG). Teilt man die erhobenen EDSS Werte in zwei Kategorien: minimale Behinderung (EDSS ≤ 1.5) und mäßige Behinderung (EDSS $>1.5 \leq 3.5$), so findet man in der VG einen leicht höheren Anteil an Personen mit mäßiger Behinderung. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied liegt nicht vor. Folgende Tabelle 4 bietet einen Überblick über die EDSS Verteilung in beiden Gruppen.

Tabelle 4: Expanded Disability Status Scale (EDSS): Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD). Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung Gesamtkollektiv (GK), nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Darstellung des Prozentualen Anteils der Probanden mit minimaler Behinderung (EDSS $\leq 1,5$) und mit mäßiger Behinderung (EDSS $>1,5 \leq 3,5$). Probandenanzahl (N).

	N	EDSS (MW \pm SD)	Minimale Behinderung	Mäßige Behinderung
GK	83	1.39 ± 0.49	61.45%	38.55%
SG	45	1.38 ± 0.49	62.22%	37.78%
VG	38	1.39 ± 0.50	60.53%	39.47%

3.1.2.2 Erkrankungsdauer

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer des Gesamtkollektivs beträgt bei BL 29.73 (SD 56.64) Monate (entspricht 2.4 Jahren). In der SG liegt die Dauer im Schnitt bei 17.00 (SD 32.18) Monaten, also 1.4 Jahren. In der VG hingegen ist die Erkrankungsdauer signifikant länger, mit 43.84 (SD 72.95) Monaten, also 3.7 Jahren. Hier liegt also ein signifikanter ($p=0.03$) Gruppenunterschied vor (Tabelle 5).

3.1.2.3 Schübe

Bei BL hat die VG im Schnitt 1.08 Schübe mehr als die SG. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Genaue Angaben zur Schubrate sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

3.1.2.4 Neurologischer und funktioneller Status

Im Bereich des neurologischen und funktionellen Status zeigte sich eine homogene Verteilung in beiden Gruppen (Tabelle 5). Es liegen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede vor.

Tabelle 5: Darstellung Multipler Sklerose (MS)- spezifischer klinischer Parameter zum Zeitpunkt der Baseline (BL). Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichungen (MW±SD). Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG) und Gesamtkollektiv (GK). Erkrankungsdauer (Dauer MS) in Monaten, Anzahl der Schübe vor Beginn der Studie, neurologischer Status (NS), funktioneller Status (FS).

	Dauer MS	Anzahl Schübe	FS	NS
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
GK	29.73 ± 56.64	2.67 ± 3.39	2.49 ± 2.40	1.54 ± 1.60
SG	17.00 ± 32.18	2.18 ± 1.77	2.49 ± 2.50	1.69 ± 1.68
VG	43.84 ± 72.95	3.26 ± 4.60	2.50 ± 2.31	1.36 ± 1.51

3.1.2.5 Body Mass Index (BMI)

Der BMI Wert des Gesamtkollektivs liegt bei 25.92 (SD 5.34) kg/m^2 . Auffällig ist, dass er sich somit leicht oberhalb der Grenze für ein als „normal“ angesehenes Körpergewicht befindet (BMI-Grenzen für Normalgewicht: 19 bis 24.9 kg/m^2 ; BMI-Grenzen für leichtes Übergewicht: 25 bis 30 kg/m^2 ; BMI-Grenzen für schweres Übergewicht: 30 bis 35 kg/m^2) (World Health Organisation 2000). Bei Betrachtung der Mittelwerte stellt sich ein Gruppenunterschied von 2.01 kg/m^2 heraus. Aus statistischer Sicht liegt hier ein Trend vor ($p=0.076$). Die SG liegt mit einem Mittelwert von 24.97 (SD 4.98) kg/m^2 knapp im normalgewichtigen Bereich. Die VG hingegen liegt mit einem BMI von 27.05 (SD 5.59) kg/m^2 im Bereich leichten Übergewichtes. Zur Übersicht werden in Abbildung 6 die Mediane der einzelnen Gruppen miteinander verglichen.

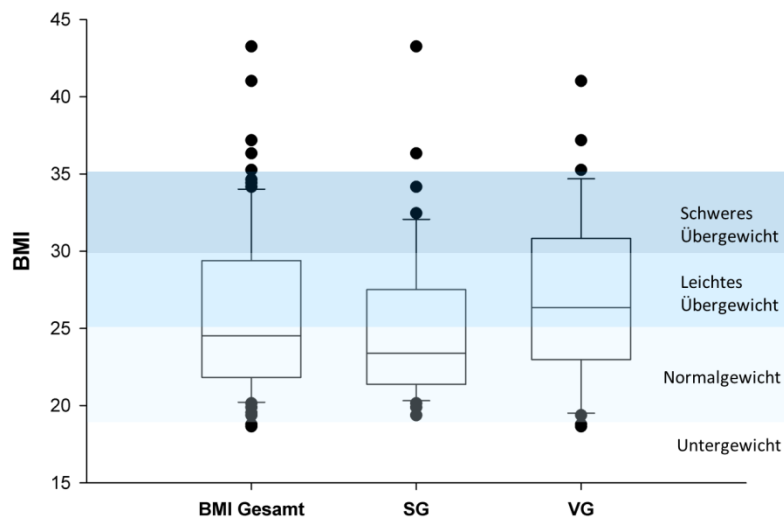


Abbildung 6: Boxplotdiagramm zur Darstellung des Body Mass Index (BMI)-Medians, sowie der 25%- und 75%-Quantile. Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG), sowie Gesamtkollektiv (BMI Gesamt). Unterschiedliche Blautöne stehen für die Gewichtsklassifikation des jeweiligen BMI Bereiches (World Health Organisation 2000).

3.1.3 Bildung und sportliche Aktivität

3.1.3.1 Bildungsniveau

In Bezug auf den Bildungsgrad liegen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor. Deskriptiv ist, wie aus Tabelle 6 zu entnehmen, der Anteil der Gymnasial- und Hochschulbildung in der SG etwas höher.

Tabelle 6: Darstellung des Bildungsgrades. Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG) sowie Gesamtkollektivs (GK). Dargestellt ist die absolute Häufigkeit (n), gefolgt von der relativen Häufigkeit in Prozent (%) in Klammern.

	Hauptschule n (%)	Realschule n (%)	Gymnasium n (%)	Hochschule n (%)
GK	22 (26.51%)	32 (38.55%)	12 (14.46%)	17 (20.48%)
SG	11 (24.44%)	17 (37.78%)	7 (15.56%)	10 (22.22%)
VG	11 (28.95%)	15 (39.47%)	5 (13.16%)	7 (18.42%)

3.1.3.2 Sportliche Aktivität

Die sportliche Aktivität beider Gruppen, angegeben in Einheiten pro Woche ist nachfolgender Abbildung 7 zu entnehmen. Im Gesamtkollektiv, wie auch in den beiden Untergruppen dominiert der Anteil (mit ca. 43%) derer, die manchmal, also mit einer Frequenz von weniger als 1x pro Woche Sport betreiben. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied liegt nicht vor. Dennoch ist die Beobachtung interessant, dass sich im Bereich der „häufigen sportlichen Aktivität“, also Sport mit einer Frequenz von mehr als einmal pro Woche ein großer Unterschied zwischen den Gruppen zeigt. Zu dieser Kategorie zählten sich 20% der SG, bei der VG hingegen waren es nur 10.5 %.

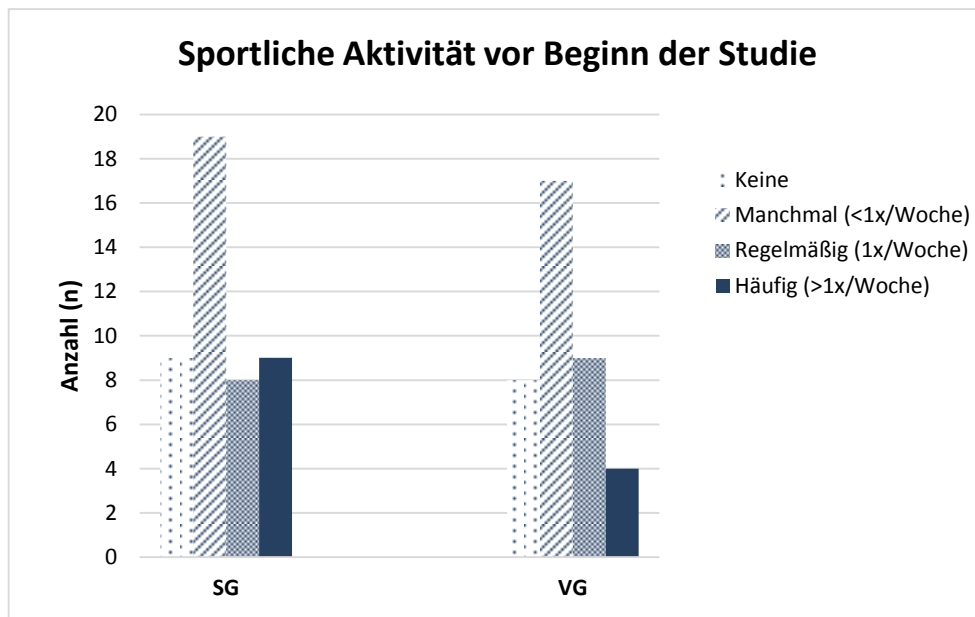


Abbildung 7: Balkendiagramm zum Vergleich der sportlichen Aktivität in Einheiten pro Woche (farblich kodiert) vor Beginn der Studie. Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG).

3.2 Isolierte Analyse des ersten Beobachtungszeitraums (M3)

In der longitudinalen Analyse der Studienergebnisse wird der erste Beobachtungszeitraum M3 gesondert betrachtet. Es handelt sich hier um den zentralen Beobachtungszeitraum der Studie. Entscheidend für die Herausarbeitung des Sporteffekts ist die Zeit*Gruppen-Interaktion. Also der Vergleich der Verlaufsdifferenzen von SG und VG, die in diesem Zeitraum als Kontrollgruppe zu sehen ist. In den nachfolgenden Grafiken werden signifikante und marginal signifikante Verläufe mit einem Stern gekennzeichnet. Ist die Zeit*Gruppen-Interaktion signifikant bzw. marginal signifikant, so ist der Bereich zwischen den Gruppen grau hinterlegt.

3.2.1 Behaviorale Parameter

3.2.1.1 Fatigue

Im ersten Beobachtungszeitraum (M3) nimmt die SG am eTraining teil. Hier zeigt sich eine hoch signifikante ($p=0.001$) Abnahme des **FSMC-Gesamt-Scores** (Abbildung 8) um 5.99 (SD 9.7) Punkte. Bei einer Effektstärke (ES) von -0.62 liegt hier ein starker Effekt vor.

Auch in der VG fällt in diesem Zeitraum der Score um 2.57 (SD 9.74) Punkte ab, die Effektstärke ist hier jedoch deutlich geringer (ES -0.26).

In der **Zeit*Gruppen-Interaktion** konnte sich die Verlaufsdifferenz der Gesamtfatigue nicht als statistisch signifikant durchsetzen ($p=0.14$).

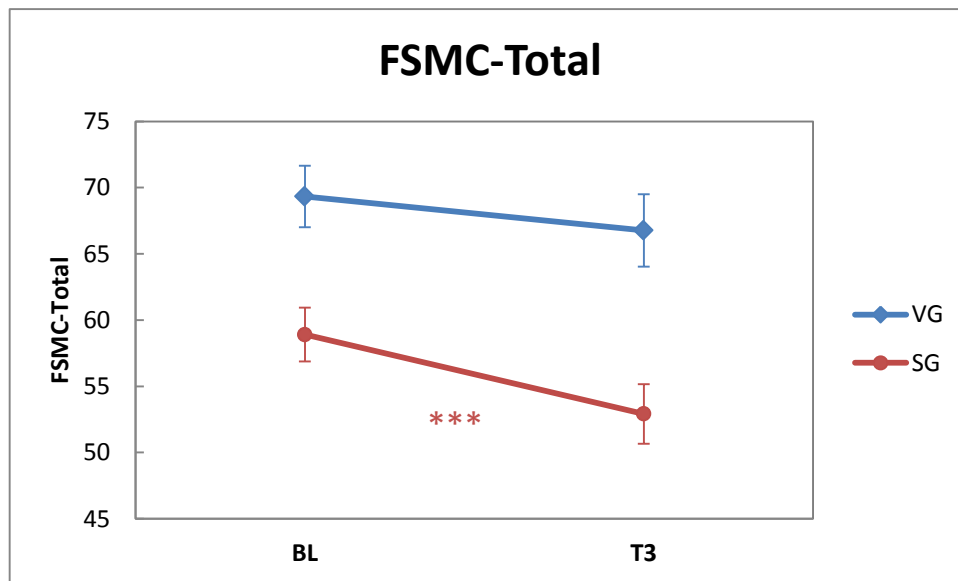


Abbildung 8: Entwicklung der Gesamtfatigue (FSMC-Total) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. *** $p=0.001$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

Der Gesamt Score des FSMC setzt sich additiv aus den Subscores Kognition und Motorik zusammen. Im Bereich der **Motorik** (Abbildung 9) kam es in der SG zu einer hoch signifikante ($p < 0.01$) Verbesserung um -3.49 (SD 5.20) Punkte. Die Effektstärke liegt bei -0.67 und ist damit der größte Effekt der im Rahmen dieser Studie gemessen wurde.

Im Bereich der **Zeit*Gruppen-Interaktion** zeigt sich in diesem Zeitraum ein Trend bezüglich der Verlaufsunterschiede ($p = 0.09$) von 2.11 (SD 10.43) Punkten mit einer ES von -0.20.

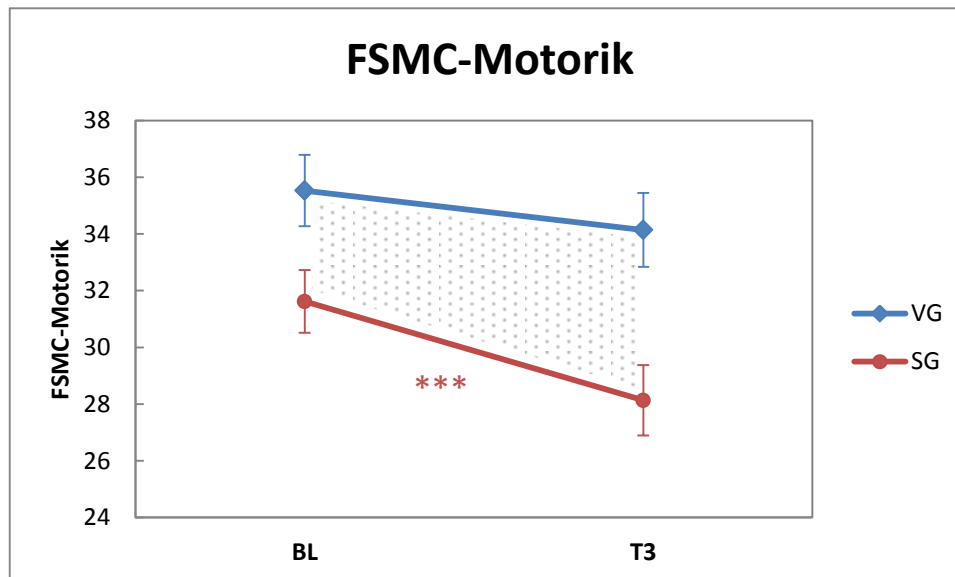


Abbildung 9: Entwicklung der motorischen Fatigue (FSMC-Motorik) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. *** $p < 0.001$. Die grau gepunktete Fläche verdeutlicht den statistischen Trend ($p = 0.09$) in der Zeit*Gruppen-Interaktion. Statistisches Modell: Linear mixed model.

Betrachtet man die Entwicklung der **kognitiven Fatigue** (Abbildung 10) so fällt zunächst auf, dass die Effekte in der SG deutlich kleiner sind (ES -0.46) als im Bereich der motorischen Fatigue. Auch hier zeigt sich im ersten Beobachtungszeitraum eine signifikante ($p=0.008$) Verbesserung der kognitiven Komponente in der SG. In der VG zeigte sich eine minimale, statistisch nicht signifikante Verbesserung.

In der **Zeit*Gruppen-Interaktion** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

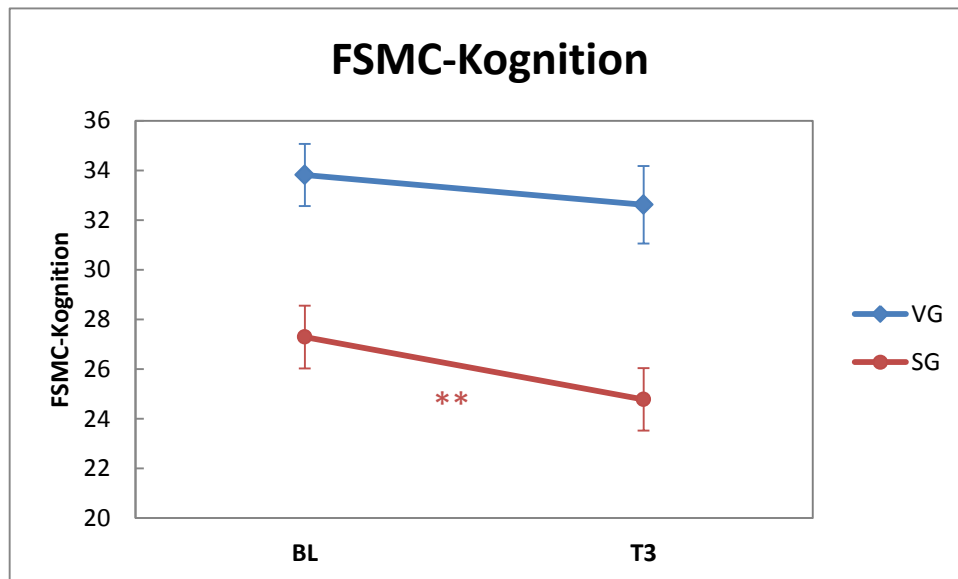


Abbildung 10: Entwicklung der kognitiven Fatigue (FSMC Kog.-Score) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Multizentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.008$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.2.1.2 Depressivität

Im Bereich der Depressivität zeigt sich in der SG zu eine signifikante ($p=0.006$) Abnahme des ADS-Wertes um 3.71 (SD 7.82) Punkte. Die ES liegt bei -0.47. In der VG zeigt sich lediglich eine geringfügige, statistisch nicht signifikante Abnahme des Scores.

In der **Zeit*Gruppen-Interaktion** liegt ein Trend ($p=0.099$) zur stärkeren Abnahme der Depressivität in der SG vor (Abbildung 11).

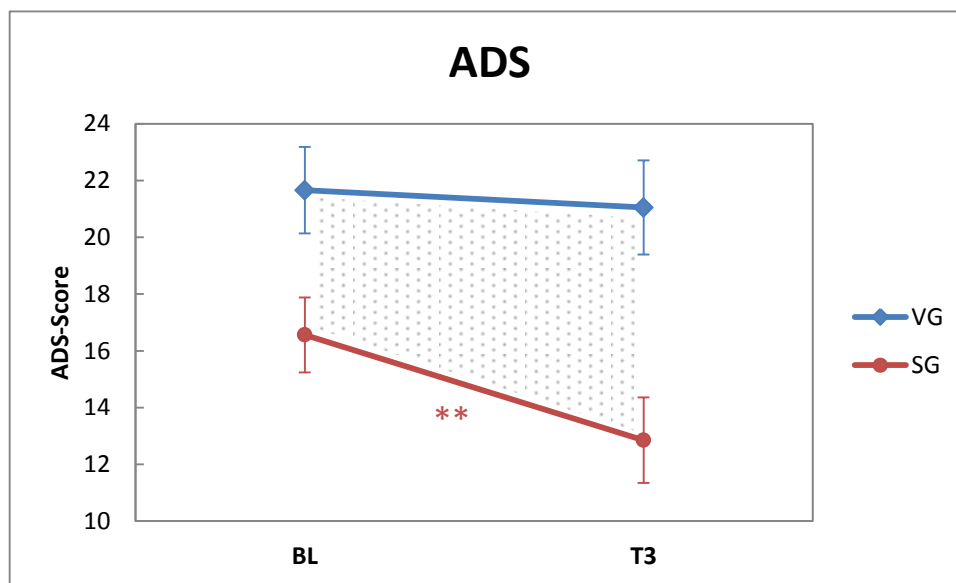


Abbildung 11: Entwicklung der Depressivität (ADS-Score) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Multi-zentrische „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.006$. Die grau gepunktete Fläche verdeutlicht den statistischen Trend ($p=0.09$) in der Zeit*Gruppen-Interaktion. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.2.1.3 Lebensqualität

Im Gesamtscore (Abbildung 12) zeigt sich eine signifikante ($p=0.008$) Verbesserung der Lebensqualität in der SG. Der Score verbessert sich bei mittlerer ES (ES -0.47) um 7.21 (SD 15.32) Punkte. In der VG bleibt die Lebensqualität in diesem Zeitraum konstant auf einem Niveau.

In der **Zeit*Gruppen-Interaktion** liegt in der SG eine signifikant ($p=0.048$) stärkere Verbesserung der Lebensqualität vor. Hierbei bleibt der Effekt jedoch gering (ES -0.24).

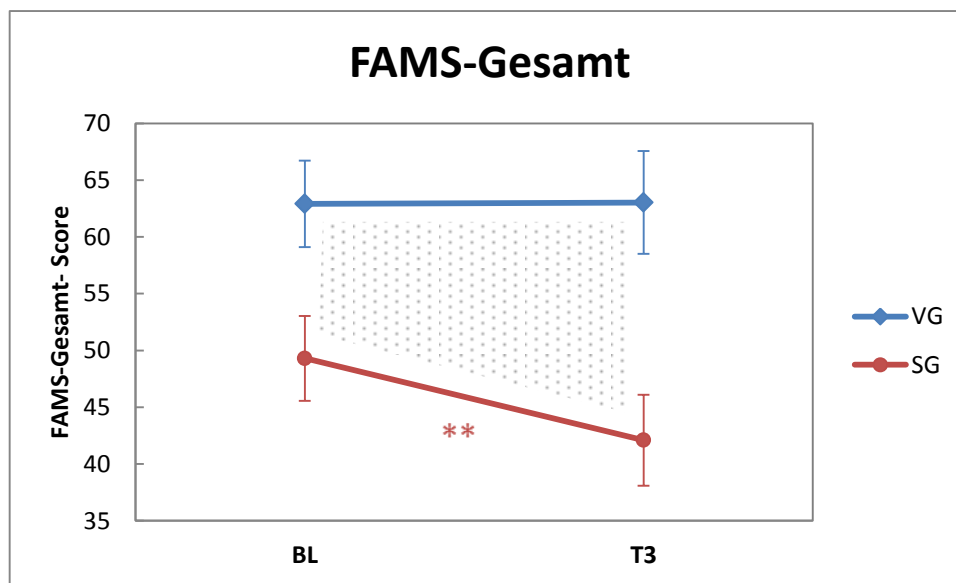


Abbildung 12: Entwicklung der Gesamt-Lebensqualität (FAMS Gesamt) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Niedrigere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.008$. Die grau gepunktete Fläche verdeutlicht die signifikant ($p=0.048$) größere Verbesserung der Lebensqualität in der SG. Statistisches Modell: Linear mixed model.

Betrachtet man die einzelnen Subscores, so liegt die markanteste und signifikanteste Entwicklung im Bereich der Krankheitssymptome. Hierbei handelt es sich um die einzige Kategorie des FAMS in der kein signifikanter Baselineunterschied vorliegt.

In der SG ist eine signifikante ($p=0.01$) Abnahme der Werte um 1.92 (SD 4.31) Punkte bei einer mittleren ES von -0.45 zu beobachten. In der VG kommt es hingegen zu einer statistisch nicht signifikanten Verschlechterung der Krankheitssymptome.

In der **Zeit*Gruppen-Interaktion** liegt hier eine signifikant ($p=0.003$) divergente Entwicklung vor.

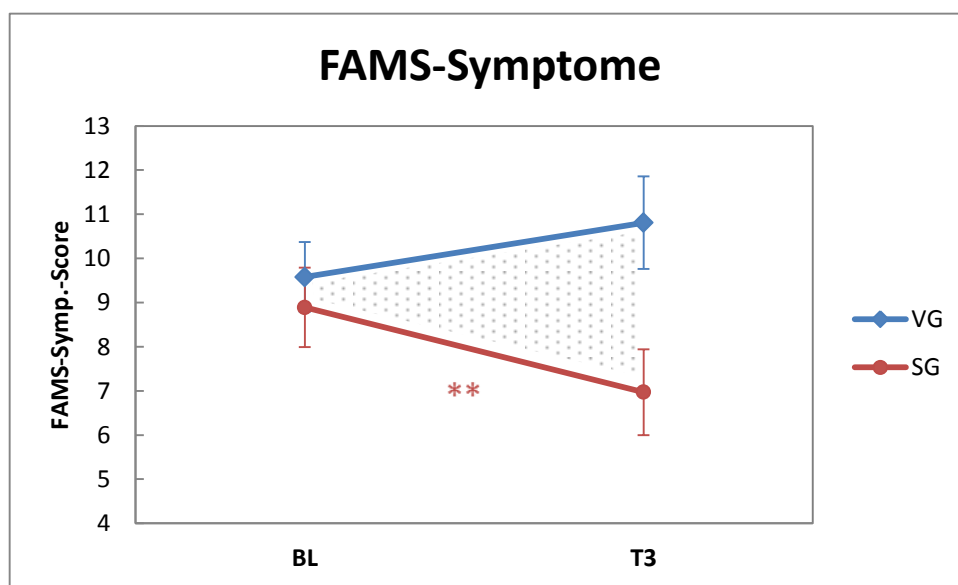


Abbildung 13: Entwicklung der Lebensqualität (FAMS) bezogen auf Krankheitssymptome (FAMS Symp.-Score) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Niedrigere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.01$. Die grau gepunktete Fläche verdeutlicht die signifikant ($p=0.003$) divergente Entwicklung beider Gruppen. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.2.1.4 Krankheitsverarbeitung (FKV)

Von der „religiösen und sinnsuchenden“ ($p=0.025$) und auch von der „depressiven“ ($p=0.017$) Krankheitsverarbeitung machte die SG nach 3 Monaten Sport signifikant weniger Gebrauch.

In der **Zeit*Gruppen-Interaktion** zeigte sich im Bereich „religiöser und sinnsuchender“ Krankheitsverarbeitung eine signifikant ($p=0.007$) divergente Entwicklung.

3.2.1.5 Selbst erlebte Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA)

In sämtlichen Bereichen selbst erlebter Aufmerksamkeitsdefizite sind in signifikante Verbesserungen in der SG zu beobachten. Folgende Tabelle 7 liefert einen Überblick.

Tabelle 7: Veränderung der selbst erlebten Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA) in der Sofortgruppe (SG) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Dargestellt ist die mittlere Verbesserung \pm Standardabweichung (SD), im jeweiligen Bereich. Dargestellt sind Prozentränge (PR). Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen (FEDA-AVPR), Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten (FEDA-EVPR), Antriebsminderung (FEDA-AMPR). Effektstärke (ES). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schub-förmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom

	Verbesserung in Punkten \pm SD	ES	p-Wert
FEDA-AVPR	7.29 \pm 15.43	0.47	0.007
FEDA-EVPR	3.23 \pm 7.17	0.45	0.010
FEDA-AMPR	9.67 \pm 19.62	0.49	0.005

Der positive Effekt wird in der SG im Bereich Antriebsminderung am deutlichsten (Abbildung 14). In der VG sind an dieser Stelle keine signifikanten Veränderungen zu beobachten. In der **Zeit*Gruppen-Interaktion** setzt sich die Verbesserung im Bereich Antriebsminderung als schwacher Trend durch ($p=0.10$).

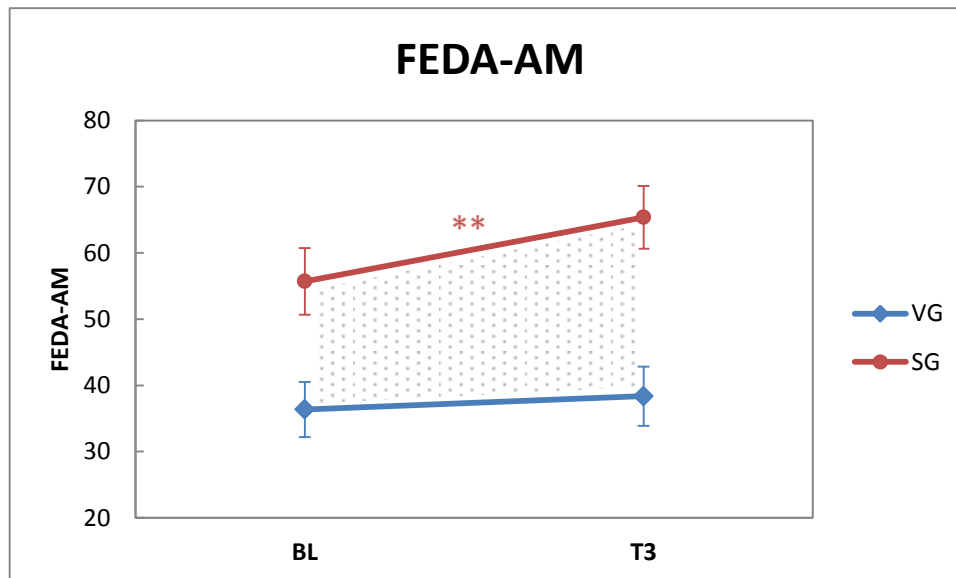


Abbildung 14: Entwicklung selbst erlebter Defizite der Aufmerksamkeit im Bereich Antriebsminderung (FEDA-AM) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.005$. Die grau gepunktete Fläche verdeutlicht den statistischen Trend ($p=0.1$) zur stärkeren Verbesserung der Antriebsminderung in der SG. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.2.1.6 Tagesschläfrigkeit

Die Ausgangswerte der Tagesschläfrigkeit (ESS) liegen im Mittel bei 7.91 (SD 3.69) Punkten in der SG und 8.92 (SD 4.68) Punkten in der VG. Damit sind beide Gruppen „als schläfrig anzusehen, bleiben jedoch unterhalb des Cut-Off Wertes für pathologische Schläfrigkeit (11 Punkte). Im Bereich der Tagesschläfrigkeit zeigte sich eine marginal signifikante ($p=0.059$) Verbesserung in der SG bei kleiner ES von -0.33. Im Gruppenvergleich kann sich diese Verbesserung statistisch nicht durchsetzen.

3.2.2 Kognitive Parameter (BICAMS-Batterie)

Es können keine signifikanten Veränderungen der **verbalen Lern- und Merkfähigkeit (VLMT)** beobachtet werden.

Die **visuelle Lernleistung (BVMT)** gemessen an der altersnormierten Perzentile des Leistungsscores bessert sich sowohl in der SG ($p=0.01$) als auch in der VG ($p=0.002$). Eine signifikante Zeit*Gruppeninteraktion liegt nicht vor (Abbildung 15).

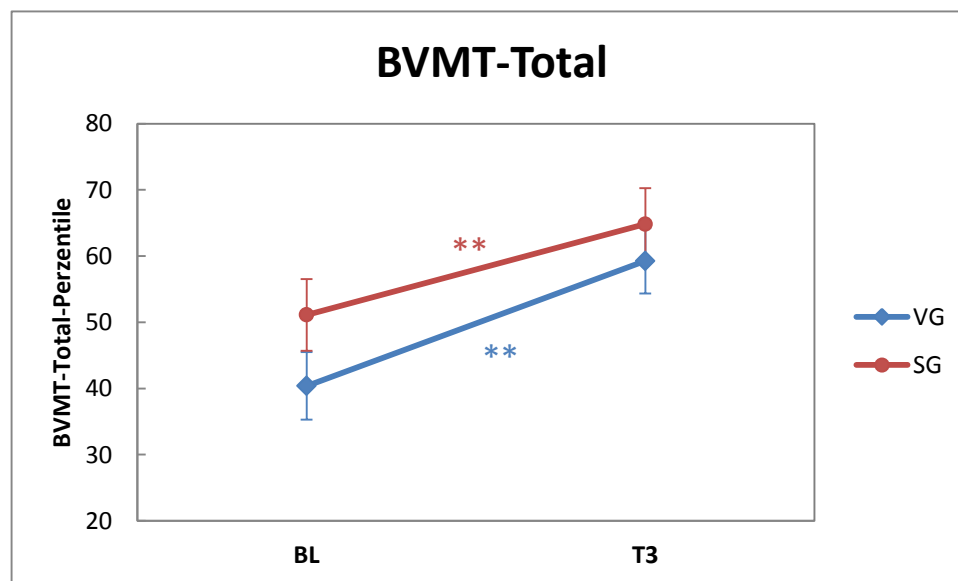


Abbildung 15: Entwicklung der visuellen Lernleistung erhoben durch den Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). Angegeben ist die altersnormierte Perzentile des Leistungsscores (BVMT-Total-Perzentile). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p \leq 0.01$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

In der SG zeigte sich ein statistischer Trend ($p=0.058$) zur Verbesserung des **Arbeitsgedächtnisses (SDMT)**. Die ES ist gering (0.32). In der VG ist an dieser Stelle keine signifikante Verbesserung zu beobachten. Keine signifikante Zeit*Gruppen-Interaktion (Abbildung 16).

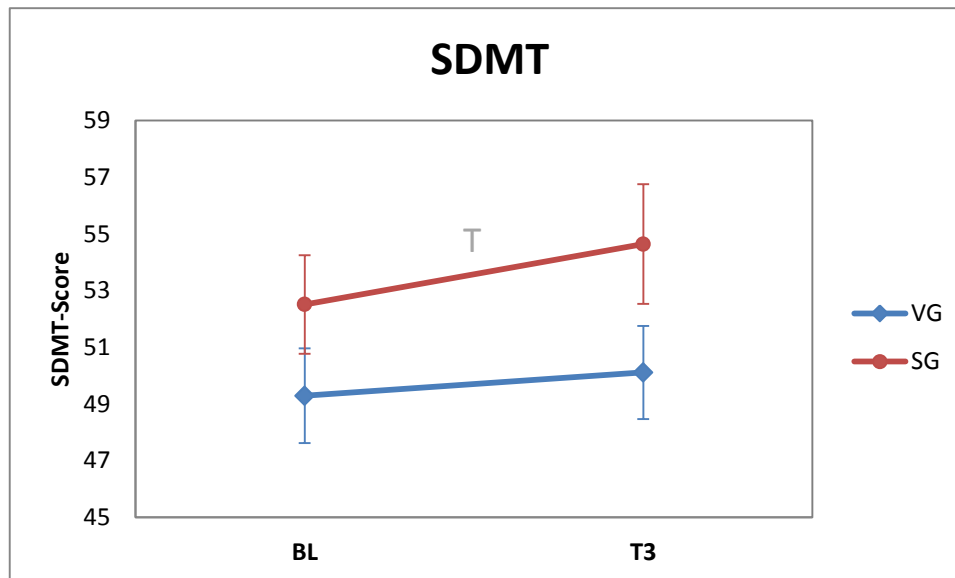


Abbildung 16: Entwicklung des Arbeitgedächtnisses erhoben durch den Symbol Digit Modalities Test (SDMT) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. T entspricht einem statistischen Trend ($p=0.058$). Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.2.3 Motorische Parameter

Die gemessene Gehstrecke beim **TMWT** verbessert sich in der SG signifikant ($p=0.009$) von 156.6 ± 39.2 m auf 170.3 ± 34.4 m (Abbildung 17). Mit einer ES von 0.46 liegt ein deutlicher Effekt vor. In der VG zeigt sich keine signifikante Veränderung. Keine Signifikanz in der Zeit*Gruppen-Interaktion.

Es konnten keine signifikanten Veränderungen im Bereich des **TUGT** beobachtet werden.

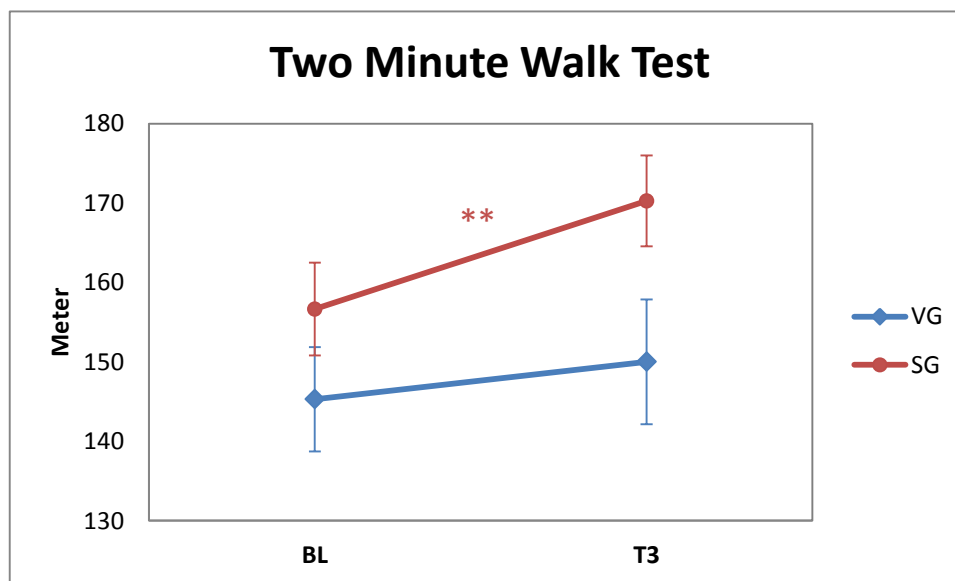


Abbildung 17: Entwicklung der Zwei Minuten Gehstrecke (Two Minute Walk Test) im ersten Beobachtungszeitraum (M3). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up nach drei Monaten (T3). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.009$. Linear mixed model.

3.3 Longitudinalanalyse des gesamten Beobachtungszeitraums

Im Folgenden handelt es sich um eine jeweils gruppeninterne Verlaufsbeobachtung. Signifikanzen werden lediglich innerhalb der Gruppen ermittelt. Ein Vergleich zwischen SG und VG ist hier nicht vorgesehen. Zur besseren Veranschaulichung wird in den Abbildungen der Gesamtverlauf beider Gruppen dargestellt. Auf Besonderheiten der Verläufe und statistische Signifikanzen wird im Text eingegangen.

3.3.1 Sportliche Aktivität im Interventionszeitraum

Folgende Abbildung 18 zeigt die im Durchschnitt ausgeübten Trainingseinheiten der Gruppen im jeweiligen Interventionszeitraum. Deutlich wird, dass die Trainingshäufigkeiten in den ersten drei Interventionsmonaten in beiden Gruppen vergleichbar sind, dass jedoch in der VG in der zweiten Interventionsphase die Trainingshäufigkeit abnimmt. In beiden Gruppen treten bezüglich der Trainingshäufigkeiten deutliche „Ausreißer“ auf. Diese sind in der folgenden Abbildung 18, die den Median der Trainingseinheiten darstellt, deutlich ersichtlich.

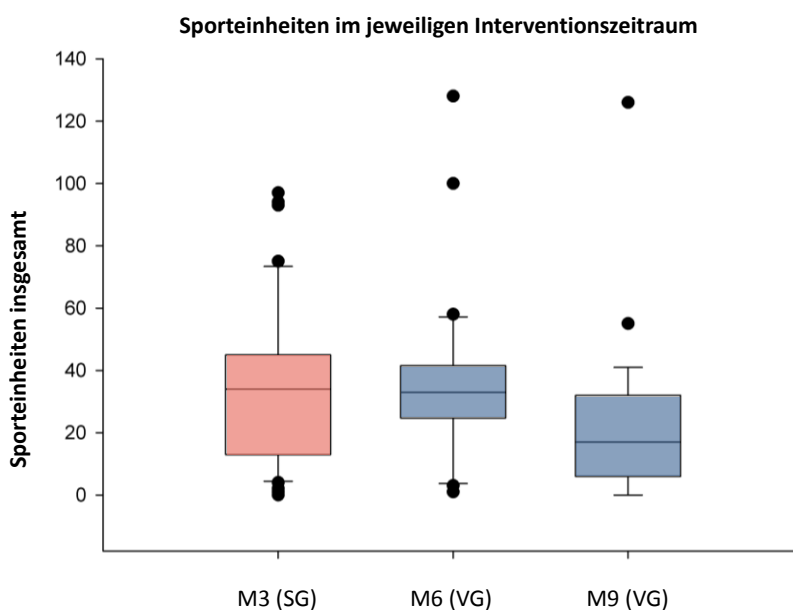


Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung der Sporeinheiten insgesamt innerhalb der Interventionszeiträume (je 3 Monate): Erster Beobachtungszeitraum (M3) Sofortgruppe (SG) in rot; Zweiter Beobachtungszeitraum (M6) Verzögerte Gruppe (VG) in blau; Dritter Beobachtungszeitraum (M9) Verzögerte Gruppe (VG) in blau. Median mit 25%-und 75%-Quantilen. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.

3.3.2 Schübe im Studienverlauf

Im Folgenden wird die Anzahl der Schübe im Studienverlauf dargestellt. Aus der nachfolgenden Abbildung 19 wird ersichtlich, dass Unterschiede in der Schubanzahl beider Gruppen insbesondere in den Zeiträumen M6 und M9 vorliegen.

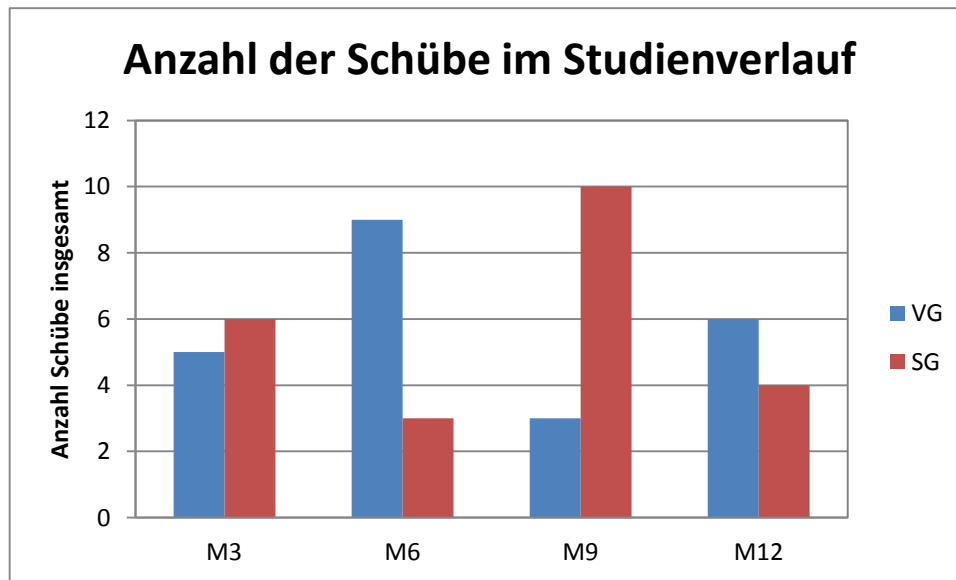


Abbildung 19: Balkendiagramm zur Darstellung der Gesamtanzahl der Krankheitsschübe von Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG) in den einzelnen Beobachtungszeiträumen (M3-12). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.

3.3.3 Behaviorale Parameter

3.3.3.1 Fatigue (FSMC)

Folgende Abbildung 20 gibt eine Übersicht über den Verlauf des FSMC Gesamtwertes in beiden Gruppen.

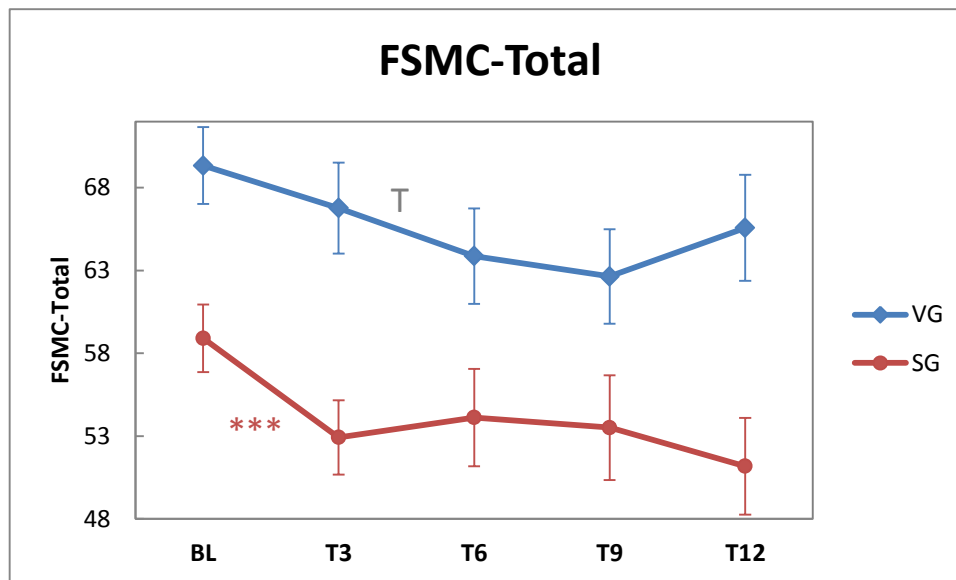


Abbildung 20: Verlauf der Gesamtfatigue (FSMC-Total) über 12 Monate. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. *** $p=0.001$. T entspricht einem statistischen Trend ($p=0.1$). Statistisches Modell: Linear mixed model.

In der SG kommt es nach der initial signifikanten Abnahme des FSMC Gesamtwertes zu keiner weiteren signifikanten Entwicklung. Zu beobachten ist hier, dass sich der FSMC Gesamtscore auf einem niedrigeren Niveau stabilisiert. **Zentral bezüglich der Langzeitwirkung des eTrainings ist die Beobachtung, dass die Gesamtfatigue zum Zeitpunkt T12 signifikant ($p=0.007$) geringer ist als bei BL.**

Auch bei der einzelnen Betrachtung motorischer ($p=0.01$) (Abbildung 21) und kognitiver ($p=0.03$) Fatigue (Abbildung 22) zeigen sich **statistisch signifikante Langzeitverbesserungen.**

In der VG zeigt sich im Bereich des Fatigue Gesamtscores nach drei Monaten eTraining ein statistischer Trend zu reduzierter Fatigue ($p=0.1$). Darüber hinaus wurden keine weiteren statistisch signifikanten Entwicklungen beobachtet. Interessant ist die in beiden Gruppen beobachtete (statistisch nicht signifikante) erneute Verschlechterung der Fatigue in den ersten drei Monaten nach Beendigung des eTrainings.

Betrachtet man gesondert die motorische Fatigue (Abbildung 21) ist neben der bereits beschriebenen signifikanten Verbesserung in der SG im ersten Beobachtungszeitraum eine ebenfalls signifikante ($p=0.03$) Verbesserung in der VG nach drei Monaten Sport zu beobachten (im Beobachtungszeitraum M6). Die ES liegt mit -0.40 jedoch deutlich unterhalb der ES in der SG. Im Gruppenvergleich liegt in diesem Zeitraum eine signifikant ($p=0.02$) divergente Entwicklung der motorischen Fatigue vor, die jedoch aufgrund des Studiendesigns an dieser Stelle rein deskriptiv zu werten ist. Interessant ist, dass nach weiteren drei Monaten Sport keine weitere signifikante Verbesserung der motorischen Fatigue in der VG zu beobachten ist.

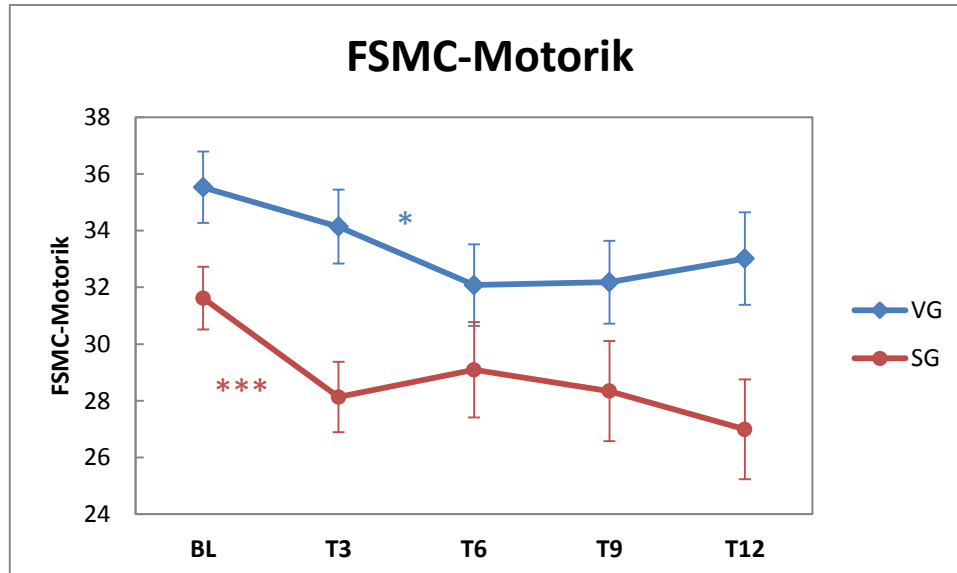


Abbildung 21: Verlauf der motorischen Fatigue (FSMC Mot.-Score) über 12 Monate. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. *** $p < 0.001$; * $p = 0.03$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

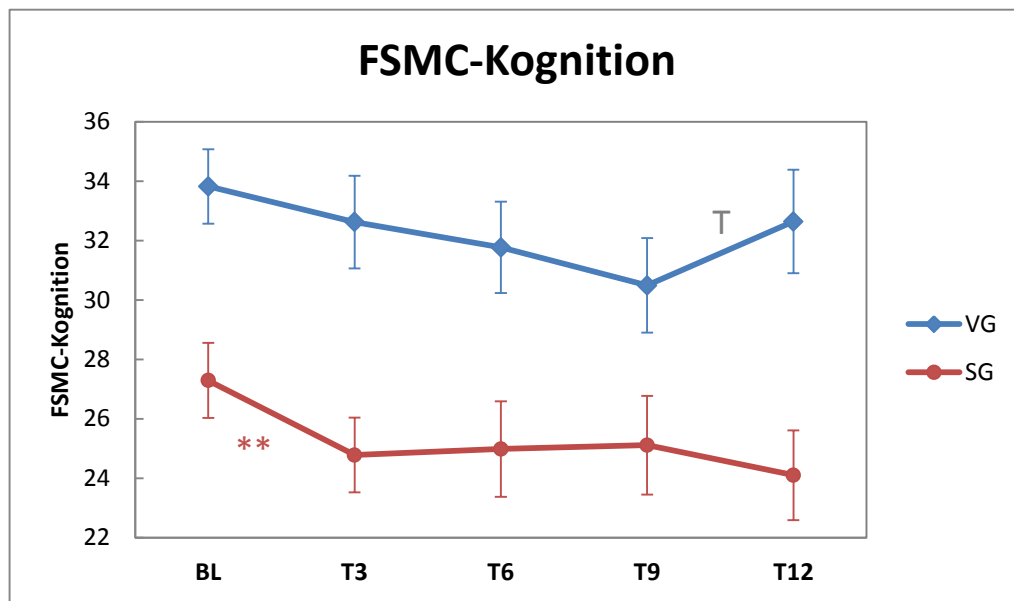


Abbildung 22 Entwicklung der kognitiven Fatigue (FSMC-Kognition) über 12 Monate. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.008$. T entspricht einem statistischen Trend ($p=0.07$). Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.3.3.2 Depressivität (ADS)

Folgende Abbildung 23 liefert einen Überblick über die Entwicklung der Depressivität im gesamten Studienzeitraum.

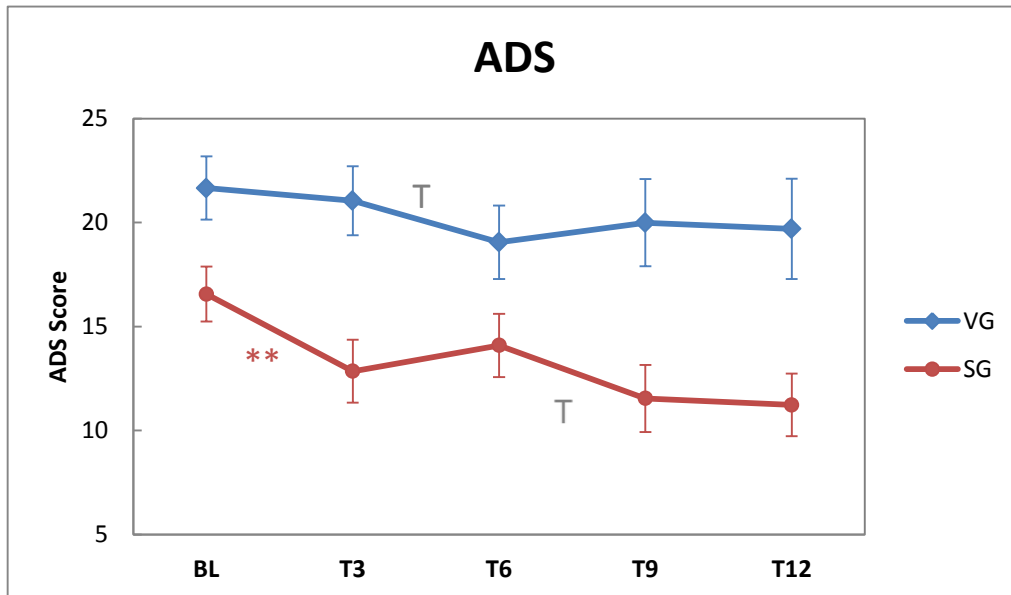


Abbildung 23: Zeitliche Veränderung der Depressivität (ADS Score) über 12 Monate. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p \leq 0.006$. T entspricht einem statistischen Trend ($p \leq 0.1$). Statistisches Modell: Linear mixed model.

In der SG kommt es nach der bereits beschriebenen signifikanten Verbesserung der Depressivität nach Beendigung des eTrainings zu einer erneuten leichten Verschlechterung, die jedoch statistisch nicht signifikant ist. Im weiteren Verlauf scheint sich der ADS Wert erneut zu stabilisieren. Es kommt zu keinen weiteren statistisch signifikanten Entwicklungen.

In der VG sind im gesamten Studienablauf keine signifikanten Entwicklungen aufgetreten. Deskriptiv interessant ist die Verbesserung der Depressivität nach drei Monaten Sport. Nach weiteren sechs Monaten Sport hat die Depressivität ihr Ausgangsniveau nahezu wieder erreicht.

3.3.3.3 Lebensqualität (FAMS)

Folgende Abbildung 24 gibt einen Überblick über die zeitliche Veränderung des FAMS Gesamtscores.

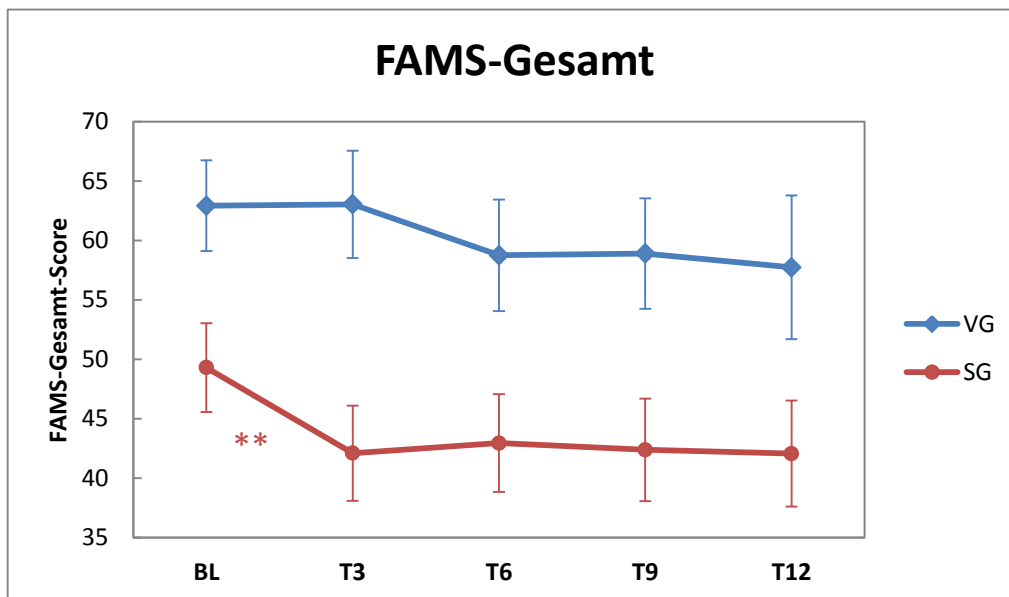


Abbildung 24: Zeitliche Veränderung der Lebensqualität gesamt (FAMS-Gesamt). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. * $p=0.008$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

Bis auf die bereits beschriebene signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der SG im ersten Beobachtungszeitraum ergaben sich keine weiteren signifikanten Veränderungen. In der SG kommt es zu einer eindeutigen Stabilisierung der Lebensqualität auf höherem Niveau (entspricht einem niedrigeren Wert). In der VG ist die einzige relevante Veränderung der Lebensqualität in M6 also nach den ersten drei Monaten Sport zu beobachten. Es handelt sich mit einer ES von -0.28 um einen kleinen Effekt, der sich statistisch nicht durchsetzen kann ($p=0.12$).

Betrachtet man isoliert die Entwicklung der Lebensqualität bezogen auf die Krankheitssymptome von MS (Subscore des FAMS Gesamtscores) so ist zum einen die bereits beschriebene signifikant divergente Entwicklung zwischen beiden Gruppen im ersten Beobachtungszeitraum hervorzuheben. In der VG ist nun in M6, also in der ersten Interven-

tionsphase eine marginal signifikante ($p=0.063$) Verbesserung einer ES von -0.34 zu beobachten. Zur Veranschaulichung des Verlaufs der Lebensqualität bezogen auf die Krankheitssymptome dient die nachfolgende Abbildung 25.

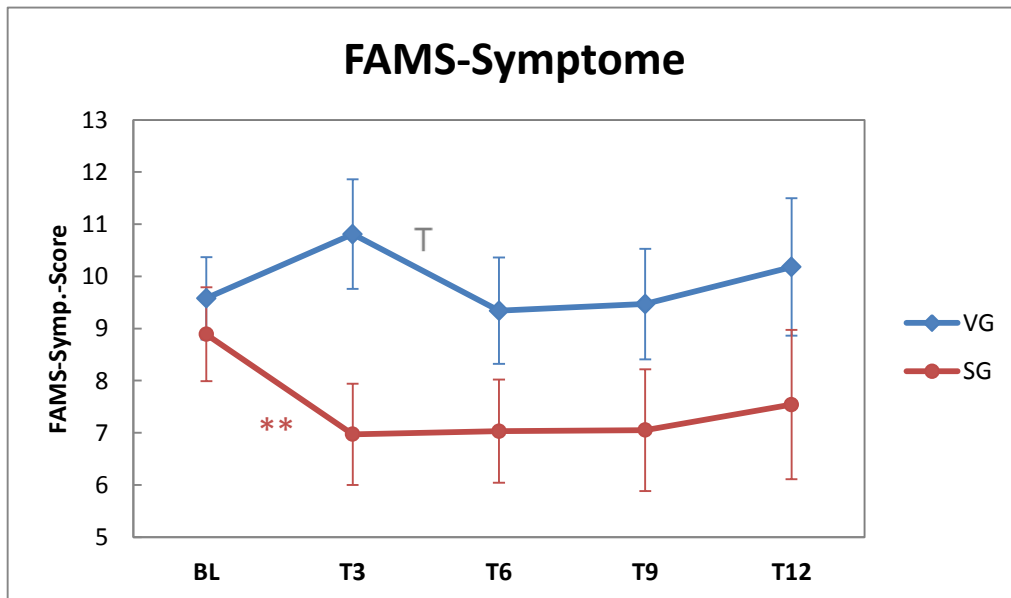


Abbildung 25: Zeitliche Veränderung der Lebensqualität (FAMS) bezogen auf die Krankheitssymptome (Symp.). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.01$. T entspricht einem statistischen Trend $p=0.06$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.3.3.4 Tagesschläfrigkeit (ESS)

Im weiteren Verlauf der Studie ergeben sich für den Verlauf der Tagesschläfrigkeit keine signifikanten Veränderungen.

3.3.3.5 Krankheitsverarbeitung (FKV)

In der weiteren longitudinalen Beobachtung der Gruppen stellten sich keine signifikanten Veränderungen der Krankheitsverarbeitung heraus.

3.3.3.6 Selbsterlebte Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA)

Im Bereich erlebter Defizite der Aufmerksamkeit wird die Entwicklung der jeweiligen Prozentränge der Gruppen betrachtet. Die SG stabilisiert sich nach der Interventionsphasen in allen drei Bereichen auf einem höheren Niveau (Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 28). Es kommt zu keinen weiteren statistisch signifikanten Änderungen. In der VG sind die Verläufe heterogener. Im Bereich „Antriebsminderung“ gibt die VG nach drei Monaten Sport eine statistisch signifikante ($p=0.021$) Besserung mittlerer Effektstärke (ES 0.43) an (Abbildung 26). Hier liegt eine statistisch signifikante ($p=0.01$) divergente Entwicklung der beiden Gruppen vor, die aufgrund des Studiendesigns jedoch nur deskriptiv betrachtet werden darf.

Sowohl im Bereich EV ($p=0.078$; $ES=-0.38$) (Abbildung 27) als auch im Bereich AV ($p=0.046$; $ES=-0.44$) (Abbildung 28) ist nach Beendigung der sechsmonatigen Intervention in M12 in der VG ein Trend zur Verschlechterung hin zu beobachten.

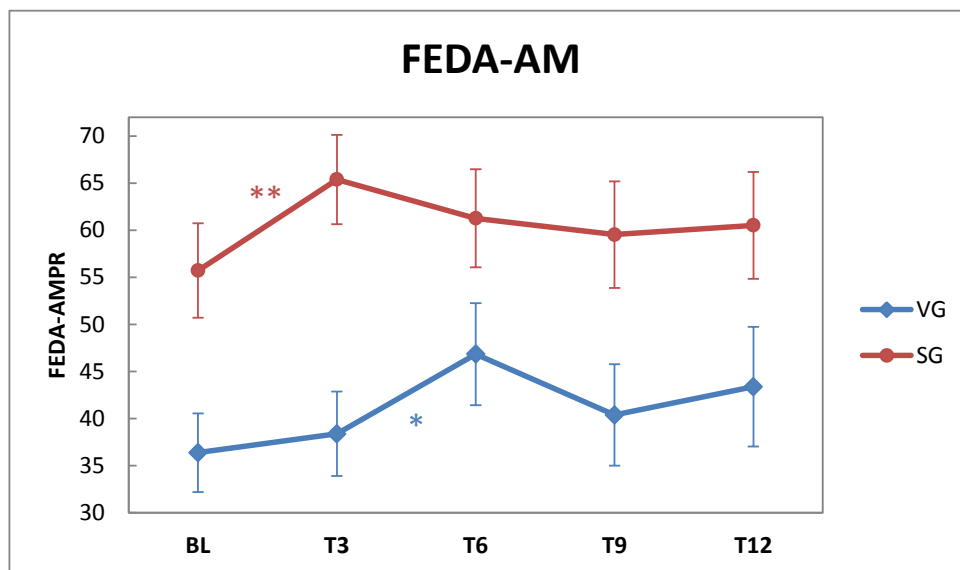


Abbildung 26: Veränderung der Antriebsminderung (FEDA-AMPR). Dargestellt sind die jeweiligen Prozentränge (PR). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.005$ * $p=0.02$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

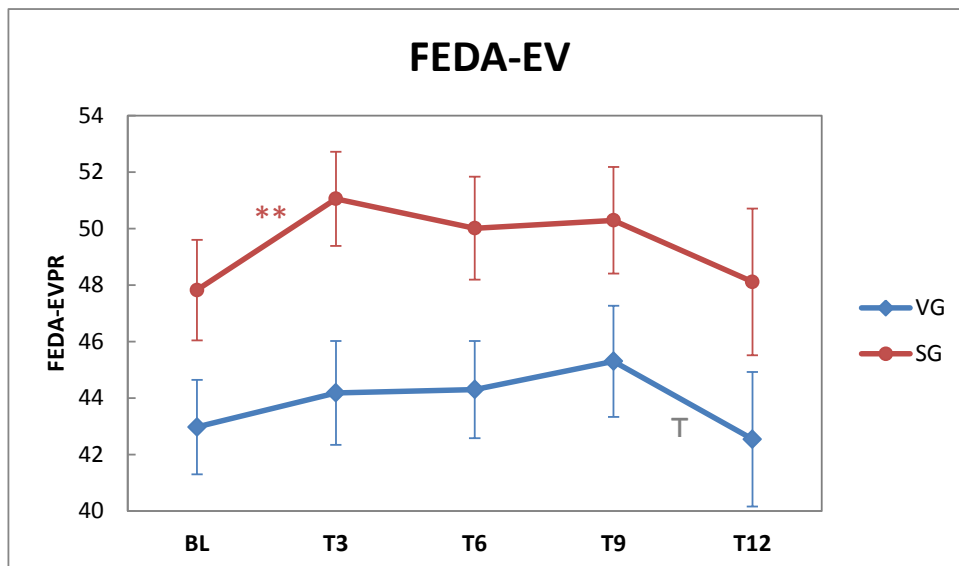


Abbildung 27: Veränderung der Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten (FEDA-EVPR). Dargestellt sind die jeweiligen Prozentränge (PR). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.01$. T entspricht einem statistischen Trend ($p=0.08$). Statistisches Modell: Linear mixed model.

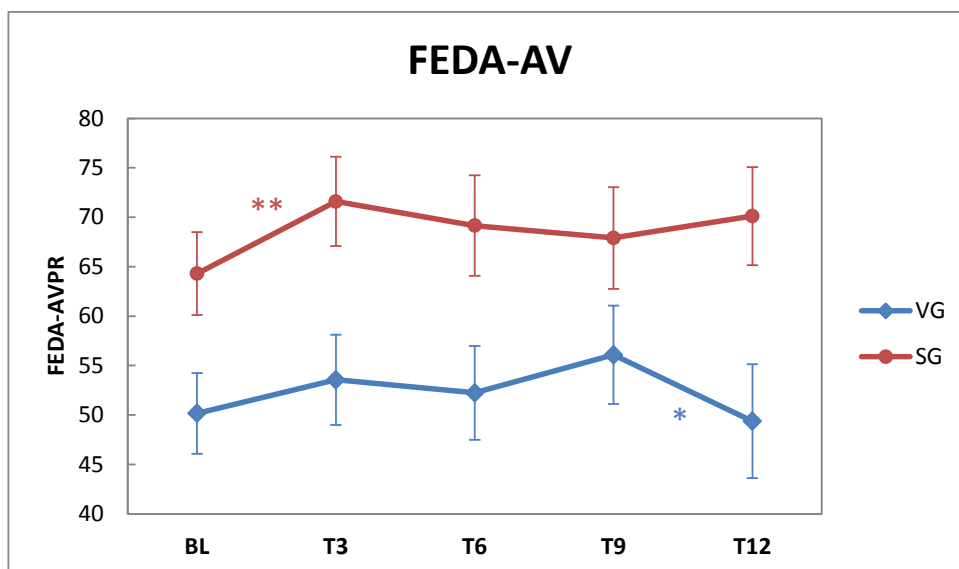


Abbildung 28: Veränderung der Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen (FEDA-AVPR). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.07$; * $p=0.05$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.3.4 Kognitive Parameter

3.3.4.1 VLMT

Wie aus der Grafik ersichtlich verlaufen die Kurven beider Gruppen nahezu parallel. Dies legt die Vermutung nahe, dass die signifikanten Änderungen in M6 und M12 sowohl in der VG und in der SG zu beobachten sind, nicht durch die Intervention hervorgerufen werden. Von diesem Test standen zwei Versionen zur Verfügung, eine Version A und eine Version B (in der Grafik gekennzeichnet). Beachtet man dies wird deutlich, dass es immer wenn die Version A erneut getestet wird es zu einer hoch signifikanten ($p \leq 0.001$) Verbesserung der Lernleistung mit einer mittleren ES kommt. Da zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde, ist davon auszugehen, dass durch den starken Lerneffekt der evtl. Sporteffekt maskiert wird. Damit ist der Test in dieser Studie hinfällig zur Beurteilung der verbalen Lernleistung.

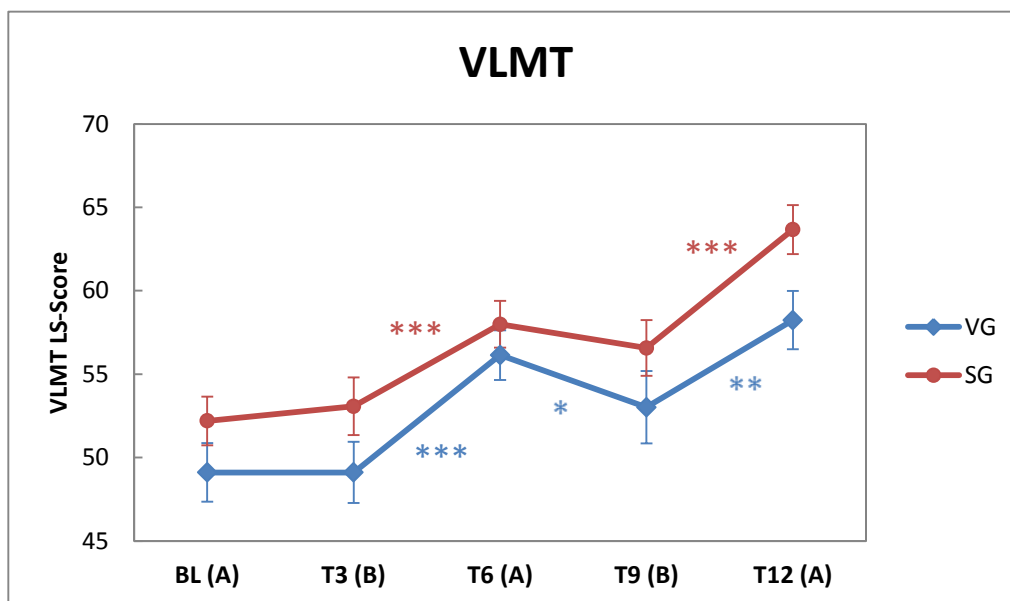


Abbildung 29: Zeitliche Veränderung der verbalen Gesamtlernleistung (VLMT LS-Score), „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Testversion A (A), Testversion B (B). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler.

*** $p \leq 0.001$; ** $p = 0.002$; * $p = 0.03$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.3.4.2 BVMT

Der BVMT ist ähnlich aufgebaut wie der VLMT. Statt der verbalen Leistung wird hier die visuelle Lernleistung abgefragt. Bei diesem Test lagen fünf unterschiedliche Versionen vor, so dass es zu keinem Zeitpunkt zu Wiederholungen kam.

Bei allen Scores die im Rahmen des BVMTs erhoben wurden ist die Betrachtung der altersnormierten Perzentilen der Gesamtlernleistung am interessantesten. Hier ist aus der Abbildung 30 deutlich ersichtlich, dass im Zeitraum M3 die größte Veränderung zu sehen ist. Diese wurde bereits weiter oben erläutert. Im weiteren Verlauf zeigen sich keine weiteren signifikanten Entwicklungen. Insgesamt sind die beobachteten Veränderungen am ehesten mit einem Übungs- bzw. Lerneffekt zu erklären.

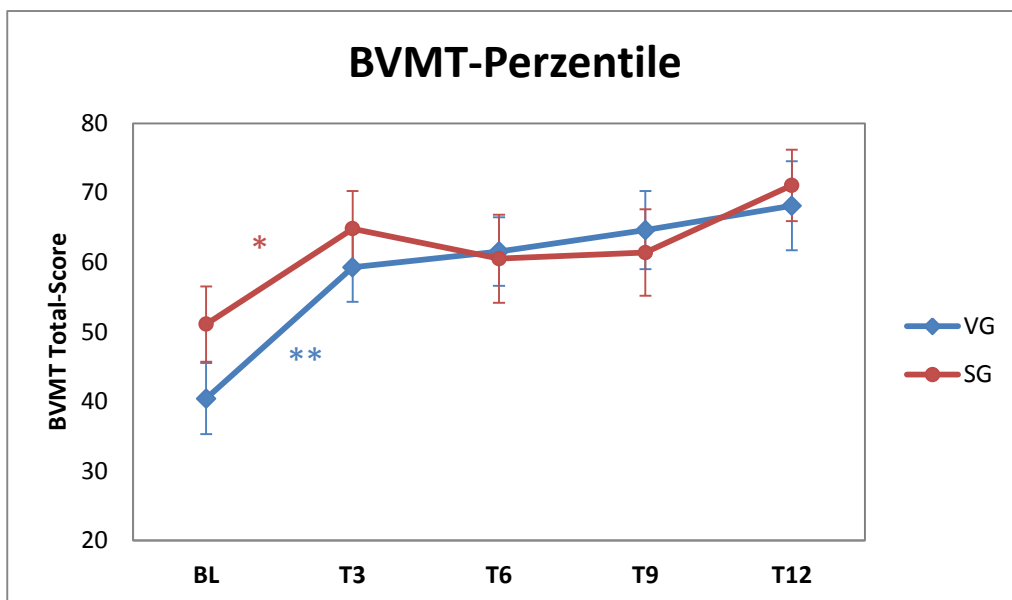


Abbildung 30: Zeitliche Veränderung der visuellen Gesamtlernleistung (BVMT Total-Score-Perzentile). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.002$; * $p=0.01$. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.3.4.3 SDMT

Im Verlauf der Studie zeigt sich in der VG in M6, nach den ersten drei Monaten eTraining ein Trend ($p=0.052$; $ES=0.36$) zur Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses hin. Dieser Trend ist in M3 in der SG analog zu beobachten. Interessant ist die Beobachtung, dass das Arbeitsgedächtnis sich in beiden Gruppen nahezu parallel verbessert, und nähert sich dabei scheinbar einem Maximalwert an (siehe Abbildung 31). Damit liegt die Vermutung nahe, dass hier unter anderem ein Übungseffekt vorliegt.

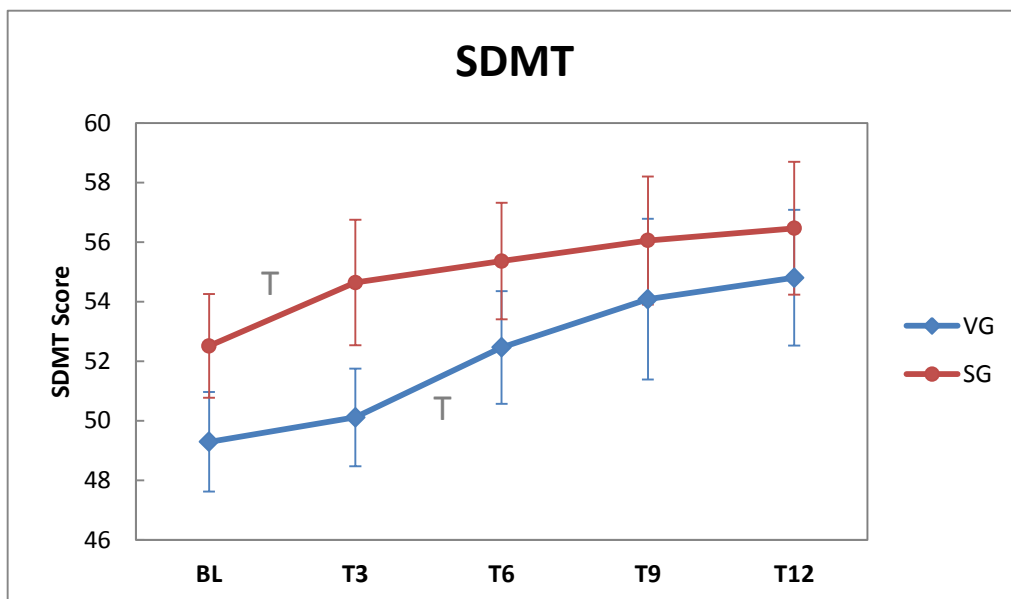


Abbildung 31: Zeitliche Veränderung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses (SDMT). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. T entspricht einem statistischen Trend ($p=0.06$). Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.3.5 Motorische Parameter

3.3.5.1 Two Minute Walk Test (TMWT)

Im Verlauf der Studie ist, wie in Abbildung 32 ersichtlich, in beiden Gruppen eine nahezu parallele Entwicklung zu beobachten. Analog zur signifikanten Vergrößerung der Gehstrecke der SG ($p<0.01$) in M3 ist in der VG eine signifikante ($p<0.001$) Vergrößerung der zurückgelegten Strecke in M6 nach 3 Monaten eTraining beobachtet. Es handelt sich hier

mit einer ES von 0.69 um einen deutlichen Effekt. Auch in der SG ist in diesem Zeitraum nochmals ein Trend ($p=0.053$) zur Verbesserung (ES=0.35). Im weiteren Verlauf stabilisiert sich in beiden Gruppen die Gehstrecke auf einem höheren Niveau es kommt zu keinen weiteren signifikanten Veränderungen.

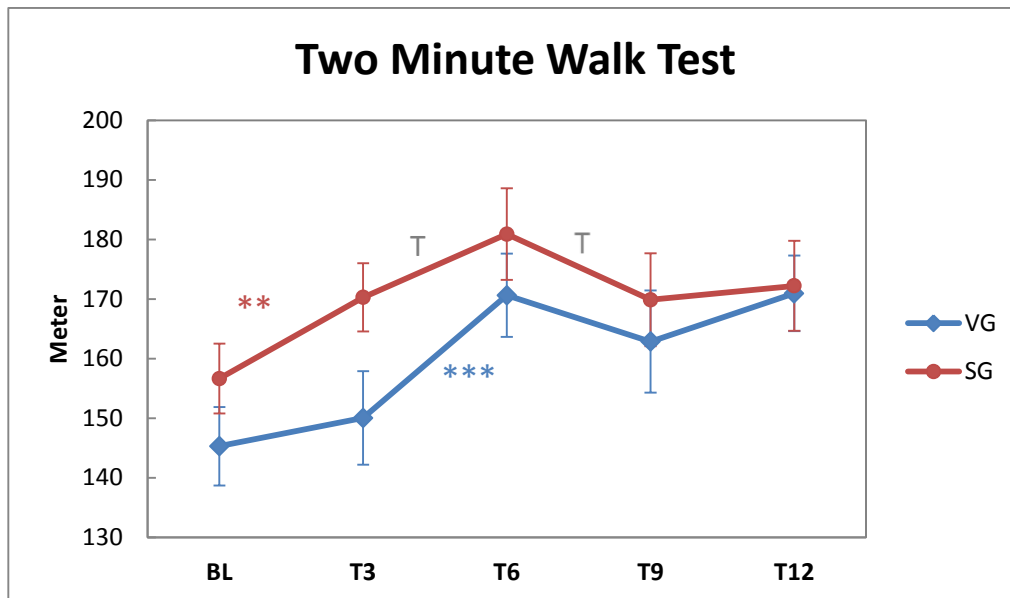


Abbildung 32 Zeitliche Veränderung der zwei Minuten Gehstrecke (Two Minute Walk Test). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Unterteilung nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG). Baseline (BL) und Follow-up Assessments nach 3, 6, 9 und 12 Monaten (T3-T12). Dargestellt sind Mittelwerte. Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler. ** $p=0.009$; *** $p\leq 0.001$. T entspricht einem statistischen Trend. Statistisches Modell: Linear mixed model.

3.3.5.2 Timed up and go Test (TUGT)

Betrachtet man den Verlauf des TUGT in beiden Gruppen, so fällt auf, dass es zu einer nahezu konstanten Verringerung der benötigten Zeit kommt. Signifikanzen werden nicht beobachtet. Beide Kurven scheinen sich einem Minimalwert anzunähern. Vermutlich liegt hier in beiden Gruppen gleichermaßen ein Übungseffekt vor.

3.4 Multivariate Betrachtung des Zusammenhangs erhobener Parameter

Zu allen erhobenen Parametern wurde zu allen Assessments (T0, T3, T6, T9, T12) eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Diese zeigt, dass die Korrelationen sowohl unabhängig von den unterschiedlichen Zeitpunkten als auch unabhängig von den Gruppen auftreten. D.h. dass die beobachteten Korrelationen sich im gesamten Studienverlauf konstant verhalten. Im Folgenden werden daher exemplarisch die Ergebnisse zum Zeitpunkt T3 dargestellt (Abbildung 33).

	FSMC Gesamt	EDSS	FKV-F1	FKV-F2	FKV-F3	FKV-F4	FKV-F5	FAMS Gesamt	VLMTLS	SDMT	ADS	ESS	FEDA_AVPR	FEDA_EVPR	FEDA_AMPR	BVMT_Total	TMWT		
FSMC Gesamt	1.00	0.24	0.35	-0.15	-0.18	0.22	0.31	0.76	-0.31	-0.35	0.60	0.38	-0.71	-0.78	-0.72	-0.27	-0.20		
EDSS	0.24	1.00	0.16	0.13	0.06	0.17	0.20	0.26	-0.08	-0.19	0.07	0.15	-0.08	-0.33	-0.13	-0.31	-0.22		
FKV-F1	0.35	0.16	1.00	0.04	-0.03	0.11	0.54	0.44	0.13	-0.16	0.47	0.22	-0.44	-0.39	-0.56	-0.08	0.06		rs
FKV-F2	-0.15	0.13	0.04	1.00	0.48	0.36	0.08	-0.07	0.04	0.04	-0.21	-0.07	0.14	0.02	0.12	-0.07	0.16		1.00
FKV-F3	-0.18	0.06	-0.03	0.48	1.00	0.22	0.06	-0.09	-0.04	0.21	-0.13	-0.11	0.03	0.15	0.12	-0.12	0.11		0.80
FKV-F4	0.22	0.17	0.11	0.36	0.22	1.00	0.07	0.20	-0.09	-0.06	0.19	0.29	-0.24	-0.19	-0.05	-0.15	-0.17		0.60
FKV-F5	0.31	0.20	0.54	0.08	0.06	0.07	1.00	0.48	-0.01	-0.10	0.37	0.22	-0.44	-0.42	-0.49	-0.21	0.03		0.40
FAMS Gesamt	0.76	0.26	0.44	-0.07	-0.09	0.20	0.48	1.00	-0.26	-0.32	0.74	0.33	-0.68	-0.78	-0.71	-0.37	-0.20		0.20
VLMTLS	-0.31	-0.08	0.13	0.04	-0.04	-0.09	-0.01	-0.26	1.00	0.37	-0.10	0.19	0.16	0.28	0.18	0.49	0.19		0.00
SDMT	-0.35	-0.19	-0.16	0.04	0.21	-0.06	-0.10	-0.32	0.37	1.00	-0.31	-0.05	0.29	0.36	0.24	0.45	0.34		-0.20
ADS	0.60	0.07	0.47	-0.21	-0.13	0.19	0.37	0.74	-0.10	-0.31	1.00	0.27	-0.65	-0.61	-0.69	-0.29	-0.12		-0.40
ESS	0.38	0.15	0.22	-0.07	-0.11	0.29	0.22	0.33	0.19	-0.05	0.27	1.00	-0.35	-0.31	-0.21	-0.03	-0.17		-0.60
FEDA-AVPR	-0.71	-0.08	-0.44	0.14	0.03	-0.24	-0.44	-0.68	0.16	0.29	-0.65	-0.35	1.00	0.63	0.68	0.43	0.10		-0.80
FEDA-EVPR	-0.78	-0.33	-0.39	0.02	0.15	-0.19	-0.42	-0.78	0.28	0.36	-0.61	-0.31	0.63	1.00	0.69	0.36	0.14		-1.00
FEDA-AMPR	-0.72	-0.13	-0.56	0.12	0.12	-0.05	-0.49	-0.71	0.18	0.24	-0.69	-0.21	0.68	0.69	1.00	0.18	0.01		
BVMT-Total	-0.27	-0.31	-0.08	-0.07	-0.12	-0.15	-0.21	-0.37	0.49	0.45	-0.29	-0.03	0.43	0.36	0.18	1.00	0.22		
TMWT	-0.20	-0.22	0.06	0.16	0.11	-0.17	0.03	-0.20	0.19	0.34	-0.12	-0.17	0.10	0.14	0.01	0.22	1.00		

Abbildung 33: Exemplarische Korrelationsmatrix ausgewählter Parameter zum Zeitpunkt des Assessments nach drei Monaten (T3). Korrelationskoeffizient (r_s) farblich kodiert von +1 in blau bis -1 in rot. Gesamtfatigue (FSMC Gesamt), Expanded Disability Status Scale (EDSS), depressive Krankheitsverarbeitung (FKV F1) Krankheitsverarbeitung: Aktives problemorientiertes Coping (FKV-F2), Krankheitsverarbeitung: Ablenkung und Selbstaufbau (FKV-F3), Krankheitsverarbeitung: Religiosität und Sinnsuche (FKV-F4), Krankheitsverarbeitung: Bagatellisierung und Wunschenken (FKV-F5), Lebensqualität Gesamt (FAMS Gesamt), verbale Gesamtlernleistung (VLMTLS), Arbeitsgedächtnis (SDMT), Depressivität (ADS), Tagesschläfrigkeit (ESS), Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen (FEDA-AVPR), Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten (FEDA-EVPR), Antriebsminderung (FEDA-AMPR), visuelle Gesamtlernleistung (BVMT-Total), Two Minute Walk Test (TMWT). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.

3.4.1 Korrelationen der Fatigue

Hier zeigt sich in erster Linie eine starke und hoch signifikante ($p < 0.001$) Korrelation zwischen den FSMC-Scores (Gesamtscore, Motoriksubscore und Kognitionssubscore) und der **Depressivität** (ADS-Gesamtscore). Bei einem Korrelationskoeffizienten (r_s) der zu allen Zeitpunkten und allen Subscores stets bei ca. 0.6 liegt, kann an dieser Stelle von einem deutlichen positiven Zusammenhang gesprochen werden.

Der Zusammenhang zwischen **Lebensqualität** gemessen am **FAMS** und Fatigue zeigt sich deutlich und hoch signifikant ($p \leq 0.01$). Der höchste Zusammenhang besteht zwischen dem FSMC Gesamtscore, sowie dem FSMC Kognitionsscore und der FAMS Denkmüdigkeit. Der FAMS Gesamtscore korrelierte am stärksten mit der Gesamtfatigue sowie der motorischen Fatigue. Eine Übersicht bietet nachfolgende Tabelle 8.

*Tabelle 8: Exemplarische Darstellung der Korrelationen mit zwischen Gesamtfatigue (FSMC Total), motorischer Fatigue (FSMC Motorik), kognitiver Fatigue (FSMC Kognition) und der verschiedenen Bereiche der Lebensqualität (FAMS) zum Zeitpunkt T3. Korrelationskoeffizient (r_s). Signifikanz (p -Wert) bei allen aufgeführten Korrelationskoeffizienten ≤ 0.01 (**). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.*

	FSMC Kognition	FSMC Motorik	FSMC Total
FAMS Mobilität	0.41**	0.61**	0.52**
FAMS Krankheitssymptome	0.52**	0.63**	0.60**
FAMS Denkmüdigkeit	0.81**	0.71**	0.82**
FAMS Verhältnis zu Freunden und Familie	0.25**	0.31**	0.29**
FAMS zusätzliche Faktoren	0.54**	0.68**	0.65**
FAMS Gesamtscore	0.69**	0.78**	0.77**

Zusammenhänge zwischen der Fatigue und **klinischen Parametern** sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Hervorzuheben ist die statistisch signifikante ($p < 0.01$) Korrelation zwischen Fatigue und BMI. Am stärksten ist dieser Zusammenhang im Bereich der motorischen Fatigue zu sehen (r_s 0.35). Je höher also der BMI, desto stärker ist die Fatigue.

Im Vergleich hierzu kann ein Zusammenhang zwischen Fatigue und EDSS nur für den Bereich Motorik hergestellt werden. Dieser ist jedoch deutlich geringer als der Zusammenhang von BMI und Fatigue. Zwischen motorischer Fatigue, neurologischem Status und funktionellem Status besteht ein geringer Zusammenhang.

Kein Zusammenhang besteht zwischen der Dauer der MS Erkrankung, sowie dem Lebensalter und der Fatigue.

Tabelle 9: Übersicht über die Korrelationen klinischer Parameter mit der Gesamtfatigue (FSMC-Total), motorischer Fatigue (FSMC Motorik) und kognitiver Fatigue (FSMC Kognition). Dargestellt ist der Korrelationskoeffizient (r_s) gefolgt von p-Werten bei statistischer Signifikanz. Nicht signifikant (n.s.), Neurologischer Status (NS), Funktioneller Status (FS), Body-Mass-Index (BMI), Expanded Disability Status Scale (EDSS). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) oder klinisch isoliertem Syndrom.

	FSMC Kognition	FSMC Motorik	FSMC Total
EDSS	n.s.	0.32 (p=0.003)	0.26 (p=0.02)
Dauer MS	n.s.	n.s.	n.s.
Alter	n.s.	0.24 (p=0.03)	0.21 (p=0.05)
Anzahl Schübe	n.s.	n.s.	n.s.
NS	n.s.	0.34 (p=0.002)	0.24 (p=0.03)
FS	n.s.	0.31 (p=0.004)	0.25 (p=0.02)
BMI	0.30 (p=0.007)	0.35 (p=0.001)	0.34 (p=0.002)

Der Zusammenhang der FSMC-Werte mit den einzelnen Bereichen der **erlebten Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA)** ist hoch signifikant und deutlich zu beobachten. Folgende Tabelle 10 bietet einen Überblick.

*Tabelle 10: Übersicht über Korrelationen zwischen Gesamtfatigue (FSMC-Gesamt), sowie motorischer (FSMC-Motorik) und kognitiver Fatigue (FSMC Kognition) und erlebten Defiziten der Aufmerksamkeit (FEDA-AV: Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen, FEDA-EV Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten, FEDA-AM Antriebsminderung) zum Zeitpunkt T3. Aufgeführt wird der Korrelationskoeffizient. Signifikanz (p-Wert) bei allen aufgeführten Korrelationskoeffizienten ≤ 0.001 (**). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.*

	FSMC Kognition	FSMC Motorik	FSMC Gesamt
FEDA AV	-0.76**	-0.57**	-0.72**
FEDA EV	-0.69**	-0.76**	-0.77**
FEDA AM	-0.73**	-0.71**	-0.77**

Zwischen FSMC und **BVMT** ist nur im Bereich der kognitiven Fatigue und der Gesamtlernleistung ein signifikanter ($p=0.014$) jedoch nur minimaler Zusammenhang ($r_s \sim -0.3$) zu beobachten.

3.4.2 Korrelationen der Sportparameter

Interessant ist hier auch die Betrachtung der zu Baseline erhobenen **Sportintensität vor Beginn der Studie**, denn hier liegt ein signifikanter negativer Zusammenhang mit der Fatigue vor. Je mehr Sport betrieben wurde, desto weniger Fatigue hatten die Probanden bei Baseline. Am deutlichsten ($r_s \sim 0.2$) und statistisch signifikant ($p=0.04$) ist die Korrelation mit der motorische Fatigue (FSMC-Mot.).

Im Bereich weiterer behavioraler Parameter zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang der Sportintensität vor Beginn der Studie, mit der Stimmungslage, gemessen anhand des **ADS** ($r_s = -0.22$; $p=0.05$). Je mehr Sport also vor Beginn der Studie betrieben wurde, desto weniger depressiv waren die Probanden bei BL. Ein weiterer signifikanter Zusammenhang zeigte sich im Bereich der Lebensqualität (**FAMS-Gesamtscore**). Je größer die sportliche Aktivität vor Baseline war, desto besser war die Lebensqualität ($r_s = -0.26$; $p=0.02$) bei Ba-

seline. Dieser Zusammenhang ergab sich v.a. durch die Subscores „Denkmüdigkeit“, „Mobilität“ und „Verhältnis zu Freunden und Familie“.

Auch im Bereich kognitiver Parameter wurden signifikante Korrelationen mit der Sportintensität vor Beginn der Studie beobachtet. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Sportintensität und der verbalen Gesamtlernleistung (**VLMT-LS**) und dem Arbeitsgedächtnis (**SDMT**) (für beide Tests: $r_s=-0.26$; $p=0.02$)

Die sportliche Aktivität im Rahmen des **eTrainings** (gemessen an der absoluten Trainingshäufigkeit in drei Monaten) korreliert nicht signifikant mit der Höhe der FSMC-Werte. Hier ist der Hinweis wichtig, dass in die Analyse jeweils nur die Daten der Probanden einfließen die in den vorherigen drei Monaten am eTraining teilnahmen, d.h. zum Zeitpunkt T3 die SG und zum Zeitpunkt T6 und T9 die VG.

Zum Zeitpunkt T3 (SG) konnte ein marginal signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Sportintensität des eTrainings mit der Tagesschläfrigkeit ($r_s=-0.32$; $p=0.06$) (**ESS**) festgestellt werden, d.h. je häufiger trainiert wurde, desto geringer war die Tagesschläfrigkeit.

3.5 Untersuchung des Einflusses ausgewählter Faktoren auf Fatigue

Im vorherigen Abschnitt wurde untersucht wie und ob die Variablen zusammenhängen. Mit Hilfe des linearen Regressionsmodells mit Fatigue (FSMC) als primärer Zielgröße und unterschiedlichen unabhängigen Variablen (eTraining, ADS, FEDA; FKV) können keine statistisch signifikanten Wirkzusammenhänge nachgewiesen werden.

3.6 Drop-Out Analyse

Im Verlauf der gesamten Studie kam es zu einem Drop-Out (DO) von 31 Probanden (37%). In der SG beenden 16 Patienten (Drop-Out Rate: 35.6%) die Studie vorzeitig, in der VG 15 Patienten (Drop-Out-Rate: 39.5%). Die genauen Zahlen und Drop-Out Raten, nach Gruppen und Assessments unterteilt, sind der nachfolgenden Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Überblick über die in Probandenzahlen (n) in Gesamtkollektiv (GK), Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG) bei Baseline (BL), nach 3 (T3), 6 (T6), 9 (T9) und 12 (T12) Monaten. Anzahl der Drop-Outs (n DO). Absolute Häufigkeiten (n) gefolgt von prozentualem Anteil am Baselinekollektiv(%). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.

		BL	T3	T6	T9	T12
GK	n	83	72	64	55	52
	n DO (%)	-	11 (13.3%)	19 (22.9%)	27 (32.5%)	31 (37.3%)
SG	n	45	37	32	29	29
	n DO (%)	-	8 (17.8%)	13 (28.9%)	16 (35.6%)	16 (35.6%)
VG	n	38	35	32	26	23
	n DO (%)	-	3 (7.9%)	6 (15.7%)	12 (31.6%)	15 (39.5%)

Über die Gründe des Studienabbruchs gibt die nachfolgende Abbildung 34 einen Überblick.

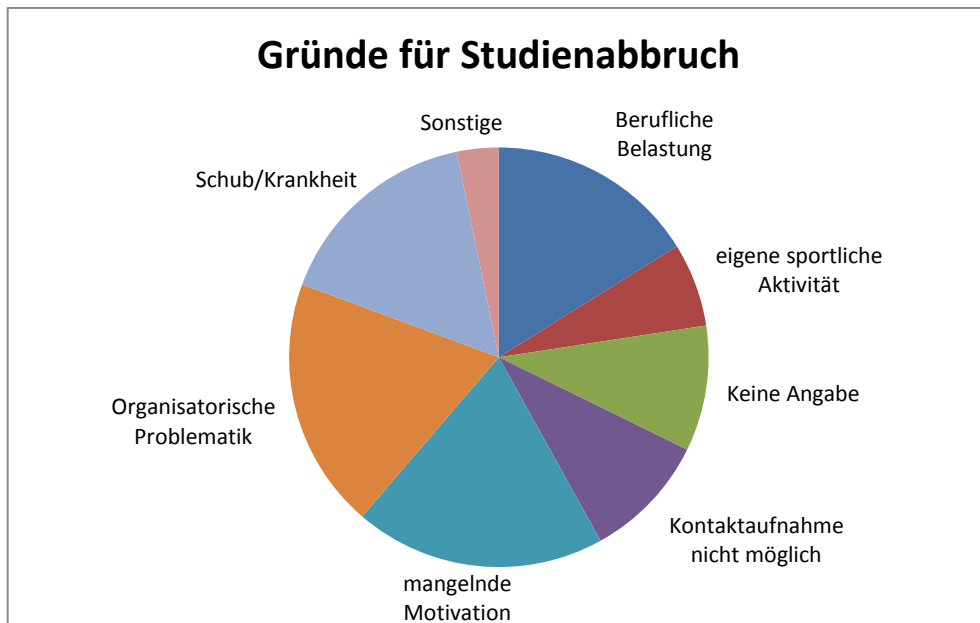


Abbildung 34: Kuchendiagramm zur Darstellung der Gründe für den Studienabbruch nach Kategorien. „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom. Drop-Out: 31 Probanden.

Die häufigsten Abbruchgründe sind mangelnde Motivation, organisatorische Problematik, berufliche Belastung, Schub bzw, Krankheitssymptome. Darüber hinaus war es oftmals nicht möglich einen Termin zu vereinbaren, sei es für die Einführung in das Sportprogramm oder für eine Follow-up Untersuchung (T3-T12).

Um das Drop-Out (DO) Kollektiv der jeweiligen Gruppe genau zu charakterisieren, werden im Folgenden die demografischen Parameter der jeweiligen DO-Kollektive mit den Non-Drop-Out (NDO) Kollektiven verglichen. Die Gegenüberstellung ist in der nachfolgenden Tabelle 12 zu sehen. Die Werte sind hierbei rein deskriptiven Charakters.

Tabelle 12: Charakterisierung des Drop-Out (DO)-Kollektivs unterteilt nach Sofortgruppe (SG) und Verzögerter Gruppe (VG) anhand von Basisdaten. Aufgeführt sind Mittelwerte gefolgt von der Standardabweichung (MW ± SD), bzw. absoluten Anzahl (n) gefolgt von prozentualen Anteilen (%) in Klammern. Expanded Disability Status Scale (EDSS), Body-Mass-Index (BMI), Hochschulstudium (HS-Studium). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.

	SG-DO	SG-NDO	VG-DO	VG-NDO
Anzahl (n)	16	29	15	23
Alter	37.4 ± 9.2	35.9 ± 9.72	35.6 ± 10.0	37.8 ± 9.0
Geschlecht				
weiblich	11 (68.8%)	18 (62.1%)	11 (73.3%)	20 (87.0%)
männlich	5 (31.3%)	11 (37.9%)	4 (26.7%)	3 (13.0%)
BMI	26.4 ± 6.1	24.2 ± 4.2	26.9 ± 5.9	27.2 ± 5.5
EDSS	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.5
Bildung				
Hauptschule	3 (18.8%)	8 (27.6%)	6 (40.0%)	5 (21.7%)
Realschule	7 (43.8%)	10 (34.5%)	6 (7.0%)	9 (39.1%)
Gymnasium	2 (12.5%)	5 (17.2%)	1 (6.67%)	4 (17.4%)
HS-Studium	4 (25.0%)	6 (20.7%)	2 (13.3%)	5 (21.7%)
Sportliche Aktivität				
Keine	4 (25.0%)	5 (17.2%)	4 (26.7%)	4 (17.4%)
Manchmal (<1x/Woche)	6 (37.5%)	13 (44.8%)	8 (53.3%)	9 (39.1%)
Regelmäßig (1x/Woche)	3 (18.8%)	5 (17.2%)	2 (13.3%)	7 (30.4%)
Häufig (>1x/Woche)	3 (18.8%)	6 (20.7%)	1 (6.7%)	3 (13.0%)

Zwischen DO und NDO der jeweiligen Gruppen zeigten sich keine relevanten Unterschiede bezüglich des primären Outcomes, dem Fatigue-Gesamtwertes. In der SG lag der FSMC Gesamtwert im NDO-Kollektiv (n=29) bei 57.21 ± 12.79 . Im DO Kollektiv (n=16) lag die Fatigue bei 62.0 ± 15.14 . In der VG lag der FSMC Gesamtwert im NDO-Kollektiv (n=23) bei 70.34 ± 11.92 . Im DO Kollektiv (n=15) lag die Fatigue bei 67.73 ± 17.65 . (Alle Werte zum Zeitpunkt der BL)

Interessant ist die Beobachtung, dass in der SG eher Probanden mit höheren FSMC-Werten die Studie abbrachen, im Gegensatz hierzu zeigte sich in der VG eher ein Abbruch von Probanden mit niedrigeren FSMC-Werten.

Die folgende Tabelle 13 vergleicht die Fatigue-Level von DO- und NDO-Kollektiven der SG und VG zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Das DO Kollektiv des jeweiligen Zeitpunkts stellt die Probanden dar, die beim nächsten Zeitpunkt aus der Studie ausgeschieden waren. Ziel dieser Darstellung ist eine detaillierte Darstellung der jeweiligen DO- und NDO-Kollektiven.

Tabelle 13: Vergleich der Fatigue (FSMC-Total) des Drop Out (DO) Kollektivs und Non Drop Out Kollektivs (NDO) der Sofort Gruppe (SG) und der Verzögerten Gruppe (VG). Mittelwerte gefolgt von Standardabweichungen (MW \pm SD). Absolute Anzahl (n). „Fatigue und Exercise“ Studie Ulm 2012-2015. Patientenkollektiv: 83 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose oder klinisch isoliertem Syndrom.

		Sofortgruppe		Verzögerte Gruppe	
		n	FSMC-Total	n	FSMC-Total
BL	DO	16	62.0 ± 15.2	15	67.7 ± 17.7
	NDO	29	57.2 ± 12.8	23	70.4 ± 11.9
T3	DO	8	59.9 ± 17.9	12	58.2 ± 15.2
	NDO	29	50.1 ± 11.8	23	70.6 ± 15.4
T6	DO	4	48.5 ± 19.1	9	52.2 ± 11.6
	NDO	29	53.1 ± 16.6	23	66.7 ± 16.2
T9	DO	-	-	3	55.0 ± 15.0
	NDO	29	51.8 ± 16.8	23	65.6 ± 14.4
T12	DO	-	-	-	-
	NDO	29	49.3 ± 15.7	23	68.7 ± 15.3

4 Diskussion

Körperliche Aktivität bei MS ist ein junges Forschungsgebiet, das erst seit etwa 10-15 Jahren in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt ist. Somit ist die Datenlage noch sehr fragmentarisch und heterogen. Dies gilt besonders für den Einfluss sportlicher Aktivität auf Fatigue bei MS-Patienten (Andreasen et al. 2011; Latimer-Cheung et al. 2013; Asano et al. 2009).

In dieser Studie wurde gezielt der Einfluss eines drei- bzw. sechsmonatigen eTrainings auf Fatigue bei 83 fatiguierten RR-MS-Patienten untersucht.

Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der Fatigue unter Einfluss des eTrainings. Der größte Effekt (ES-0.62) bei hoher statistischer Signifikanz ($p=0.001$) zeigte sich in der Sofortgruppe nach drei Monaten eTraining. Diese Fatigueverbesserung durch sportliche Aktivität gewinnt vor dem Hintergrund, dass die aktuelle Studienlage keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit pharmakologischer Therapie bei Fatigue bietet (Khan et al. 2014) und nur 21% der fatiguierten PmMS eine spezifische Fatigue-Therapie erhalten (Flachenecker et al. 2008) an Bedeutung. Damit stellt sportliche Aktivität einen Ansatzpunkt im Sinne einer symptomatischen Therapie dar.

Signifikante Verbesserungen der Fatigue durch sportliche Aktivität wurden ebenfalls durch Carter et al. beobachtet. In ihrer randomisierten und kontrollierten Studie mit 120 MS Patienten untersuchten die Autoren den Einfluss eines dreimonatigen Trainingsprogramms, das teilweise angeleitet stattfand und teilweise selbstständig von den Probanden zu Hause durchgeführt wurde (Carter et al. 2014). Im Gegensatz zu unserer Studie war hier jedoch eine klinisch manifeste Fatigue nicht als Einschlusskriterium aufgeführt.

In der Vergangenheit waren diverse Exercisestudien, die die Wirkung von Sport auf Fatigue untersuchten dadurch limitiert, dass manifeste Fatigue kein Einschlusskriterium darstellte (Heine et al. 2015; Andreasen et al. 2011). Durch das Vorhandensein von Fatigue als Einschlusskriterium in beiden Untersuchungsgruppen liegt also eine Stärke unserer Studie.

Im Bereich motorischer Fatigue kam es sowohl in der SG als auch in der VG zu einer signifikanten Verbesserung innerhalb der ersten drei Monate Sport. In der SG ist der beobachtete Effekt in M3 (ES-0.6) deutlich größer als in der VG in M6 (ES-0.4). Surakka et al. beobachteten ebenfalls eine Reduktion motorischer Fatigue im Rahmen eines Krafttrainings, gemessen an der Knieextension und - flexion. Jedoch war der Effekt nur bei weiblichen Studienteilnehmern zu beobachten, die im 26-wöchigen Trainingsprogramm um 25% mehr trainierten als männliche Teilnehmer. Bei der isolierten Betrachtung **kognitiver Fatigue** konnte ein signifikanter Effekt lediglich in der SG beobachtet werden. (Surakka et al. 2004)

Bei der Datenanalyse fiel auf, dass sich signifikante Verbesserungen der SG im Interventionszeitraum (M3) in der **Zeit*Gruppen-Interaktion** nicht statistisch durchsetzen konnten. Der Grund hierfür scheint zu sein, dass auch in der VG im gleichen Zeitraum ohne Intervention bereits leichte, isoliert betrachtet statistisch nicht signifikante Verbesserungen auftreten. Man könnte spekulieren, dass diese Verbesserungen in der VG durch einen Placebo Effekt im Rahmen der klinischen Studie bedingt sind. Dieser Placebo Effekt gewinnt zudem an Bedeutung, da psychologische Effekte durch die Erwartung der Interventionsmaßnahme drei Monate nach BL verstärkt werden könnten.

Trotz doppelt verblindeter und randomisierter Gruppenzuteilung der Patienten traten **signifikante Baseline-Unterschiede** bezüglich erhobener Parameter auf. Besondere Bedeutung hat hier der signifikante unterschiedliche Ausprägungsgrad von Fatigue ($p=0.001$) in VG und SG. Die Frage ist, ob dies einen möglichen Erklärungsansatz für den weiter oben aufgeführten unterschiedlichen Effekt des eTrainings in beiden Gruppen bietet. Es ist z.B. auffällig, dass die meisten signifikanten Verbesserungen innerhalb der Interventionsphase in der SG zu beobachten waren. Die SG war im Vergleich zur VG im Mittel signifikant weniger fatiguiert und weniger depressiv. So könnte man ableiten, dass Sport insbesondere bei geringer bis mittelgradiger Fatigue wirksam ist. Daraus wiederum müsste man schließen, dass es in Zukunft wichtig wäre eine solche Intervention möglichst früh bei Auftreten von ersten Symptomen von Fatigue, oder womöglich präventiv durchzuführen. Für den präventiven Ansatz einer sportlichen Intervention spricht auch die beobachtete Korrelation der sportlichen Aktivität vor Beginn der Studie mit der Höhe des

FSMC-Wertes bei Baseline ($p=0.04$): je regelmäßiger Sport betrieben wurde, desto geringer war die Fatigue.

Im Gegensatz hierzu steht das Ergebnis einer Studie von (Rietberg et al. 2011) Er beobachtete keinen, bestenfalls einen sehr geringen Zusammenhang zwischen Fatigue und körperlicher Aktivität. Je nach verwendetem Fatigue-Fragebogen beeinflussen Faktoren wie Alter, MS-Typ, Depression und Ängste die Beziehung zwischen Sport und Fatigue. Anzumerken ist jedoch auch, dass sich diese Beobachtung auf eine einmalige Befragung und einen Beobachtungszeitraum von 24 Stunden bezieht. (Rietberg et al. 2011)

Es soll nun erörtert werden warum sich **Sport positiv auf Fatigue** auswirken kann.

Ein zentrales Thema bei fatiguierten MS-Patienten ist die **Motivationsproblematik**. Eine aktuelle Studie belegt die positive Auswirkung körperlicher Aktivität bei MS-Patienten auf die Motivation. So zeigten sich nach 8 bis 12 Wochen Training positive Effekte im Erleben der Selbstwirksamkeit, der Offenheit gegenüber intentionalen Verhaltensänderungen (nach dem transtheoretischen Modell), empfundener Hindernisse und der Verinnerlichung von Coping Strategien. Zwar handelte es sich bei dieser Untersuchung nicht um fatiguierte MS-Patienten, jedoch ist anzunehmen, dass der Effekt auf motivationaler Ebene übertragbar ist. (Geertz et al. 2015)

Die Wirkung von Sport auf der motivationalen Ebene wird durch den Fakt unterstrichen, dass der Antrieb (FEDA-AM) der Probanden unserer Studie nach 3 Monaten eTraining signifikant gesteigert werden konnte. Es scheint also durch Sport eine kognitiv-behaviorale Verhaltensänderung einzutreten.

Als Mechanismus von Fatigueverbesserung durch Sport auf **Neurotransmitter- und molekularer Ebene** wird unter anderem die Reduktion proinflammatorischer Zytokine diskutiert. Bei MS-Patienten wurden nach Ausübung eines Krafttrainings niedrigere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine beobachtet (White et al. 2006). In einer aktuellen Studie hingegen, die die immunmodulatorische Therapie der Probanden berücksichtigte konnte nach 24 Wochen Krafttraining lediglich eine Abnahme von Interleukin 17F beobachtet werden (Kjølhede et al. 2015). Als zugrunde liegende Mechanismen werden ebenfalls regulierende Wirkungen auf der HPA-Achse, gesteigerte Beta-Endorphin-Level und Normalisierung des BDNF diskutiert (Stroud und Minahan 2009).

Ein gestörtes Gleichgewicht des Dopamin-Haushaltes im Striatum und Präfrontalen Kortex wird als ursächlich für Fatigue bei MS diskutiert (Dobryakova et al. 2015). Genau hier könnte Sport ansetzen. Eine Wirkung von Training auf den Dopamin-Haushalt konnte im Tiermodell bereits gezeigt werden, beim Menschen ist die Datenlage jedoch noch nicht aussagekräftig genug (Wang et al. 2000). Kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, in der eine Steigerung von striatalen Dopaminrezeptoren beobachtet werden konnte. Hierfür wurden Metamphetamin-abhängige Probanden untersucht (Robertson et al. 2015).

Fatigue steht jedoch auch in engem **Zusammenhang mit weiteren Faktoren**. Um die Wirkung von Sport auf Fatigue zu verstehen, ist es wichtig diese Faktoren ebenfalls zu beachten. Hierbei ist zunächst der Zusammenhang von **Fatigue und depressiven Symptomen** aufzuführen. Dieser Aspekt ist auch in der Literatur beschrieben (Motl et al. 2010; Bakshi et al. 2000) und konnte auch in unserer Studie beobachtet werden ($r_s=0.6$). Depressivität stellt einen wesentlichen Einflussfaktor, insbesondere auf sekundäre Fatigue dar (Penner et al. 2007). Unter diesem Aspekt ist die Analyse der Auswirkung von Sport auf Depressivität essentiell. In unserer Studie zeigte sich in der SG eine signifikante ($p=0.006$) Verbesserung der Depressivität nach drei Monaten eTraining. Bestärkt wird diese Beobachtung durch einen aktuellen Review (Ensari et al. 2014). Er kommt zu dem Schluss, dass Sport einen statistisch signifikanten positiven Effekt auf die Stimmungslage von MS-Patienten habe. Dalgas et al. sehen ebenfalls dieses Potential in sportlicher Aktivität, kritisieren jedoch, dass die aktuelle Studienlage nicht aussagekräftig genug sei, um dies bis dato zu beweisen (Dalgas et al. 2015).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die **Wirkung von Sport auf die Lebensqualität**. In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (FAMS Total) in der SG nach drei Monaten Sport. Dieser positiver Einfluss von Sport auf die Lebensqualität bei MS-Patienten ist in der Literatur bereits gut beschrieben (Carter et al. 2014; McCullagh et al. 2008). Des Weiteren bestätigten unsere Daten die Korrelation zwischen den Gesamtscores von Fatigue (FSMC) und Lebensqualität (FAMS) (Pittion-Vouyovitch et al. 2006; Amato et al. 2001a; Janardhan und Bakshi 2002). Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Bereiche der Lebensqualität dominierten die Zusammenhänge zwischen

Denkmüdigkeit und Fatigue, hier wohlgemerkt sowohl motorische (r_s 0,71) als auch kognitive (r_s 0,81) Fatigue.

Der Grad der Behinderung und die Temperatursensitivität (Uhthoff-Phänomen) wurden lange Zeit als Begründung herangezogen, dass MS-Patienten sich nicht sportlich betätigen sollten. Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass der Grad der Behinderung nicht nur durch die Erkrankung an sich, sondern auch maßgeblich durch sekundäre Schäden, resultierend aus mangelnder Aktivität, beeinflusst wird (Dalgas et al. 2008; Waschbisch et al. 2009; Ng und Kent-Braun 1997). Damit wurde deutlich, wie wichtig sportliche Aktivität gerade in frühen Krankheitsstadien der MS ist. In der Literatur finden sich zum Zusammenhang von Fatigue und dem Grad der Behinderung widersprüchliche Ergebnisse (Bakshi et al. 2000). Bakshi und Kollegen kommen zu dem Schluss, dass zwar ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fatigue und EDSS besteht, dieser jedoch ursächlich durch den engen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression und wiederum der Korrelation zwischen Depression und EDSS bedingt sei. Gründe für diese heterogenen Studienergebnisse können geringe Fallzahlen, sowie unterschiedliche Selektion der Probanden bezüglich des EDSS Wertes sein. In unserer Studie zeigte sich lediglich eine geringe Korrelation zwischen motorischer Fatigue und EDSS. Mögliche Ursache ist die Selektion der Probanden bezüglich des EDSS, sowie eine kurze Erkrankungsdauer unseres Patientenkollektivs.

Ein bisher nicht bekanntes Ergebnis der Analyse unserer Daten, ist die **Korrelation zwischen Fatigue und BMI** (r_s 0.33; $p=0.002$). Hier stellt sich die Frage ob Fatigue somit durch eine reine Gewichtsabnahme positiv beeinflusst werden könnte. Oder ob es einen idealen BMI-Bereich gibt, innerhalb dessen die Fatigue am geringsten ist. Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fatigue und BMI liegen bisher nicht vor.

Wenige Studien untersuchten bisher den Zusammenhang von BMI und der MS-Erkrankung an sich. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Übergewicht ein Risikofaktor für das Auftreten von MS ist (Hedström et al. 2012; Munger et al. 2013).

Der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch unklar. Die Produktion proinflammatorischer Zytokine im Fettgewebe könnte allerdings einen möglichen Erklärungsansatz

darstellen. Zu diesem Thema existiert jedoch kaum Literatur, da der Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Ernährung ein sehr junges Forschungsfeld ist.

In einer jüngst veröffentlichten Studie konnte nachgewiesen werden, dass Personen mit MS (in diesem Fall wurden ausschließlich Frauen untersucht) im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine geringere Konzentration antioxidativer bzw. antiinflammatorischer Nährstoffe aufweisen (Cassard et al. 2015). Offen bleibt ob dies Folge oder Ursache der MS Erkrankung ist.

Bei der Betrachtung des **Zusammenhangs kognitiver Defizite und Fatigue** fiel eine starke Diskrepanz zwischen der objektiv erhobenen kognitiven Leistung und subjektiv berichteten Aufmerksamkeitsdefiziten auf. Es zeigte sich allenfalls ein mäßiger Zusammenhang zwischen objektiver Kognitionsleistung (SDMT, VLMT-LS) und Fatigue. Im Gegensatz hierzu steht ein deutlich zu beobachtender Zusammenhang zwischen Fatigue und erlebten Defiziten der Aufmerksamkeit (FEDA -AV, -EV, -AM), also subjektiv empfundenen Defiziten. Es liegt also eine eindeutige Diskrepanz zwischen objektiv erhobenen und subjektiv empfundenen kognitiven Defiziten vor.

Morrow und Kollegen konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen objektiv gemessener Kognition und Fatigue beobachten (Morrow et al. 2009).

Eine aktuelle Studie kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass objektive und subjektive kognitive Fatigue unabhängig voneinander zu sehen sind. Darüber hinaus scheint subjektive kognitive Fatigue nicht von der kognitiven Belastung sondern vielmehr von der für die Aufgaben benötigten Zeit abhängig zu sein. Somit würde der Zeitfaktor eine zentrale Rolle in der Entstehung kognitiver Fatigue spielen. (Sandry et al. 2014)

Die Wirkung von Sport auf kognitive Defizite bei MS wurde bisher nur im Ansatz untersucht. Im Bereich der Geriatrie wurde der positive Effekt von sportlichem Training bzw. sportlich-, koordinativen Übungen auf Kognition bereits vielfach belegt. Aufgrund dieser positiven Forschungsergebnisse, scheinen weitere Bemühungen den Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und Kognition bei MS zu klären vielversprechend. (Motl et al. 2011b)

Einen wesentlichen Aspekt der vorliegenden Studie stellt die Betrachtung der **Langzeitentwicklung** erhobener Parameter dar. Die Sofortgruppe wird über neun Monate nach

Beendigung des eTrainings nachbeobachtet. Die Mehrzahl bisher durchgeführter Studien konzentrierte sich auf den unmittelbaren Effekt von Sport. Langzeiteffekte wurden bisher kaum untersucht (Latimer-Cheung et al. 2013). Auffällig ist, dass es in beiden Gruppen der vorliegenden Studie, nach Beendigung des Sports transient zu einer erneuten Verschlechterung der motorischen Fatigue kommt. Bei der SG ist jedoch zu sehen, dass es nach diesem „Rebound“ Effekt in den ersten drei Monaten nach Intervention zu einer erneuten Stabilisierung der Fatigue kommt. Zum Zeitpunkt T12 befindet sich die Fatigue in beiden Gruppen eindeutig unterhalb des Ausgangsniveaus. Ein ähnlicher Effekt wurde von McCullagh und Kollegen im Rahmen der Untersuchung des Langzeiteffekts von sportlicher Aktivität auf Lebensqualität und Fatigue beobachtet (McCullagh et al. 2008). In der Nachbeobachtungszeit haben wir leider keine verlässlichen Informationen zu der weiteren sportlichen Aktivität der Studienteilnehmer und stoßen somit an Grenzen der Interpretation dieses bemerkenswerten Ergebnisses. Möglich ist, dass anhaltende Sporteffekte durch eine nachhaltige Wirkung der Intervention zu begründen sind, oder auch dass die Studienteilnehmer ein erhöhtes Maß an körperlicher Aktivität beibehielten. Möglich ist auch, dass durch die Intervention eine nachhaltige kognitiv-behaviorale Verhaltensänderung hervorgerufen wurde. Hinweise hierfür bietet die bereits weiter oben erwähnte Studie, welche die positive Auswirkung körperlicher Aktivität bei MS-Patienten auf die Motivation, eben durch kognitiv-behaviorale Verhaltens- und Wahrnehmungsveränderungen beschreibt (Geertz et al. 2015).

Interessant im longitudinalen Verlauf der Verzögerten Gruppe ist der „**Knick**“ einiger Parameter nach sechs Monaten, insbesondere die Parameter ADS, FKV F5, FKV F1, FEDA AV und TMWT betreffend. In diesen genannten Bereichen kommt es initial zu einer Verbesserung (M6), anschließend zu einer Verschlechterung (M9) der Werte. Dies ist insofern erstaunlich, da diese Entwicklung in den Zeitraum der Intervention fällt. Wahrscheinlicher Erklärungsansatz für diesen „Knick“, ist eine Abnahme der Compliance in diesem Zeitraum, welche im weiteren Verlauf noch diskutiert wird.

Internetbetreute sportliche Aktivität ist eine Interventionsform, die gerade auch über das Gebiet von MS hinaus rapide an Bedeutung gewinnt. Durch die große Vielfalt und ständige Innovation digitaler Medien, bieten sich fortwährend neue Möglichkeiten

Patienten via Internet zu erreichen. Vorteile liegen insbesondere in der Unabhängigkeit von Ort und festen Uhrzeiten. Damit wird das angebotene therapeutische Programm für seine Teilnehmer sehr viel zugänglicher und individuell planbar. So konnten in unserer Studie 83 Patienten in ganz Deutschland rekrutiert werden. Bei Ortsgebundenheit wäre diese Anzahl deutlich geringer ausgefallen. Direkte elektronische Datendokumentation durch die Studienteilnehmer ermöglicht große Datenmengen zu sammeln und vielfältig auswerten zu können (Tallner et al. 2013b). Interessant ist der Fakt, dass MS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich internetaffiner sind. Damit scheinen sie eine ideale Zielgruppe für eine internetbasierte Intervention darzustellen (Motl et al. 2011a).

Es kommt jedoch auch zu einer gewissen Selektion der Patienten. Zum einen werden allein durch die Voraussetzung der Sporttauglichkeit sowie eines EDSS-Wertes von maximal 3.5 Punkten Patienten mit einem relativ geringen Maß an körperlicher Beeinträchtigung und vergleichsweise kurzer Erkrankungsdauer selektiert. Zum anderen werden durch die internetgestützte Intervention Patienten selektiert, die Internetzugang haben und imstande sind diesen zu nutzen. Dies resultiert in einer Selektion jüngerer Patienten.

Ein großer Vorteil für die Studienteilnehmer ist die Flexibilität. Die Probanden konnten den Zeitpunkt der Trainingseinheiten beliebig wählen und ihrem Alltag anpassen. Dabei galt lediglich die Vorgabe 2-3 Mal pro Woche zu trainieren. Aus diesem großen Maß an Flexibilität resultierte jedoch auch eine große Streuung der Anzahl ausgeübter Trainingseinheiten in der Interventionsphase. Diese große Varianz stört die Homogenität der Gruppen innerhalb der Interventionszeiträume und erschwert letztendlich Signifikanzen herauszuarbeiten.

Trotz aller Vorzüge des eTrainings, ist die fehlende persönliche Interaktion ein Nachteil dieser modernen Interventionsform. So kamen Barak und Kollegen zu dem Schluss, dass trotz allen Vorzügen internetbasierten Trainings, konventionelle Therapieformen sowie persönliche Interaktion nicht ersetzt werden können (Barak et al. 2009). Ein häufiger Abbruchgrund unserer Studie war mangelnde Motivation. Man kann an dieser Stelle nur spekulieren, ob die Motivation durch direktere und persönliche Interaktion mit Therapeuten positiv hätte beeinflusst werden können. Jedoch bleibt der Vorteil des deutlich ökonomischeren Betreuungsschlüssels des eTrainings bestehen.

In einem Großteil der Exercisestudien liegt die **Interventionsdauer** zwischen 8 und 16 Wochen (Andreasen et al. 2011). Längere Interventionszeiträume sind nur vereinzelt zu finden (Oken et al. 2004; Surakka et al. 2004).

Wir unterteilten zur Analyse der Daten die sechsmonatige Interventionsphase in zwei dreimonatige Blöcke. Signifikante Entwicklungen traten lediglich in den ersten drei Interventionsmonaten auf. Insgesamt ließ sich im vierten Bis sechsten Interventionsmonat eine Stabilisierung, insbesondere der Fatigue, auf gebessertem Niveau beobachten. Dafür gibt es einige mögliche Erklärungen.

In einem Review analysieren und vergleichen Andreasen und Kollegen Interventionsstudien zum Thema Sport und Fatigue. Bezogen auf die Art und die Dauer der Intervention kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die ideale Intensität bei zwei bis drei Einheiten pro Woche liegt. Die Art der sportlichen Betätigung (Ausdauer, Kraft oder Balanceübungen) scheint eher von untergeordneter Bedeutung zu sein. Effekte zeichnen sich ab einer Dauer von acht Wochen ab. (Andreasen et al. 2011)

In einer sechsmonatigen Interventionsstudie konnte ein signifikanter Effekt auf die motorische Fatigue bei Frauen beobachtet werden. Es werden jedoch keine Aussagen zur Compliance während der Interventionsphase gemacht. (Surakka et al. 2004)

In unserer VG zeigte sich nach den ersten drei Monaten eTraining eine deutliche Abnahme der dokumentierten Trainingshäufigkeiten. In einer Studie zur Auswirkung „internetgestützter Intervention bei PmMS“ (Tallner et al. 2013b) zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Trainingshäufigkeiten ab dem ersten Interventionsmonat. Interessant ist, dass sich die Häufigkeit, wie auch bei uns ab dem dritten Monat bei ca. einmal pro Woche einpendelt, und damit deutlich unterhalb der gewünschten Anzahl an Trainingseinheiten liegt (zweimal pro Woche).

Woran dies lag, ist nur schwierig zu diskutieren, denn die Supervision von Teilnehmern durch die Instrukturen war in dem Setting unserer Studie nur eingeschränkt möglich. Analysen zeigen, dass insbesondere die Compliance bezüglich der Dokumentation von durchgeführten Trainingseinheiten eine Schwachstelle dieser Interventionsform darstellt.

Zentral ist es daher, die Nutzungshäufigkeit durch den Einbau spielerischer Elemente sowie direkter Feedbackmechanismen zu optimieren (Tallner et al. 2013b). Dokumentierte Daten können darüber hinaus gefärbt von sozial erwünschten Angaben sein. Eine Aussage über die ideale Dauer einer Intervention lässt sich also nicht machen, jedoch bieten diese

Daten eine Erklärung für den rückläufigen Sporteffekt nach den ersten drei Interventionsmonaten.

Außerdem liegt die Annahme nahe, dass auch die Möglichkeiten der Fatiguereduktion durch Sport begrenzt sind, dass also ab einem gewissen Grad „ceiling-Effekt“ vorliegt. Diese Hypothese wird durch den Fakt gestützt, dass die Fatigue in der VG in der zweiten Interventionsphase konstant auf einem Niveau bleibt und nicht weiter abnimmt. Nach Beendigung des Trainings steigt die Fatigue hingegen wieder leicht an (ohne statistische Signifikanz).

Das gewählte **multizentrische Studiendesign** bot Vorteile, die bereits weiter oben erwähnt wurden. Der Einfluss gewisser Störfaktoren konnte andererseits jedoch nicht verhindert werden. Aufgrund des multizentrischen Designs wurden die Probanden im Rahmen der Assessments von vielen unterschiedlichen Instruktoren angeleitet und befragt. Trotz ausführlicher Instruktion aller Zentren ist ein gewisser Verlust der Standardisierung nicht zu vermeiden. Darüber hinaus lag mit drei Jahren eine lange Studienlaufzeit vor. Es ist anzunehmen, dass es daher innerhalb der Zentren zusätzlich zu wechselnden Instruktoren bzw. Studynurses kam.

Auch lässt die Befragung unserer Probanden zu den unterschiedlichen Assessments Lücken für mögliche Störvariablen. So wurde beispielsweise nicht die Tageszeit oder die Außentemperatur dokumentiert, die die Fatigue maßgeblich beeinflussen können (Krupp et al. 1989; Krupp et al. 1988).

Lerneffekte bzw. Trainingseffekte durch repetitive Untersuchungen sind bekannt und hatten auch in der vorliegenden Studie Einfluss auf bestimmte Tests. Vogt und Kollegen beobachteten beispielsweise durch reines Training des Arbeitsgedächtnisses nicht nur dessen Verbesserung, sondern auch eine signifikante Fatigueverbesserung (Vogt et al. 2009). Dieser Trainingseffekt des Arbeitsgedächtnisses schlägt sich in unserer Studie im SDMT nieder. Stärkste Lerneffekte zeigten sich im VLMT aufgrund lediglich zweier unterschiedlicher Ausführungen des Tests.

Der BVMT prüft zwar eine andere Modalität, hat jedoch einen nahezu identischen Aufbau wie der VLMT. Zu diesem Test wurden fünf verschiedene Versionen verwendet, so dass es zu keinen Wiederholungen kam. Interessant ist hier, dass zwischen dem ersten und dem zweiten Testdurchlauf (BL und T3) eine starke Lernleistungssteigerung zu beobachten ist,

die in beiden Gruppen unabhängig von der Intervention auftritt. Hier liegt die Vermutung nahe, dass es einen „initialen Lerneffekt“ gibt. Dieser entsteht durch das einfache „Kennenlernen des Tests“, d.h. ab der zweiten Durchführung sind die Probanden auf die Durchführung des Tests vorbereitet. Dies könnte sich insofern relevant auswirken, da die Zeit des „Einprägens“ im BVMT auf 10 Sekunden limitiert ist.

Das große Potential von Sport zur Linderung MS-assoziierter Fatigue wurde bereits mehrfach hervorgehoben (Heine et al. 2015). Daher wird es in Zukunft von erheblichem Interesse sein, die zu Grunde liegenden Mechanismen genauer zu beleuchten.

Des Weiteren wird es darum gehen, die physiologische und psychologische Wirkung von Sport bei MS genau zu definieren. Dazu werden weitere, wohl überlegte klinische Studien mit größeren Fallzahlen und definierten Interventionsphasen und Interventionsübungen nötig sein. Durch technische Innovationen wie z.B. sog. „Aktivitätstracker“ werden in Zukunft Daten genauer und in größerem Umfang erfasst werden können. Hierdurch wird es möglich sein Stör- und Einflussfaktoren besser zu identifizieren. Es wird darum gehen, konkrete Empfehlungen für MS-Patienten auszuarbeiten, sowie eine optimierte rehabilitationsmedizinische Versorgung anzustreben.

Ein weiteres vielversprechendes Forschungsgebiet liegt im Bereich der genaueren Exploration von Zusammenhängen zwischen Fatigue, Ernährung und BMI.

5 Zusammenfassung

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war, die Wirksamkeit eines internetbasierten Kräftigungs- und Ausdauertrainings (eTraining) bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RR-MS) und klinisch isoliertem Syndrom (CIS) in Bezug auf das Profil und den Ausprägungsgrad von Fatigue, erfasst anhand der Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC), herauszuarbeiten. Darüber hinaus wurde die Auswirkung von eTraining in Bezug auf Kognition, Selbstwahrnehmung, Krankheitsverarbeitung, Depression und Lebensqualität untersucht. Des Weiteren wurde in einer longitudinalen Verlaufsbeobachtung die Langzeitwirkung von eTraining über die Interventionsdauer hinaus untersucht. Auch die Adhärenz zum eTraining wurde erfasst.

Es werden Daten zum Zeitpunkt der Baseline (BL), nach drei (T3), sechs (T6), neun (T9), und zwölf (T12) Monaten erhoben. Die gesamte Studiendauer wird in vier Beobachtungszeiträume (M3-M12) unterteilt.

Das Studienkollektiv bestand aus 83 Patienten, die bei BL randomisiert zwei Untersuchungsgruppen zugeteilt wurden: Sofortgruppe (SG) und Verzögerte Gruppe (VG). Die SG mit 45 Probanden begann direkt nach BL mit dem dreimonatigen eTraining. Die VG mit 38 Patienten begann nach einer dreimonatigen Wartezeit mit einem sechsmonatigen eTraining.

Die Gesamtfatigue verbesserte sich in der SG im Interventionszeitraum (M3) signifikant ($p < 0.01$). Es zeigte sich insbesondere eine hoch signifikante ($p < 0.01$) Verbesserung der motorischen Fatigue bei einer beachtlichen Effektstärke (ES) von -0.67 . Weitere statistisch signifikante Verbesserungen ($p < 0.05$) zeigten sich in der SG im Bereich der Depressivität (ADS), der Lebensqualität (FAMS) und selbst erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA). Eine Besonderheit im ersten Beobachtungszeitraum (M3) ist, dass die VG als Kontrollgruppe gesehen werden kann und somit eine Zeit*Gruppen-Interaktion ermittelt werden kann. Es zeigte sich ein statistischer Trend ($p = 0.09$) zur stärkeren motorischen Fatiguereduktion in der SG. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten sich Verbesserungen im Bereich der Lebensqualität bezogen auf die Krankheitssymptome (FAMS-Symp.-Score) statistisch signifikant ($p = 0.003$) durchsetzen.

In der VG fand sich in den ersten drei Interventionsmonaten (M6) lediglich im Bereich der motorischen Fatigue eine signifikante ($p=0.03$) Verbesserung. In den folgenden drei Interventionsmonaten (M9) konnte in der VG keine weitere Besserung der Fatigue, jedoch eine Stabilisierung auf verbessertem Niveau beobachtet werden.

Betrachtet man den Langzeiteffekt des eTrainings in der SG über die Intervention hinaus, so zeigt sich ebenfalls eine Stabilisierung der Fatigewerte auf gebessertem Niveau. Nach neun Monaten befand sich die Fatigue statistisch signifikant ($p=0.007$) unterhalb des Ausgangsniveaus.

Die Adhärenz zum eTraining nahm nach drei Monaten in der VG deutlich ab: von durchschnittlich 23.5 insgesamt ausgeübten Sporteinheiten in der ersten Interventionsphase (M6) im Vergleich zu 11.8 Sporteinheiten in der zweiten Interventionsphase (M9).

Signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen Fatigue (FSMC), Depressivität (ADS), Lebensqualität (FAMS), selbsterlebten Defiziten der Aufmerksamkeit (FEDA), körperlicher Beeinträchtigung (EDSS), Body-Mass-Index (BMI), und Sportlicher Aktivität bei BL.

Die Ergebnisse unserer Studie weisen darauf hin, dass eTraining Fatigue, dabei motorische Fatigue in stärkerem Maße als kognitive Fatigue, positiv beeinflussen kann. Unterstreichen konnten wir diesen Effekt durch den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen BMI und Fatigue. Es bedarf jedoch noch weiterer klinischer Studien mit größeren Fallzahlen und klar definierten Interventionszeiträumen und Interventionsübungen um die positive Wirkung von Sport auf Fatigue final zu beweisen.

6 Literaturverzeichnis

1. Acheson, E. D.; Bachrach, C. A.; Wright, F. M. (1960): Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 35, 132–147.
2. Achiron, A.; Barak, Y. (2003): Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74, 443–446.
3. Achiron, A.; Givon, U.; Magalashvili, D.; Dolev, M.; Zaltzman, S. L.; Kalron, A.; Stern, Y.; Mazor, Z.; Ladkani, D.; Barak, Y. (2015): Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21, 767–775.
4. Adler, G.; Lembach, Y. (2015): Memory and selective attention in multiple sclerosis: cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1–5.
5. Amato, M. P.; Ponziani, G.; Rossi, F.; Liedl, C. L.; Stefanile, C.; Rossi, L. (2001a): Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 7, 340–344.
6. Amato, M. P.; Ponziani, G.; Siracusa, G.; Sorbi, S. (2001b): Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology* 58, 1602–1606.
7. Amato, M. P.; Zipoli, V.; Portaccio, E. (2006): Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the neurological sciences* 245, 41–46.
8. Andersson, M.; Alvarez-Cermeno, J.; Bernardi, G.; Cogato, I.; Fredman, P.; Frederiksen, J.; Fredrikson, S.; Gallo, P.; Grimaldi, L. M.; Grønning, M. (1994): Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 57, 897–902.
9. Andersson, P. B.; Goodkin, D. E. (1996): Current pharmacologic treatment of multiple sclerosis symptoms. *The Western journal of medicine* 165, 313–317.

-
10. Andreasen, A. K.; Jakobsen, J.; Soerensen, L.; Andersen, H.; Petersen, T.; Bjarkam, C. R.; Ahdidan, J. (2010): Regional brain atrophy in primary fatigued patients with multiple sclerosis. *Neuroimage* 50, 608–615.
 11. Andreasen, A. K.; Stenager, E.; Dalgas, U. (2011): The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17, 1041–1054.
 12. Asano, M.; Dawes, D. J.; Arafah, A.; Moriello, C.; Mayo, N. E. (2009): What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15, 412–421.
 13. Ascherio, A.; Munger, K. L. (2007a): Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of Neurology* 61, 288–299.
 14. Ascherio, A.; Munger, K. L. (2007b): Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology* 61, 504–513.
 15. Ascherio, A.; Munger, K. L.; Simon, K. C. (2010): Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 9, 599–612.
 16. Bakshi, R. (2003): Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 9, 219–227.
 17. Bakshi, R.; Shaikh, Z. A.; Miletich, R. S.; Czarnecki, D.; Dmochowski, J.; Henschel, K.; Janardhan, V.; Dubey, N.; Kinkel, P. R. (2000): Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6, 181–185.
 18. Barak, A.; Klein, B.; Proudfoot, J. G. (2009): Defining internet-supported therapeutic interventions. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 38, 4–17.
 19. Bayas, A.; Rieckmann, P. (2000): Multiple Sklerose und Sport. *Aktuelle Neurologie* 27, 258–261.
 20. Beatty, W. W.; Wilbanks, S. L.; Blanco, C. R.; Hames, K. A.; Tivis, R.; Paul, R. H. (1996): Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on

the selective reminding test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 18, 56–62.

21. Benedict, R. H. (1997): BVM-T-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) Professional manual. *Odessa, USA: Psychological Assessment Resources, Inc*, 1–4.

22. Benedict, R. H. B.; Amato, M. P.; Boringa, J.; Brochet, B.; Foley, F.; Fredrikson, S.; Hamalainen, P.; Hartung, H.; Krupp, L.; Penner, I.; Reder, A. T.; Langdon, D. (2012): Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BioMed Central Neurology* 12, 55–62.

23. Berchtold, N. C.; Chinn, G.; Chou, M.; Kesslak, J. P.; Cotman, C. W. (2005): Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 133, 853–861.

24. Bigland-Ritchie, B.; Woods, J. J. (1984): Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* 7, 691–699.

25. Bobholz, J. A.; Rao, S. M. (2003): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology* 16, 283–288.

26. Braley, T. J.; Chervin, R. D. (2010): Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 33, 1061–1067.

27. Branas, P.; Jordan, R.; Fry-Smith, A.; Burls, A.; Hyde, C. (2000): Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 4, 1–61.

28. Brassington, J. C.; Marsh, N. V. (1998): Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology review* 8, 43–77.

29. Briken, S.; Gold, S. M.; Patra, S.; Vettorazzi, E.; Harbs, D.; Tallner, A.; Ketels, G.; Schulz, K. H.; Heesen, C. (2014): Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20, 382–390.

30. Bryant, D.; Chiaravalloti, N. D.; DeLuca, J. (2004): Objective Measurement of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis. *Rehabilitation Psychology* 49, 114–122.

-
31. Butland, R. J.; Pang, J.; Gross, E. R.; Woodcock, A. A.; Geddes, D. M. (1982): Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British medical journal (Clinical research ed.)* 284, 1607–1608.
32. Carter, A.; Daley, A.; Humphreys, L.; Snowden, N.; Woodroffe, N.; Petty, J.; Roalfe, A.; Tosh, J.; Sharrack, B.; Saxton, J. (2014): Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20, 1112–1122.
33. Cassard, S.; Bhargava, P.; Steele, S.; Revirajan, N.; Waubant, E.; Mowry, E. (2015): Multiple sclerosis patients differ from healthy controls on antioxidant and anti-inflammatory nutrients from self-reported diet history (P2. 209). *Neurology* 84, P2. 209.
34. Chaudhuri, A.; Behan, P. O. (2000): Fatigue and basal ganglia. *Journal of the neurological sciences* 179, 34–42.
35. Chaudhuri, A.; Behan, P. O. (2004): Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 363, 978–988.
36. Chiaravalloti, N. D.; DeLuca, J. (2008): Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 7, 1139–1151.
37. Chwastiak, L. A.; Gibbons, L. E.; Ehde, D. M.; Sullivan, M.; Bowen, J. D.; Bombardier, C. H.; Kraft, G. H. (2005): Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research* 59, 291–298.
38. Cleare, A. J. (2003): The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocrine reviews* 24, 236–252.
39. Comi, G.; Leocani, L.; Rossi, P.; Colombo, B. (2001): Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of neurology* 248, 174–179.
40. Cotman, C. W.; Berchtold, N. C. (2002): Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in neurosciences* 25, 295–301.
41. Cotman, C. W.; Berchtold, N. C.; Christie, L.-A. (2007): Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences* 30, 464–472.

-
42. Dalgas, U.; Kant, M.; Stenager, E. (2010a): Krafttraining bei schubförmig verlaufender Multipler Sklerose. Resistance Training in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Aktuelle Neurologie* 2010, 213–218.
43. Dalgas, U.; Stenager, E.; Ingemann-Hansen, T. (2008): Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14, 35–53.
44. Dalgas, U.; Stenager, E.; Jakobsen, J.; Petersen, T.; Hansen, H. J.; Knudsen, C.; Overgaard, K.; Ingemann-Hansen, T. (2010b): Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16, 480–490.
45. Dalgas, U.; Stenager, E.; Sloth, M. (2015): The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 22, 443–e34.
46. Dalton, C. M.; Chard, D. T.; Davies, G. R.; Miszkiel, K. A.; Altmann, D. R.; Fernando, K.; Plant, G. T.; Thompson, A. J.; Miller, D. H. (2004): Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 127, 1101–1107.
47. De Sonneville, L M J; Boringa, J. B.; Reuling, I E W; Lazeron, R H C; Ader, H. J.; Polman, C. H. (2002): Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 40, 1751–1765.
48. DeLuca, J.; Barbieri-Berger, S.; Johnson, S. K. (1994): The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 16, 183–189.
49. DeLuca, J.; Johnson, S. K.; Beldowicz, D.; Natelson, B. H. (1995): Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 58, 38–43.
50. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-

050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08.pdf, zuletzt geprüft am 11.02.2016.

51. Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (2007): Leitlinie Vorsorgeuntersuchung im Sport. PAR-Q-Fragebogen. Online verfügbar unter http://www.dgsp.de/_downloads/allgemein/leitlinie_vorsorgeuntersuchung_4.10.2007-Anlage-1.pdf, zuletzt geprüft am 26.02.2016.

52. Dobryakova, E.; Genova, H. M.; DeLuca, J.; Wylie, G. R. (2015): The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Frontiers in neurology* 6, doi: 10.3389/fneur.2015.00052.

53. Ebers, G. C.; Sadovnick, A. D. (1994): The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *Journal of neuroimmunology* 54, 1–17.

54. Ebers, G. C.; Sadovnick, A. D.; Risch, N. J. (1995): A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 377, 150–151.

55. Engel, C.; Greim, B.; Zettl, U. K. (2005): Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Der Nervenarzt* 76, 943–953.

56. Ensari, I.; Motl, R. W.; Pilutti, L. A. (2014): Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: results of a meta-analysis. *Journal of psychosomatic research* 76, 465–471.

57. Feinstein, A.; Kartsounis, L. D.; Miller, D. H.; Youl, B. D.; Ron, M. A. (1992): Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55, 869–876.

58. Filippi, M.; Rocca, M. A.; Colombo, B.; Falini, A.; Codella, M.; Scotti, G.; Comi, G. (2002): Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 15, 559–567.

59. Filippi, M.; Rocca, M. A.; Mezzapesa, D. M.; Falini, A.; Colombo, B.; Scotti, G.; Comi, G. (2004): A functional MRI study of cortical activations associated with object manipulation in patients with MS. *Neuroimage* 21, 1147–1154.

60. Fischer, J. S.; LaRocca, N. G.; Miller, D. M.; Ritvo, P. G.; Andrews, H.; Paty, D. (1999): Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 5, 251–259.

-
61. Fisk, J. D.; Pontefract, A.; Ritvo, P. G.; Archibald, C. J.; Murray, T. J. (1994): The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences* 21, 9–14.
62. Flachenecker, P.; Muller, G.; Konig, H.; Meissner, H.; Toyka, K. V.; Rieckmann, P. (2006): "Fatigue" in multiple sclerosis. Development and validation of the "Würzburger Fatigue Inventory for MS". *Der Nervenarzt* 77, 165–174.
63. Flachenecker, P.; Stuke, K.; Elias, W.; Freidel, M.; Haas, J.; Pitschnau-Michel, D.; Schimrigk, S.; Zettl, U. K.; Rieckmann, P. (2008): Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Ärzteblatt international* 105, 113–119.
64. Flachenecker, P.; Zettl, U. K.; Götze, U.; Haas, J.; Schimrigk, S.; Elias, W.; Pette, M.; Eulitz, M.; Hennig, M.; Bertram, J. (2005): MS-Register in Deutschland—Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Der Nervenarzt* 76, 967–975.
65. Foong, J.; Rozewicz, L.; Quaghebeur, G.; Davie, C. A.; Kartsounis, L. D.; Thompson, A. J.; Miller, D. H.; Ron, M. A. (1997): Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 120, 15–26.
66. Ford, H.; Trigwell, P.; Johnson, M. (1998): The nature of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research* 45, 33–38.
67. Gandevia, S. C. (2001): Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological reviews* 81, 1725–1789.
68. Geertz, W.; Dechow, A.-S.; Patra, S.; Heesen, C.; Gold, S. M.; Schulz, K.-H. (2015): Changes of Motivational Variables in Patients with Multiple Sclerosis in an Exercise Intervention: Associations between Physical Performance and Motivational Determinants. *Behavioural neurology* 2015, doi: 10.1155/2015/248193.
69. Giovannoni, G. (2006): Multiple sclerosis related fatigue. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, 2–3.
70. Giovannoni, G.; Hartung, H. P. (1996): The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome. *Current Opinion in Neurology* 9, 165–177.
71. Gold, S. M.; Schulz, K.-H.; Hartmann, S.; Mladek, M.; Lang, U. E.; Hellweg, R.; Reer, R.; Braumann, K.-M.; Heesen, C. (2003): Basal serum levels and reactivity of nerve growth

factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *Journal of neuroimmunology* 138, 99–105.

72. Greter, M.; Heppner, F. L.; Lemos, M. P.; Odermatt, B. M.; Goebels, N.; Laufer, T.; Nöelle, R. J.; Becher, B. (2005): Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nature medicine* 11, 328–334.

73. Gronseth, G. S.; Ashman, E. J. (2000): Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54, 1720–1725.

74. Hartmann, M.; Heumann, R.; Lessmann, V. (2001): Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *The EMBO journal* 20, 5887–5897.

75. Hartung, H. P.; Rieckmann, P. (1997): Pathogenesis of immune-mediated demyelination in the CNS. *Journal of neural transmission Supplementum* 50, 173–181.

76. Hautzinger, M.; Bailer, M.; Hofmeister, D.; Keller, F. (2012): Allgemeine Depressions-skala (ADS) - Manual. 2. überarbeitete und neu normierte Auflage. Göttingen: Hogrefe, 15-24.

77. Hedström, A. K.; Olsson, T.; Alfredsson, L. (2012): High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18, 1334–1336.

78. Heesen, C.; Nawrath, L.; Reich, C.; Bauer, N.; Schulz, K.-H.; Gold, S. M. (2006a): Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77, 34–39.

79. Heesen, C.; Romberg, A.; Gold, S.; Schulz, K.-H. (2006b): Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment. *Expert review of neurotherapeutics* 6, 347–355.

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

81. Heine, M.; van de Port, I.; Rietberg, M. B.; van Wegen, E. E.; Kwakkel, G. (2015): Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 9, doi: 10.1002/14651858.CD009956.pub2.

-
82. Helmstaedter, C.; Durwen, H. F. (1990): The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 141, 21–30.
83. Helmstaedter C.; Lendt M.; Lux S. (2001): VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest – Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH, 15-23.
84. Hernan, M. A.; Olek, M. J.; Ascherio, A. (1999): Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 53, 1711–1718.
85. Iriarte, J.; Subira, M. L.; Castro, P. (2000): Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6, 124–130.
86. Janardhan, V.; Bakshi, R. (2002): Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *Journal of the neurological sciences* 205, 51–58.
87. Johns, M. W. (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.
88. Johnson, S. K.; Lange, G.; DeLuca, J.; Korn, L. R.; Natelson, B. (1997): The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Applied neuropsychology* 4, 145–153.
89. Karpatkin, H. I. (2005): Multiple sclerosis and exercise: a review of the evidence. *International Journal of MS Care* 7, 36–41.
90. Kesselring, J.; Thompson, A. J. (1997): Spasticity, ataxia and fatigue in multiple sclerosis. *Bailliere's clinical neurology* 6, 429–445.
91. Khan, F.; Amatya, B.; Galea, M. (2014): Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Frontiers in neurology* 5, doi: 10.3389/fneur.2014.00177.
92. Kjølhede, T.; Dalgas, U.; Gade, A. B.; Bjerre, M.; Stenager, E.; Petersen, T.; Vissing, K. (2015): Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, doi: 10.1111/sms.12504.

-
93. Kobelt, G.; Berg, J.; Lindgren, P.; Fredrikson, S.; Jönsson, B. (2006): Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, 918–926.
94. Koch-Henriksen, N.; Sørensen, P. S. (2010): The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology* 9, 520–532.
95. Krupp, L. B.; Alvarez, L. A.; LaRocca, N. G.; Scheinberg, L. C. (1988): Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 45, 435–437.
96. Krupp, L. B.; Coyle, P. K.; Doscher, C.; Miller, A.; Cross, A. H.; Jandorf, L.; Halper, J.; Johnson, B.; Morgante, L.; Grimson, R. (1995): Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 45, 1956–1961.
97. Krupp, L. B.; Elkins, L. E. (2000): Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 55, 934–939.
98. Krupp, L. B.; LaRocca, N. G.; Muir-Nash, J.; Steinberg, A. D. (1989): The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology* 46, 1121–1123.
99. Kuhlmann, T.; Lingfeld, G.; Bitsch, A.; Schuchardt, J.; Brück, W. (2002): Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 125, 2202–2212.
100. Kujala, P.; Portin, R.; Revonsuo, A.; Ruutiainen, J. (1994): Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain* 117, 1115–1126.
101. Kurtzke, J. F. (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1452.
102. Kurtzke, J. F. (2000): Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? Lectio Doctoralis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 21, 383–403.
103. Kutzelnigg, A.; Lassmann, H. (2005): Cortical lesions and brain atrophy in MS. *Journal of the neurological sciences* 233, 55–59.

-
104. Larson, E. B.; Wang, L.; Bowen, J. D.; McCormick, W. C.; Teri, L.; Crane, P.; Kukull, W. (2006): Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of internal medicine* 144, 73–81.
105. Lassmann, H. (2003): Axonal injury in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74, 695–697.
106. Lassmann, H.; Raine, C. S.; Antel, J.; Prineas, J. W. (1998): Immunopathology of multiple sclerosis: report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *Journal of neuroimmunology* 86, 213–217.
107. Latimer-Cheung, A. E.; Pilutti, L. A.; Hicks, A. L.; Martin Ginis, Kathleen A.; Fenuta, A. M.; MacKibbin, K. A.; Motl, R. W. (2013): Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 94, 1800–1828.
108. Le Page, C.; Ferry, A.; Rieu, M. (1994): Effect of muscular exercise on chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 77, 2341–2347.
109. Löllgen, H.; Boldt, F.; Berbalk, A.; Halle, M.; Hoffmann, G.; Schmidt-Trucksäß, A.; Urhausen, A.; Völker, K.; Zurstegge, M. (2002): Leitlinien zur Belastungsuntersuchung in der Sportmedizin. *DGSP-Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention*, 1–9.
110. Lublin, F. D.; Reingold, S. C. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology* 46, 907–911.
111. Lucchinetti, C.; Bruck, W.; Parisi, J.; Scheithauer, B.; Rodriguez, M.; Lassman, H. (2000): Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology* 47, 707–717.
112. Malekzadeh, A.; van de Geer-Peeters, W.; Groot, V. de; Elisabeth Teunissen, C.; Beckerman, H. (2015): Fatigue in patients with multiple sclerosis: is it related to pro-and anti-inflammatory cytokines? *Disease markers* 2015, doi: 10.1155/2015/758314.
113. McCullagh, R.; Fitzgerald, A. P.; Murphy, R. P.; Cooke, G. (2008): Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. *Clinical rehabilitation* 22, 206–214.

-
114. McDonald, I. W. (2001): Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 50, 121–127.
115. Meinl, E.; Krumbholz, M.; Hohlfeld, R. (2006): B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Annals of Neurology* 59, 880–892.
116. Meuth, S. G. (2015): Zeigen die neuen oralen Therapien Vorteile in der Basistherapie der Multiplen Sklerose? *Pro. Der Nervenarzt* 86, doi: 10.1007/s00115-014-4243-z.
117. Mills, R. J.; Young, C. A. (2008): A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *An International Journal of Medicine* 101, 49–60.
118. Minden, S. L.; Schiffer, R. B. (1990): Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of neurology* 47, 98–104.
119. Morrow, S. A.; Weinstock-Guttman, B.; Munschauer, F. E.; Hojnacki, D.; Benedict, R. H. (2009): Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Multiple Sclerosis* 15, 998–1005.
120. Mostert, S.; Kesselring, J. (2002): Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 8, 161–168.
121. Motl, R. W.; Dlugonski, D.; Wójcicki, T. R.; McAuley, E.; Mohr, D. C. (2011a): Internet intervention for increasing physical activity in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17, 116–128.
122. Motl, R. W.; Sandroff, B. M.; Benedict, Ralph H B (2011b): Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17, 1034–1040.
123. Motl, R. W.; Snook, E. M.; McAuley, E.; Gliottoni, R. C. (2006): Symptoms, self-efficacy, and physical activity among individuals with multiple sclerosis. *Research in nursing & health* 29, 597–606.
124. Motl, R. W.; Suh, Y.; Weikert, M. (2010): Symptom cluster and quality of life in multiple sclerosis. *Journal of pain and symptom management* 39, 1025–1032.

-
125. Munger, K. L.; Bentzen, J.; Laursen, B.; Stenager, E.; Koch-Henriksen, N.; Sørensen, T. I. A.; Baker, J. L. (2013): Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1323–1329.
126. Muthny, F. A. (1989): FKV Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung – Manual. Weinheim, Basel: Beltz Test GmbH, 6-15.
127. Myers, L. W. (1992): Treatment of multiple sclerosis with ACTH and corticosteroids. In: *Treatment of Multiple Sclerosis*: Springer, 135–156.
128. Ng, A. V.; Kent-Braun, J. A. (1997): Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Medicine and science in sports and exercise* 29, 517–523.
129. Oken, B. S.; Kishiyama, S.; Zajdel, D.; Bourdette, D.; Carlsen, J.; Haas, M.; Hugos, C.; Kraemer, D. F.; Lawrence, J.; Mass, M. (2004): Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 62, 2058–2064.
130. Orton, S.-M.; Herrera, B. M.; Yee, I. M.; Valdar, W.; Ramagopalan, S. V.; Sadovnick, A. D.; Ebers, G. C.; Canadian Collaborative Study Group (2006): Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology* 5, 932–936.
131. Penner, I. K.; Raselli, C.; Stocklin, M.; Opwis, K.; Kappos, L.; Calabrese, P. (2009): The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15, 1509–1517.
132. Penner, I.-K.; Bechtel, N.; Raselli, C.; Stöcklin, M.; Opwis, K.; Kappos, L.; Calabrese, P. (2007): Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13, 1161–1167.
133. Penner, I.-K.; Rausch, M.; Kappos, L.; Opwis, K.; Radü, E. W. (2003): Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of neurology* 250, 461–472.
134. Peyser, J. M.; Rao, S. M.; LaRocca, N. G.; Kaplan, E. (1990): Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 47, 94–97.
135. Piras, M. R.; Magnano, I.; Canu, E D G; Paulus, K. S.; Satta, W. M.; Soddu, A.; Conti, M.; Achene, A.; Solinas, G.; Aiello, I. (2003): Longitudinal study of cognitive dysfunction in

multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74, 878–885.

136. Pittion-Vouyovitch, S.; Debouverie, M.; Guillemin, F.; Vandenberghe, N.; Anxionat, R.; Vespignani, H. (2006): Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *Journal of the neurological sciences* 243, 39–45.
137. Podsiadlo, D.; Richardson, S. (1991): The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society* 39, 142–148.
138. Polman, C. H.; Reingold, S. C.; Banwell, B.; Clanet, M.; Cohen, J. A.; Filippi, M.; Fujihara, K.; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 69, 292–302.
139. Poser, C. M.; Paty, D. W.; Scheinberg, L.; McDonald, W. I.; Davis, F. A.; Ebers, G. C.; Johnson, K. P.; Sibley, W. A.; Silberberg, D. H.; Tourtellotte, W. W. (1983): New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 13, 227–231.
140. Prakash, R. S.; Snook, E. M.; Erickson, K. I.; Colcombe, S. J.; Voss, M. W.; Motl, R. W.; Kramer, A. F. (2007): Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 34, 1238–1244.
141. Prakash, R. S.; Snook, E. M.; Motl, R. W.; Kramer, A. F. (2010): Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res* 1341, 41–51.
142. Prineas, J. W.; Kwon, E. E.; Cho, E.; Sharer, L. R.; Barnett, M. H.; Oleszak, E. L.; Hoffman, B.; Morgan, B. P. (2001): Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50, 646–657.
143. Rao, S. M.; Grafman, J.; DiGiulio, D.; Mittenberg, W.; Bernardin, L.; Leo, G. J.; Luchetta, T.; Unverzagt, F. (1993): Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 7, 364–374.
144. Rao, S. M.; Leo, G. J.; Bernardin, L.; Unverzagt, F. (1991a): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41, 685–691.

-
145. Rao, S. M.; Leo, G. J.; Bernardin, L.; Unverzagt, F. (1991b): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41, 685–691.
146. Rao, S. M.; St Aubin-Faubert, P.; Leo, G. J. (1989): Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 11, 471–477.
147. Rietberg, M. B.; van Wegen, E. E. H.; Uitdehaag, B. M. J.; Kwakkel, G. (2011): The association between perceived fatigue and actual level of physical activity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17, 1231–1237.
148. Robertson, C. L.; Ishibashi, K.; Chudzynski, J.; Mooney, L. J.; Rawson, R. A.; Dolezal, B. A.; Cooper, C. B.; Brown, A. K.; Mandelkern, M. A.; London, E. D. (2015): Effect of Exercise Training on Striatal Dopamine D2/D3 Receptors in Methamphetamine Users during Behavioral Treatment. *Neuropsychopharmacology*, doi: 10.1038/npp.2015.331.
149. Roelcke, U.; Kappos, L.; Lechner-Scott, J.; Brunnschweiler, H.; Huber, S.; Ammann, W.; Plohm, A.; Dellas, S.; Maguire, R. P.; Missimer, J. (1997): Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 48, 1566–1571.
150. Rovaris, M.; Confavreux, C.; Furlan, R.; Kappos, L.; Comi, G.; Filippi, M. (2006): Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet Neurology* 5, 343–354.
151. Sadovnick, A. D.; Dyment, D. A.; Ebers, G. C.; Risch, N. J.; Canadian Collaborative Study Group (1996): Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *The Lancet* 347, 1728–1730.
152. Sandry, J.; Genova, H. M.; Dobryakova, E.; DeLuca, J.; Wylie, G. (2014): Subjective cognitive fatigue in multiple sclerosis depends on task length. *Frontiers in neurology* 5, doi: 10.3389/fneur.2014.00214.
153. Schulz, D.; Kopp, B.; Kunkel, A.; Faiss, J. H. (2006): Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of neurology* 253, 1002–1010.
154. Schwartz, C. E.; Coulthard-Morris, L.; Zeng, Q. (1996): Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 77, 165–170.

-
155. Sepulcre, J.; Masdeu, J. C.; Goni, J.; Arrondo, G.; Velez de Mendizabal, N.; Bejarano, B.; Villoslada, P. (2009): Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15, 337–344.
156. Simmons, R. D.; Ponsonby, A.-L.; van der Mei, Ingrid A F; Sheridan, P. (2004): What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 10, 202–211.
157. Sorenson, M.; Jason, L.; Peterson, J.; Herrington, J.; Mathews, H. (2014): Brain derived neurotrophic factor is decreased in Chronic Fatigue Syndrome and multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Neurophysiology* 12, doi: 10.4172/2155-9562.S12-013.
158. Stadelmann, C.; Kerschensteiner, M.; Misgeld, T.; Bruck, W.; Hohlfeld, R.; Lassmann, H. (2002): BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain* 125, 75–85.
159. Stroud, N. M.; Minahan, C. L. (2009): The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis. *Health and Quality of Life Outcomes* 7, doi: 10.1186/1477-7525-7-68.
160. Sturm, Walter (2005): Aufmerksamkeitsstörungen. Göttingen: Hogrefe, 104-109.
161. Surakka, J.; Romberg, A.; Ruutiainen, J.; Aunola, S.; Virtanen, A.; Karppi, S.-L.; Maentaka, K. (2004): Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 18, 737–746.
162. Tallner, A.; Mäurer, M.; Pfeifer, K. (2013a): Multiple Sklerose und körperliche Aktivität. *Der Nervenarzt* 84, 1238–1244.
163. Tallner, A.; Tzschoppe, R.; Peters, S.; Mäurer, M.; Pfeifer, K. (2013b): Internetgestützte Bewegungsförderung bei Personen mit Multipler Sklerose. *Neurologie & Rehabilitation* 19, 35–46.
164. Tejada-Simon, M. V.; Zang, Y. C. Q.; Hong, J.; Rivera, V. M.; Zhang, J. Z. (2003): Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 53, 189–197.

-
165. Tellez, N.; Comabella, M.; Julia, E.; Rio, J.; Tintore, M.; Brieva, L.; Nos, C.; Montalban, X. (2006): Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 12, 487–494.
166. Tintoré, M.; Rovira, A.; Martínez, M. J.; Rio, J.; Díaz-Villoslada, P.; Brieva, L.; Borrás, C.; Grivé, E.; Capellades, J.; Montalban, X. (2000): Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 21, 702–706.
167. van Schependom, J.; D'hooghe, M. B.; Cleynhens, K.; D'hooge, M.; Haelewyck, M. C.; Keyser, J. de; Nagels, G. (2014): The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *European journal of neurology* 21, 1219–1225.
168. Vogt, A.; Kappos, L.; Calabrese, P.; Stocklin, M.; Gschwind, L.; Opwis, K.; Penner, I.-K. (2009): Working memory training in patients with multiple sclerosis-comparison of two different training schedules. *Restorative neurology and neuroscience* 27, 225–235.
169. Vollmer, T. (2007): The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 256 Supplement 1, S5-S13.
170. Wang, G.-J.; Volkow, N. D.; Fowler, J. S.; Franceschi, D.; Logan, J.; Pappas, N. R.; Wong, C. T.; Netusil, N. (2000): PET studies of the effects of aerobic exercise on human striatal dopamine release. *Journal of Nuclear Medicine* 41, 1352–1356.
171. Waschbisch, A.; Tallner, A.; Pfeifer, K.; Mäurer, PD Dr M (2009): Multiple Sklerose und Sport. *Der Nervenarzt* 80, 688–692.
172. Weinshenker, B. G.; et al. (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based Study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112, 133–146.
173. Weinshenker, B. G.; O'Brien, P. C.; Petterson, T. M.; Noseworthy, J. H.; Lucchinetti, C. F.; Dodick, D. W.; Pineda, A. A.; Stevens, L. N.; Rodriguez, M. (1999): A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of Neurology* 46, 878–886.
174. White, L. J.; Castellano, V.; Mc Coy, S. C. (2006): Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *Journal of sports sciences* 24, 911–914.

-
175. White, L. J.; Dressendorfer, R. H. (2004): Exercise and multiple sclerosis. *Sports medicine* 34, 1077–1100.
176. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, 12877–12882.
177. Wingerchuk, D. M.; Lucchinetti, C. F.; Noseworthy, J. H. (2001): Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Laboratory Investigation* 81, 263–281.
178. Wishart, H.; Sharpe, D. (1997): Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 19, 810–824.
179. World Health Organisation (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic 894. Genf: World Health Organization, 8-9.
180. Zimmermann, C.; Hohlfeld, R. (1999): „Fatigue“ bei multipler Sklerose. *Der Nervenarzt* 70, 566–574.
181. Zimmermann, P.; Messner, C.; Poser, U.; Sedelmeier, P. (1991): Ein Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA). *Universität Freiburg: Unveröffentlichtes Manuskript.*

7 Danksagung

Diese Arbeit ist das Ergebnis mehrerer Jahre intensiver Arbeit. Über diese Jahre haben mich einige Menschen begleitet und unterstützt. An den letzten Zeilen meiner Dissertation angelangt, ist es an der Zeit mich bei all diesen Menschen zu bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. Schreiber für die freundliche Überlassung des Themas. Mit seiner motivierenden, wohlwollenden Art stand er mir über die Jahre mit Rat und Tat zur Seite. Vielen Dank!

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. A. Tallner (Institut für Sportwissenschaft und Sport der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg), der mit seinen MitarbeiterInnen das eTraining organisiert und durchgeführt hat. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung.

Vielen Dank an Frau Dr. U. Bauer-Steinhusen (Bayer HealthCare), für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung. Bayer hat die Durchführung der Studie durch einen Forschungs-Grant ermöglicht. Herzlichen Dank auch für die Unterstützung bei der Präsentation meiner Ergebnisse auf dem European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)-Kongress.

Vielen Dank an Herrn C. Hentschke für die Unterstützung in der statistischen Auswertung. Ein großer Dank an Herrn G. Berry, der mich mit einer außerordentlichen Geduld und Zuverlässigkeit in statistischen und organisatorischen Belangen unterstützte.

Ein großer Dank an Herrn Dr. M. Lang, sowie an alle MitarbeiterInnen der neurologischen Gemeinschaftspraxis Dres. Lang und Kollegen in Ulm. Insbesondere bedanke ich mich bei Frau Ö. Virsevci, K. Sebald und N. Denkinger für die Unterstützung bei der Rekrutierung, Organisation und Datenerhebung.

Einen herzlichen Dank an alle Ärzte und Study Nurses der kooperierenden Zentren.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei allen Patienten, die die Zeit und Energie aufgebracht haben an der Studie teilzunehmen. Ohne ihre ausdauernde Mitarbeit wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren liebevolle Unterstützung ich heute nicht an diesem Punkt stünde. Einen ganz besonderen Dank an meinen Freund, der mir in allen Phasen dieser Arbeit den Rücken stärkte, der mir viele Stunden geduldig zuhörte und

mich stets aufs Neue motivierte. Danke an alle liebe Menschen, die mich auf diesem Weg begleitet haben. Vielen Dank, dass es Euch gibt!

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.