

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Einfluss von Bewegungstraining auf kognitive Leistungsfähigkeit bei Menschen mit Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Leonie Josephin Wesselmann
aus Lemgo

promoviert am 12. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. G. Wunderlich

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Team der Metaanalyse.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Für die Veröffentlichung wurde der aktuelle Forschungsstand im Team aus Frau Rademacher und mir zunächst recherchiert, dann wurden die dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien, auf ihre Einschlusskriterien hin untersucht und bewertet und im Anschluss daran die gesammelten Daten ausgewertet. Hierzu hat Herr Javelle die Daten mittels R statistisch ausgewertet. Das Verfassen und Gestalten maßgeblicher Anteile der Veröffentlichung wurde hauptsächlich durch Frau Rademacher, Herrn Javelle und mich durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.05.2022

Unterschrift:.....

1Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Doktorarbeit niemals zustande gekommen wäre:

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch, für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer danke ich für seine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Metaanalyse in Köln.

Meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich ganz besonders herzlich danken für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.

Meinem Ehemann Kisi danke ich von ganzem Herzen für seine uneingeschränkte Unterstützung, seine Liebe und Motivation.

Dem Glitzer im Leben

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 1 Zusammenfassung | 9 |
| 2 Einleitung | 10 |
| 2.1 Hintergrund | 11 |
| 2.1.1 Bedeutung und Epidemiologie..... | 11 |
| 2.1.2 Symptomatik..... | 13 |
| 2.1.3 Genetik und Umwelt..... | 13 |
| 2.1.4 Pathogenese | 14 |
| 2.1.5 Therapie | 15 |
| 2.1.6 Sport und MS | 15 |
| 2.1.7 MS und Kognition..... | 18 |
| 2.1.8 MS, Sport und Kognition | 20 |
| 2.1.9 EDSS | 23 |
| 2.2 Ziele der Arbeit..... | 24 |
| 2.3 Forschungsfragen | 25 |
| 3 Material, Methoden & Ergebnisse..... | 26 |
| 3.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung: „Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials“ ²³⁴ | 26 |
| 3.2 Wichtige Abbildungen und Tabellen der Veröffentlichung | 29 |
| 3.3 Artikel | 37 |
| 4 Diskussion | 53 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 4.1 | Mangelhafte Methodik der Studien..... | 53 |
| 4.1.1 | Objektivitätskriterien..... | 54 |
| 4.1.2 | Fokus der Studien und Qualität der Tests..... | 55 |
| 4.1.3 | Studienpopulation..... | 57 |
| 4.1.4 | Bewegungstherapie..... | 62 |
| 4.2 | Konklusion..... | 66 |
| 4.2.1 | Handlungsempfehlungen..... | 70 |
| 5 | Literaturverzeichnis..... | 73 |
| 6 | Anhang..... | 105 |
| 6.1 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis..... | 105 |
| 6.2 | EDSS nach Amboss ²⁸⁷ | 105 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| al. | alii |
| B-Zellen | bone marrow assoziierte Zellen |
| BDNF | brain derived neurotrophic factor |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CD | cluster of differentiation |
| d.h. | das heißt |
| DMDs | disease modifying drugs |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| evtl. | Eventuell |
| FS | funktionelle Systeme |
| m | Meter |
| MAO-A-Hemmer | Monoaminoxidase-A-Hemmer |
| MS | Multiple Sklerose |
| PASAT | Paced Auditory Serial Addition Test |
| PEDro | Physiotherapy Evidence Database |
| PPMS | primary progressive multiple sclerosis |
| PRMS | progressive relapsing multiple sclerosis |
| RCT | randomized controlled trial |
| RRMS | relapsing remitting multiple sclerosis |
| SDMT | Symbol Digit Modalities Test |
| SPMS | secondary progressive multiple sclerosis |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor |
| T-Zellen | Thymus assoziierte Zellen |
| TESTEX | Tool for the assEssment of Study qualiTy and reporting in Exercise |
| VO2max | maximum oxygen consumption (V for Volume, O2 for oxygen, max for maximum) |
| VR | virtual reality |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentralnervensystem |

1 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine neurodegenerative, am ehesten autoimmunvermittelte Erkrankung, die vorrangig Frauen in der westlichen Welt betrifft. Da die Krankheit in der Regel um das 30. Lebensjahr herum erstmalig auftritt, haben die Betroffenen häufig einen langen Krankheitsverlauf vor sich, in dem sie in immer wiederkehrenden Schüben vor verschiedenste Probleme gestellt werden. Besonders häufig sind die Sehkraft in Form einer Optikusneuritis oder die Gehfähigkeit durch Sensibilitätsstörungen oder eine belastungsabhängige Schwäche der Beine betroffen. Unabhängig von den körperlichen Symptomen kann es dabei auch zu kognitiven Einschränkungen kommen, die sich unter anderem in einer verminderten Verarbeitungsgeschwindigkeit äußern können. Insgesamt leidet die Lebensqualität der Patienten erheblich, auch unter den kognitiven Einbußen, die teilweise dazu führen, dass alltägliche Dinge wie Autofahren oder Einkaufen zu einer großen Hürde werden.

Während die körperlichen Symptome mittlerweile relativ gut mittels Medikamenten behandelt werden können, ist die eingeschränkte Kognition bisher nicht gut therapierbar.

Sportliche Betätigung ist im Allgemeinen dafür bekannt, sich vorteilhaft auf verschiedene chronische Erkrankungen wie Herz-Kreislauferkrankungen, Adipositas, aber auch Depressionen und Fatigue auszuwirken. Auch die Kognition wird in Gesunden durch sportliche Aktivität gefördert.

Unser Ziel war es, herauszufinden, ob Sport die Kognition bei MS-Patienten verbessern kann, und wenn ja, welche Art Sport für welche kognitive Domäne besonders geeignet ist. Die Metaanalyse beschäftigt sich mit Studien, die genau das untersuchen.

Wir kommen zu dem Schluss, dass das Gebiet Sport in Bezug auf kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten noch weiterer Forschung bedarf. Die vorhandene Literatur bringt keine eindeutigen Ergebnisse hervor, was zum Großteil an der unzureichenden Datenlage liegen kann. Bei den vorhandenen Studien fehlt es nicht nur an einer Teilnehmerauswahl nach kognitiven Einschränkungen, sondern auch an kontrollierbaren und durchführbaren Trainingsangeboten, guten und dennoch einfach auswertbaren Kognitionstests und Kontrollgruppen, die tatsächlich als solche fungieren. Aufgrund dieser mangelhaften Forschungslage konnte keine detailliertere Analyse einzelner Interventionen auf bestimmte kognitive Domänen erfolgen.

2 Einleitung

Der „Atlas of MS“ berichtet, dass im Jahr 2020 weltweit fast drei Millionen Menschen von MS betroffen waren.¹ Diese (am ehesten) immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, die histopathologisch in unterschiedlicher Ausprägung zu Demyelinisierung, axonalem Schaden und Verlust von Neuronen führt,^{2,3} ist bisher nicht heilbar.⁴ 40 bis 70 % der Patienten leiden an einer Einschränkung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit, besonders in den Bereichen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit.⁵ Bisher gibt es wenig evidenzbasierte Empfehlungen, um die kognitiven Einschränkungen zu verhindern oder zu verbessern,^{6,7} jedoch ist in den letzten zehn Jahren Bewegungstherapie als unterstützender Behandlungsversuch immer weiter in den Vordergrund gerückt.⁸

Mehrere Studien haben einen positiven Einfluss von Bewegungstraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Gesunden, aber auch kognitiv eingeschränkten älteren und an neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Alzheimer und Schizophrenie leidenden Patienten, zeigen können.⁹⁻¹³ Die genauen Mechanismen sind noch unklar, es wird jedoch angenommen, dass Bewegungstraining die Bildung von neuronalen Wachstumsfaktoren steigert und somit zur Genese von Neuronen beiträgt.¹⁴⁻¹⁶ Außerdem hat Bewegungstraining einen anti-entzündlichen, immunregulatorischen Effekt und kann so bei der autoimmunen neurodegenerativen MS neuroprotektiv wirken.^{17,18}

Eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch Bewegungstraining konnte bisher für MS-Patienten noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Der Blick auf die Forschung zeigt, dass dies vor allem einer problematischen Datenlage geschuldet ist. Die wenigen Ergebnisse, auf die sich Aussagen über die Effektivität von Bewegungstrainings für MS-Patienten stützen ließen, kommen vorrangig aus Studien, die sich nicht auf Kognition konzentrieren. Des Weiteren verunmöglicht eine breite Varianz zwischen Studiendesigns und verwendeten Testverfahren den Vergleich der Studienergebnisse und damit den Erkenntnisgewinn, der MS-Patienten zu einem günstigen Verlauf und einer Verbesserung ihrer kognitiven Fähigkeiten zugutekommen könnte. Gerade mit Blick auf häufige Komorbiditäten wie Depression und Fatigue, die durchaus auch durch körperliche Aktivität gelindert werden können, lässt sich folgern, dass gerade MS-Patienten besonders von

einem detaillierteren Wissen über die Auswirkungen von Bewegungstraining und evidenzbasierten individuellen Trainingsplänen profitieren könnten.

2.1 Hintergrund

2.1.1 Bedeutung und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose ist eine nicht- traumatische, immunvermittelte neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS).¹⁹ Sie ist gekennzeichnet durch in Hirn und Rückenmark multifokal auftretende Läsionen oder Plaques, an denen es zu Entzündung und schließlich zu Demyelinisierung kommt.^{2,5,20} Die demyelinisierten Axone haben nicht nur eine herabgesetzte Leitgeschwindigkeit; sie können sogar selbst Schaden nehmen,² sodass es im Verlauf der Erkrankung an verschiedenen Stellen in Gehirn und Rückenmark zu teils irreversiblen Schäden kommt, die zu entsprechend akkumulierenden unterschiedlichen neurologischen Einschränkungen führen.^{5,20} Die Schädigung oder der Untergang der Axone treten früh im Erkrankungsverlauf auf und können zu permanenten Einschränkungen in Bewegung und Kognition oder zu neuropsychiatrischen Symptomen führen.^{5,18}

Weltweit sind ca. 2,8 Millionen Menschen von MS betroffen (Stand 2020),¹ allein in Deutschland sind es über 250.000¹ und somit ist MS die „häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung und vorzeitiger Berentung führt.“² Dabei zeigen Amerika (112) und Europa (133/100.000 Einwohner) deutlich höhere Prävalenzen als Afrika und die Westpazifikzone (jeweils 5/100.000).¹ Diese Verteilung wird am ehesten auf die vom Äquator aus stetig abnehmenden Vitamin D-Spiegel der Bevölkerung zurückgeführt.^{2,21}

Frauen sind etwa dreimal häufiger von Multipler Sklerose betroffen als Männer.²² Sind Männer jedoch betroffen, haben sie oft einen deutlich schlechteren Verlauf als Frauen mit progressiver Ausprägung der Erkrankung und häufigeren motorischen Einschränkungen.²³ Durch diesen ungünstigen Verlauf und die damit einhergehenden schnell auftretenden Einschränkungen sind Männer häufig deutlich inaktiver als Frauen.²⁴

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 30 (20–40) Jahren, sodass die Patienten oftmals in einer Phase der Planung und Ausgestaltung der eigenen privaten und beruflichen Ziele getroffen werden.²⁵ Dies führt nicht selten zu Arbeitslosigkeit und Frühberentung^{5,26,27} und somit zu großen Veränderungen in Leben, Lifestyle, Beruf und Jahreseinkommen,^{28,29}

was negative Auswirkungen auf den persönlichen und sozialen Alltag hat. Auch wenn die körperlichen Einschränkungen, die die MS mit sich bringt, viel dazu beitragen, ist der Einfluss der kognitiven Einbußen in diesem Bereich nicht zu unterschätzen.⁵ Erstaunlicherweise sind die Altersverteilungen für den Großteil der Patienten scheinbar unabhängig von der geografischen Verteilung und Häufigkeit der Erkrankung.^{2,30,31}

Eine relativ neue Entwicklung ist, dass die Diagnose 'Multiple Sklerose' bereits im Kindes- und Jugendalter und bei Menschen über 45 Jahren zunehmend häufig gestellt wird.³²⁻³⁴ Sind Kinder betroffen, sind es häufig Mädchen. Diese haben dann zwar oft eine längere Phase der schubförmigen MS, treten dennoch jünger in die sekundär-progressive Form über.³⁵

In aller Regel dauert die Krankheit mehrere Jahrzehnte. Durch die starken neurologischen Einschränkungen im Verlauf erhöht sich das Risiko von Infektionen und so begründet sich auch eine um fünf bis zehn Jahre verkürzte Lebenserwartung.³⁶ Zudem treten eine erhöhte Depressions- und Selbstmordrate auf, die wahrscheinlich auf die vielen Unsicherheiten und Einschränkungen im Alltag eines MS-Patienten zurückzuführen sind.³

Auf Basis der unterschiedlichen Verläufe, Schubraten und Progression der Erkrankung wird die MS in vier Typen unterteilt:³⁷ die schubförmige, auch relapsing-remitting (RRMS), die primär progressive (PPMS), progressive relapsing (PRMS) und sekundär progressive (SPMS). Zum Diagnosezeitpunkt haben die meisten Patienten (85 %) schubförmige MS, bei bis zu 80 % dieser Patienten geht diese in die sekundär progressive Form über, bei der kontinuierlich mehr Symptome auftreten und es zusätzlich zu Schüben oder Remissionen kommen kann.^{5,30} Auch wenn der Verlauf der Erkrankung nicht genau vorherzusagen ist, so haben doch die meisten Patienten zu Beginn eine schubförmige MS mit selten mehr als 1,5 Schüben pro Jahr. Der Verlauf ist gekennzeichnet durch wiederkehrende akute fokale neurologische Defizite, die sich mit Phasen der kompletten oder inkompletten Remission abwechseln. Im Laufe der Zeit werden die Remissionen immer inkompletter und Symptome persistieren.³

Circa 10–15 % der Patienten haben von vornherein keine Schübe, sie haben die primär-progressive Variante der MS. Diese Form tritt bei Männern und Frauen nahezu gleich häufig auf und der Altersgipfel der Manifestation ist eher in der vierten bis fünften Lebensdekade angesiedelt.²

2.1.2 Symptomatik

Die zu Beginn häufigste, schubförmige Form der MS ist gekennzeichnet durch akut auftretende Krankheitsverschlechterungen mit neuen oder bekannten Symptomen, den Schüben. Diese sind definiert als über mindestens 24 Stunden bestehend sowie im Abstand von mindestens 30 Tagen zum letzten Schub und nicht im Rahmen von Infektionen oder erhöhter Körpertemperatur auftretend.³⁸ Meist treten Sensibilitätsstörungen, eine Gangstörung mit belastungsabhängiger Schwäche der Beine und Gangunsicherheit oder eine einseitige Optikusneuritis auf.³⁶ Dabei liegt die Schubrate zu Beginn der Erkrankung unbehandelt bei ca. 1,8 Schüben pro Jahr³⁹ und nimmt dann kontinuierlich ab.

Im Durchschnitt erleben Patienten einen Schub in zwei Jahren, die neurologischen Symptome bilden sich dann normalerweise innerhalb von ein bis zwei Monaten zurück. Neurologische Defizite, die länger als sechs Monate vorherrschen, bleiben in der Regel bestehen und bessern sich höchstens.⁴⁰

Durch die große Varianz in der Entstehung der Plaques^{41,42} kann sich die chronische MS in signifikanten physischen und psychischen Symptomen und irreversiblen neurologischen Defiziten zeigen. Klinisch sehr variabel können Muskelschwäche, Ataxie, Tremor, Spastik, Paralyse, Balanceprobleme, kognitive Einschränkungen, Blindheit, Doppelsehen, Schwindel, eingeschränktes Schlucken und Sprechen, Sensibilitätsstörungen, Blasen- und Darmdysfunktion, Schmerzen, Fatigue und Depression auftreten.^{4,33,43,44}

Schlussendlich akkumulieren die Symptome zu irreversiblen neurologischen Defiziten.⁴⁵

Ab einem bestimmten Grad der Behinderung ist die Krankheitsprogression bei schubförmiger und progredienter Verlaufsform vergleichbar rasch.⁴⁶

2.1.3 Genetik und Umwelt

Das Risiko an MS zu erkranken ist hauptsächlich genetisch bedingt. Neben der familiär erhöht auftretenden Wahrscheinlichkeit scheint es jedoch auch einige umweltbedingte Komponenten^{41,47,48} zu geben, die den Ausbruch dieser bisher nicht heilbaren⁴ Erkrankung fördern oder behindern können. Hierzu gehören zufällige Ereignisse, epigenetische Mechanismen, intrauterine Bedingungen und Umweltfaktoren⁴¹ sowie immunologische und virale Einflüsse.⁴⁹

Grundsätzlich erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an MS zu erkranken, mit der Entfernung zum Äquator.³ Daher ist es relevant, welcher Ethnie man angehört, wie weit entfernt vom

Äquator man geboren wird und aufwächst, wie Klima, Umwelt und Lifestyle in dem Land beschaffen sind, in dem man seine Kindheit verbringt, und ob man als Kind von einem Hochrisiko- in ein Niedrigrisikogebiet zieht oder andersherum. Neben der Korrelation zu einem Vitamin-D-Mangel scheinen Viren und Rauchen in der Krankheitsentstehung von besonderer Relevanz zu sein.^{21,50-53}

Vitamin-D-Mangel: Vitamin D fördert die regulatorische T-Zell-Aktivität und vermindert so eine überschießende entzündliche Immunantwort. Bei einem Vitamin-D-Mangel, wie er in den Erdzonen fernab des Äquators aufgrund des fehlenden Sonnenlichts (und auch des Lifestyles mit 9-to-5-Jobs) üblich ist, tritt die MS wesentlich häufiger auf als in Äquatornähe.⁵⁴

Viren: Infektionen mit Masern-, Mumps-, Röteln- oder Epstein-Barr-Viren, besonders wenn diese nicht als Kind, sondern im jungen Erwachsenenalter auftreten, erhöhen die Wahrscheinlichkeit, an MS zu erkranken.⁵⁵ Und auch das Risiko eines Schubes erhöht sich nach viralen Infekten.³

Rauchen: Eine Metaanalyse mit Eigenangaben von MS-Patienten zum Rauchverhalten hat aufgezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit einer MS-Manifestation bei Aktiv- und Passivrauchern verstärkt wird und dass ein Rauchverzicht im Gegenzug den Übergang von der schubförmigen in die progrediente Form der MS verzögern kann.⁵⁶⁻⁵⁸

2.1.4 Pathogenese

Es wird angenommen, dass zu Beginn der Erkrankung eine verstärkte Migration von autoreaktiven Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn stattfindet. Regulatorische Defekte führen zu einer hierdurch ausgelösten Immunantwort, da die regulatorischen Lymphozyten die Effektorzellen nicht unterdrücken können.⁵⁹ Diese autoreaktiven Effektorzellen haben zu viel β -arrestin1, einen Schlüsselstoff, der das Überleben CD4-positiver T-Zellen gewährleistet und die Apoptose verhindert.⁶⁰ Im Gehirn führen dann vermutlich Probleme von lokalen Regulationsmechanismen zu den speziellen Entzündungsorten mit perivaskulären CD4+ und CD8+ T-Zell-Infiltraten und zur Entstehung von sogenannten Plaques aus schaumzelligen Makrophagen, die sich vor allem an den Seitenventrikeln, dem Corpus Callosum, im Kortex, subkortikal in der weißen Substanz, an den Sehnerven, im Hirnstamm und dem Rückenmark bilden. Entzündliche Infiltrate variieren in Anzahl und Verhältnis enthaltener B- und T-Zellen sowie Makrophagen.^{61,62}

Die sekundäre Progredienz entsteht durch eine Verschiebung der Entzündungsaktivität von starken Schüben zu leichter diffuser Entzündungsaktivität, die sich selbst aufrechterhält und so zu fortschreitender Demyelinisierung und axonalem Schaden führt.⁶³

2.1.5 Therapie

Die leitliniengerechte Therapie der MS fußt auf den drei Säulen: Schubtherapie, Verlaufsmodifikation und Symptomkontrolle. Zur Schubtherapie werden in der Regel hochdosierte Glucocorticoide bei Nicht-Ansprechen eine Plasmaseparation angestrebt. Als verlaufsmodifizierende Medikamente stehen mittlerweile eine ganze Reihe an Immunmodulatoren und -suppressiva zur Verfügung, die je nach individuellem Verlauf ausgesucht werden können. Die dritte Säule der symptomatischen Therapie beinhaltet Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Psychotherapie, medikamentöse symptomatische Therapien (z. B. antispastische Medikamente) und eine Hilfsmittelversorgung.⁶⁴

2.1.6 Sport und MS

Von sportlicher Aktivität wurde MS-Betroffenen lange Zeit abgeraten – zu groß war die Angst vor möglicher Krankheitsverschlechterung oder Heraufbeschwören eines Schubes durch Erhöhung der Körperkerntemperatur,^{60,65–67} welches als Uhthoff-Phänomen (Hitzeintoleranz) bekannt geworden ist.⁶⁸ Das Uhthoff-Phänomen bezeichnet ein Auftreten von MS-typischen Symptomen durch Überhitzung, die bei oder nach sportlicher Betätigung durch eine Erhöhung der Körperkerntemperatur auftritt.^{34,69,70} Der genaue Mechanismus ist weiterhin unklar,^{70–73} klar ist aber, dass das Uhthoff-Phänomen keine Kontraindikation für Sport darstellt, denn die meisten Symptome verschwinden innerhalb circa einer Stunde.⁷⁴

Die Angst vor körperlicher Betätigung und negativen Folgen im Rahmen der MS ist aber nicht vollkommen unbegründet: Durch eine mögliche Beeinträchtigung der Vasodilatation und des Schwitzens durch die MS kann es bei Sport treibenden MS-Patienten vermehrt zu einem Anstieg der Körperkerntemperatur kommen,^{70,75} sodass das Uhthoff-Phänomen gehäuft auftreten kann.

Außerdem wurde lange davon ausgegangen, dass die häufig bei MS-Patienten auftretende Fatigue durch den Sport verstärkt würde; folglich sollte Energie für den Alltag gespart werden, indem körperliche Betätigung gemieden wurde.^{67,76} Heutzutage hingegen deuten zahlreiche Studien und Reviews⁶⁷ darauf hin, dass durch sportliche Betätigung als Therapieergänzung nicht nur Funktionsfähigkeit und Lebensqualität verbessert werden können,⁷⁷ sondern auch Fatigue gemindert werden kann,⁷⁸ ohne dass hierdurch negative

Effekte oder Schübe zu befürchten sind. Daher wird sportliche Betätigung mittlerweile deutlich befürwortet und empfohlen.^{4,79}

Wahrscheinlich nicht zuletzt wegen der Angst vor jahrelang von Therapeuten und MS-Betroffenen befürchteten Verschlechterungen, herrscht leider immer noch eine große Diskrepanz zwischen der mittlerweile sehr guten Evidenz zu den Vorteilen von körperlicher Betätigung und der tatsächlichen körperlichen Aktivität der Betroffenen.⁸⁰

In den letzten Jahrzehnten haben immer mehr Studien einen positiven Effekt von Bewegungstraining bei MS-Patienten gezeigt. Nicht nur naheliegende Effekte wie eine erhöhte Muskelkraft⁸¹ und verbesserte Sauerstoffaufnahme⁸² sowie eine insgesamt verbesserte Lebensqualität,⁶⁶ sondern sogar auch positive Auswirkungen auf Kognition, Fatigue und Stimmung konnten in neueren Studien nachgewiesen werden.^{66,83} So scheinen neben Symptomkontrolle auch eine Rückerlangung körperlicher Funktionen und eine Verbesserung der Lebensqualität möglich,⁸⁰ ebenso wie eine Verbesserung der psychosozialen Situation.^{65,80} Außerdem wird sportlicher Aktivität in Tierversuchen und in Ergebnissen bereits durchgeführter Studien ein die Krankheit positiv modifizierender Faktor zugeschrieben, der als unterstützende Therapie funktionieren könnte.^{84–86} Daher ist Bewegungstherapie mittlerweile zu einem Grundpfeiler der MS-Rehabilitation geworden,^{66,87} die keineswegs zu Symptomverschlechterung, Schüben oder sonstiger Krankheitsverschlechterung führt.^{66,68}

„Bewegungstherapie hat das Ziel, dem Patienten einen individuell auf seine Erkrankung und Bedürfnisse angepassten Trainingsplan zu bieten, um so Gesundheit wiederherzustellen oder eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu vermeiden.“⁶⁵

Therapeutische Bewegungstherapien sollten individuell auf den Patienten und seine aktuelle medizinische Verfassung abgestimmt sein und haben als Ziel, Gesundheit aufrechtzuerhalten bzw. wiederherzustellen und eine weitere Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu vermeiden. Dabei kann von Ausdauer- bis Krafttraining in verschiedenen Intensitäten, Dauern und Häufigkeiten individuell entschieden werden, welche therapeutische Herangehensweise für die aktuellen Bedürfnisse richtig erscheint.⁶⁵ „Das Spektrum ist vielfältig und reicht von Ausdauertraining wie Laufen bis zum klassischen Krafttraining. Während beim Ausdauertraining kontinuierliche Muskelkontraktionen gegen geringe Widerstände im vorwiegend aeroben Bereich durchgeführt werden und so ein länger andauerndes Training für Muskelapparat und Herz-Kreislaufsystem möglich ist, zeichnet

sich Krafttraining eher durch wenige Wiederholungen bei hohen Widerständen aus, erfolgt eher im anaeroben Bereich und ist eher von kurzer Dauer. Hierbei wird vor allem das Muskel- und Nervensystem belastet.“⁶⁵

Als generelle Empfehlung kann man von 2–3 Trainingseinheiten à 10–40 Minuten pro Woche ausgehen, bei 50–70 % der maximalen Sauerstoffaufnahme entsprechend 60–80 % der maximalen Herzfrequenz abhängig vom Level der Einschränkung.⁶⁶ Da die untere Extremität oft ein großes Defizit aufweist,⁸⁸ sollte diese besonders beachtet werden. Gut sind Ergometer^{89–102} oder Walking auf dem Laufband.¹⁰¹ Für die individuelle Planung sollten jedoch auch mögliche Gründe, die Patienten vom Training abhalten können (z. B. Schwäche, Fatigue, Schwierigkeiten, den Ort des Trainings zu erreichen, und weitere),¹⁰³ ebenso aufgedeckt werden wie Vorerkrankungen, Wünsche oder Einschränkungen.^{34,67,104–108} Der dann erstellte Trainingsplan sollte Frequenz, Dauer, Intensität und Modalitäten des Trainings ebenso umfassen wie besondere Vorsichtsmaßnahmen bei erhöhtem Sturzrisiko, Hitzeempfindlichkeit und Ähnlichem.⁶⁸ Des Weiteren sind eine regelmäßige Reevaluation und entsprechende Anpassung des Plans nötig.⁶⁸

Die Einschränkungen der sportlichen Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten können entweder durch eine schlechte Kondition oder als Teil der Krankheit erklärbar sein. Die krankheitsassoziierten Ursachen wie Demyelinisierung und axonale Schädigung sind in der Regel nicht durch Sport therapierbar, die schlechte Kondition durch einen inaktiven Lebensstil hingegen schon.⁶⁸ Daher wird, wie bei Gesunden, regelmäßige Bewegung für MS-Patienten empfohlen.^{66,67,95,109–111}

Bewegung beeinflusst Stoffwechselprozesse wie den Zucker- und Fettstoffwechsel positiv und hat insgesamt positiven Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem.¹¹² Ein Mangel an sportlicher Betätigung führt bei Gesunden zu erhöhter Morbidität und Mortalität^{109,113,114} durch chronische Leiden wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Typ-2-Diabetes, Krebs und Osteoporose.^{66,115,116}

Eine unterdurchschnittliche körperliche Aktivität birgt für MS-Betroffene allerdings ein erweitertes Spektrum an Risiken. MS-Patienten haben gegenüber vergleichbaren Gesunden im Allgemeinen schon eine schlechtere Fitness sowie eine verringerte maximale Muskelkraft.^{66,70,88,117–130} Daher ist es für sie umso wichtiger, sich regelmäßig körperlich zu betätigen, um einer schlechten Kondition, Osteoporose, Diabetes, Herz-Kreislaufproblemen und Übergewicht vorzubeugen. Denn bei ihnen treten zusätzlich auch MS-spezifische

Symptome häufiger auf.¹³¹ Zudem können sich andere nicht primär körperliche MS-Symptome wie Fatigue und Depression bei Inaktivität weiter verschlechtern.^{67,105,106,109,132–136}

Hieraus ergeben sich darüber hinaus wiederum häufig weitere Einschränkungen der Freizeitaktivitäten, Sozialkontakte und Aktivitäten des täglichen Lebens, die wichtig sind für Selbstwert und psychische Gesundheit.^{19,67,137} Dennoch fehlt es an genaueren Studien zu spezifischen Effekten gezielter therapeutischer Aktivität besonders in Anbetracht des mittlerweile erbrachten Belegs, dass MS-Patienten, die regelmäßig sportlich aktiv sind, seltener Rückfälle haben als inaktive Patienten mit MS⁶⁵ sowie der schnellen Normalisierung der Symptome nach einer möglichen kurzzeitigen Exazerbation.

2.1.7 MS und Kognition

Die Pathophysiologie der MS betrifft auch neurodegenerative Prozesse, führt zu Hirnatrophie¹³⁸ und Kortexverschmälerung¹³⁹. Dabei korreliert die kognitive Einschränkung kaum mit den anderen Symptomen der MS und wird in Routinetests wie dem EDSS oft nicht erfasst. Die Testung der kognitiven Einschränkung ist aufwendig, zeitintensiv, teuer und gerade zu Beginn der Erkrankung schwierig.¹⁴⁰ Unbehandelt soll so bis zu 1 % der Gesamthirnmasse verloren gehen,¹⁴¹ unter Behandlung mit First-line Medikamenten wie Interferon- β immerhin noch 0,6 %¹⁴² (vgl. Gesunde: 0,1–0,3 %¹⁴⁰).

Daher ist kognitive Einschränkung ein sehr häufiges Problem für MS Patienten und betrifft, je nach Untersuchungstechnik, Setting bzw. dem untersuchten Patientenkollektiv und Genauigkeit der Quelle 43–70 % aller Patienten.^{42,143} Schon in der Frühphase, auch schon vor Auftreten von körperlichen Symptomen der Erkrankung, können kognitive Einbußen auftreten: zu Beginn häufig als verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit, eingeschränktes Lernen und Fehlfunktionen im Gedächtnis- sowie Exekutivbereich.^{5,144–146} Diese nehmen im Verlauf der Erkrankung zu.⁴² Vermehrt treten die Einbußen bei den progressiven Formen der MS auf.^{147,148} Besonders betroffen sind hierbei Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis und visuell-räumliche Fähigkeiten.^{5,149,150} Dagegen bleiben Intelligenz und Sprachfunktionen unbeeinträchtigt.^{5,42,144,151} Die reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit tritt am häufigsten auf¹⁵² und wird sogar genutzt, um den Langzeitverlauf der kognitiven Beeinträchtigungen vorauszusagen.^{153,154}

Bei der Aufmerksamkeit sind vor allem die anhaltende Aufmerksamkeit und die geteilte Aufmerksamkeit für MS-Patienten problematisch.¹⁵⁵ Durch die enge Verknüpfung von

Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis ist eine genaue Bestimmung, welcher Teil betroffen ist, oftmals schwierig.^{156,157} Defizite in Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit beeinflussen sich außerdem gegenseitig negativ.^{70,158} Auch Fatigue und Depression⁵ können als Problem der Aufmerksamkeit auftreten oder Defizite in diesem Bereich verschleiern.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Bei der Gedächtnisleitung stellt sich vor allem die Möglichkeit, neue Informationen zu speichern und zu einem späteren Zeitpunkt abzurufen, als schwierig dar.¹⁵⁹ Dabei liegt die Schwierigkeit in der initialen Speicherung von neuen Information, sodass die Patienten mehr Wiederholungen benötigen, anschließend ist das Wiederabrufen aber ebenso möglich wie bei Gesunden.¹⁶⁰⁻¹⁶² Dieses Defizit ist bei nahezu allen Patienten, die kognitive Einschränkungen haben, schon sehr früh zu sehen^{163,164} und führt zu Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen.¹⁶⁵ Probleme mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit sind die am häufigsten auftretenden Defizite in MS^{152,153,166} und sind oft mit Problemen in Arbeits- und Langzeitgedächtnis vergesellschaftet.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Exekutivfunktionen sind kognitive Fähigkeiten, die zielgerichtetes Verhalten und Adaptation an veränderte Umstände möglich machen, sowie die Fähigkeit zu planen, zu antizipieren und vorhandene Ressourcen angemessen einzusetzen.¹⁶⁹ Einschränkungen in Exekutivfunktionen führen durch Defizite in Planung und Organisation sowie logischem Schlussfolgern zu einer Verschlechterung in der Durchführung zielgerichteter Aufgaben wie Tätigkeiten im Haushalt, Einkaufen und eigenständiger Mobilität entweder mit eigenem Auto oder öffentlichen Verkehrsmitteln.¹⁷⁰⁻¹⁷³ Bei schlechten Ergebnissen in Exekutivfunktionen sollte immer auch eine Depression als mögliche Ursache mit einbezogen werden.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷

Diese kognitiven Einschränkungen sind eine hochgradig einschränkende Konsequenz der MS und mit vielen negativen Effekten assoziiert. Sie führen zu einer Verschlechterung der sozialen Integration^{148,178} und haben negative Auswirkungen auf Arbeitsleben und Erwerbstätigkeit^{179,180} sowie, durch einen Verlust an Unabhängigkeit, auch auf Aktivitäten im sozialen und häuslichen Bereich.¹⁸¹ Schlussendlich erhöht sich auch das Risiko für psychische Erkrankungen.^{182,183} Insgesamt führen die kognitiven Einschränkungen zu einer reduzierten Lebensqualität.¹⁸⁴

Daher ist es wichtig, potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung von kognitiven Einbußen wie Depression, Rauchen und Alkoholabusus aufzudecken und diese auszuschalten.^{185,186} Die zur Therapie nötige Abgrenzung zu den häufigen MS-Symptomen Fatigue und Depression kann problematisch sein, da auch Überlappungen von kognitiven Einbußen mit Fatigue und/oder Depression vorliegen können. „Im Zweifelsfall kann ein Therapieversuch

mit gegen Fatigue und Depressionen wirksamen Medikamenten erfolgen, z. B. mit einem SSRI oder MAO-A-Hemmer.^{42,187}

Obwohl kognitive Störungen in MS so weit verbreitet sind, gibt es noch keine effektive evidenzbasierte medikamentöse Behandlungsmöglichkeit, weder ursächlich noch symptomatisch. Stattdessen wird einigen Medikamenten sogar ein Beitrag zur Verschlechterung kognitiver Leistungsfähigkeit zugesprochen. Nennenswert sind hier Medikamente zur Therapie von Blasenstörungen (Anticholinergika), Antidepressiva, Antispastika, Antikonvulsiva und Kortikosteroide.¹⁸⁷ Acetylcholinesteraseinhibitoren und Donepezil sind die vielversprechendsten Medikamente in der Therapie kognitiver Störungen, aber um Empfehlungen zu geben, wird weitere Forschung benötigt.^{5,188,189}

Ein alternativer Ansatz ist die kognitive Rehabilitation, zu der es mittlerweile einige teils vielversprechende Studien gibt, die positive Einflüsse auf Teilbereiche kognitiver Leistungsfähigkeit belegen.^{190–192} Nachteile hierbei sind, dass eine kognitive Rehabilitation außerhalb des klinischen Settings einerseits schwierig durchzuführen ist und dass die Vorteile der aufwendigen Therapie andererseits auf den Bereich der Kognition beschränkt sind.¹⁹³ Daher wird nach anderen Herangehensweisen gesucht, die flexibler durchführbar sind und einen breiteren Nutzen bieten. Ein solcher Ansatz ist Bewegungstraining,⁸ definiert als geplant, strukturiert wiederholend ausgeführte körperliche Aktivität, um die individuelle Fitness zu erhalten oder zu verbessern.¹⁹⁴

Durch die antientzündliche Wirkung auf das Immunsystem könnte Sport das Auftreten von kognitiven Einbußen verzögern oder sogar verlorene Kapazitäten wiederherstellen.¹⁹⁵ Dieser vielversprechende Ansatz ist immer noch wenig erforscht. Es wurden zwar einige Studien zu Bewegungstraining, körperlicher Aktivität und Fitness und Kognition durchgeführt, aber wegweisende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit guter Evidenz fehlen bisher noch. Dabei wären diese durch die hohe Prävalenz, die hohe individuelle Belastung und den Mangel an effektiven Behandlungsansätzen sehr wichtig, um diesem Aspekt der Erkrankung angemessen zu begegnen.¹⁸⁸

2.1.8 MS, Sport und Kognition

Kognitive Probleme gehören zu den häufigsten und einschränkendsten Symptomen und betreffen 40–70 % aller MS-Patienten.¹⁴⁴ Sie beschneiden die Leistungs- und Funktionsfähigkeit der Patienten privat wie beruflich erheblich.¹¹⁵ Besonders und zu einem frühen Zeitpunkt beeinträchtigt werden Prozessgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen,

Aufmerksamkeit und das Gedächtnis^{5,144} mit progredientem Verlauf. Daher werden diese kognitiven Funktionen in der vorliegenden Metaanalyse alle auch separat untersucht.

Therapeutisch lassen sich diese kognitiven Einbußen bisher schlecht angehen. Dies liegt zum einen an fehlender Evidenz, zum anderen sind die Therapien sehr aufwendig: Sie erfordern ein multiprofessionelles Team, viel Zeit und bestehen in der Regel aus einer Kombination von störungsspezifischem und -unspezifischem Training, „der Vermittlung von Kompensationsstrategien, einer begleitenden Psychotherapie mit Angehörigenberatung sowie einer medikamentösen Therapie“.²

Bisherige Versuche mit Medikamenten sind enttäuschend, weshalb keine medikamentöse Therapie zur definitiven symptomatischen Behandlung empfohlen werden kann, während die raren Studien zu Kognitionsrehabilitation und -übungen noch in den Kinderschuhen stecken und sich vor allem auf Gedächtnisleistung und Lernen beschränken.^{2,190,196–198} Mattioli et al. zeigten jedoch 2010, dass ein intensives und spezifisches Aufmerksamkeitstraining durchaus nützlich sein kann,¹⁹⁹ was Brenk et al. 2008 auch für unspezifisches Training nachweisen.²⁰⁰ Des Weiteren zeigten sie, dass auch Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis nach einem mehrwöchigen Training teilweise über Monate verbessert werden können.^{199,200}

Da die spezifischen Trainings jedoch weiterhin effektiver zu sein scheinen, ist eine genaue Feststellung der kognitiven Einschränkungen und ein darauf abgestimmtes gezieltes Training wünschenswert.² Hierzu fehlen aktuell noch gezielte Empfehlungen, weshalb wir die Metaanalyse durchführen.

Mittlerweile haben einige Studien einen Zusammenhang zwischen Bewegungstraining und kognitiver Leistungsfähigkeit belegt,^{84,201,202} so auch Kalron et al. in ihrem systematischen Review zu diesem Thema²⁰³. Hier konnten fünf von acht Studien einen positiven Einfluss von Sport auf kognitive Leistungsfähigkeit zeigen.²⁰³ Auch wenn die Datenlage teils inkonsistent und schlecht vergleichbar erscheint, lassen sich im Großen und Ganzen doch positive Effekte in den Bereichen Gedächtnis und Lernen, Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit und Konzentration nachweisen.^{82,204–209} Es gibt Evidenz zur Verbesserung von Kognition durch Sport in gesunden Älteren, Kindern und Erwachsenen und Menschen mit Schizophrenie.^{13,210,211} In Studien an älteren und kognitiv leicht eingeschränkten Patienten wurde sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining als positive Unterstützung und

vielversprechende Therapieoption zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit belegt.^{9,212–215}

Hier zeigten Plassman et al.²¹⁶ eine direkte Korrelation zwischen physischer Aktivität, verbesserter Kognition und einer Zunahme des Hippocampusvolumens, was die Theorie untermauert, dass körperliche Aktivität zu anatomischen und physiologischen Veränderungen im Gehirn führt.²⁰³ Dabei wurden die besten Ergebnisse in den Exekutivfunktionen erzielt^{212,217,218} und scheinen direkt mit Veränderungen der körperlichen Fitness zu korrelieren (Aerobic und muskuläre Ausdauer, Muskelkraft, Körperzusammensetzung, Flexibilität).²¹⁹ Aerobic hat demnach positive Effekte auf Exekutivfunktionen wie Planen, selektive Aufmerksamkeit, Multitasking, Hemmung und Arbeitsgedächtnis. Die altersabhängige Atrophie wird reduziert und es zeigt sich eine bessere Perfusion in Hirnregionen, die für Exekutivfunktionen und Gedächtnis zuständig sind und eine hippocampale Volumenzunahme durch ein höheres Level an brain derived neurotrophic factor (BDNF), einem der wichtigsten Moleküle der Neurogenese.²²⁰

Weitere vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf den positiven Einfluss von Sport auf das Volumen des Gehirns wurden in mehreren Studien gefunden. So zeigten Klaren et al. unter anderem eine Volumenzunahme in bestimmten Bereichen wie Hippocampus, Thalamus, Cauda, Putamen und Pallidum in positiver Korrelation zum Aktivitätslevel.²²¹ Leavitt et al. berichten in einer Fallstudie, dass nach 12 Wochen Aerobic für 30 Minuten an 3 Tagen die Woche das hippocampale Volumen um 16,5 % anstieg und die Gedächtnisleistung sich um 53 % verbesserte.²⁰² Auch Kjølhede et al.²²² zeigten in einer Pilotstudie einen nichtsignifikanten Trend zu reduzierter Hirnatrophie bei Patienten, die zwei Tage pro Woche über sechs Monate Krafttraining durchgeführt hatten.

Für MS-Patienten ist dieser Zusammenhang noch nicht eindeutig belegt, wengleich erste positive Ergebnisse Forscher in diesem Bereich optimistisch stimmt: Motl et al. halten Bewegungstraining für einen vielversprechenden Ansatz, um auch die kognitive Leistungsfähigkeit dieser Patientengruppe zu erhöhen.⁸ Denn sowohl eine höhere kardiorespiratorische Ausdauer als auch eine höhere Muskelkraft wurden bei MS-Patienten bereits mit einer besseren Leistung in Tests zu Informationsverarbeitung und Arbeitsgedächtnis in Zusammenhang gebracht.^{223,224}

Sandroff hat 2016 fünf Studien gefunden,^{223,225–228} die einen positiven Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und Verarbeitungsgeschwindigkeit – der am häufigsten betroffenen kognitiven Funktion – nachgewiesen haben.²²⁹

Außerdem konnte bei erhöhter kardiorespiratorischer Fitness auch für MS-Patienten im MRT eine verbesserte Integrität der grauen und weißen Substanz gezeigt werden.²²⁵ Eine höhere Fitness ist zudem nachweislich mit einer besseren Rekrutierung von unterstützenden Hirnabschnitten assoziiert, wohingegen geringere Fitness mit vermehrter Störanfälligkeit einhergeht.²²³

Leider haben jedoch auch zwei bestehende Studien die Vorteile von Bewegungstraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit nicht beweisen können.^{230,231} Dies könnte allerdings evtl. auf eine schlechte Compliance der Patienten in den Studien zurückzuführen sein und teilweise auch darauf, dass die Veränderungen der Fitness der Patienten schlecht dokumentiert wurden. Diese Kontroverse in den Studienergebnissen unterstreicht die Wichtigkeit von weiteren Studien, die die Vorteile von körperlicher Fitness für die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten belegen.

Die medikamentösen Behandlungsansätze mit Biologika (DMDs) bieten zwar effektiv und zielgerichtet die Möglichkeit, kognitive Leistungsfähigkeit zu stabilisieren,^{30,140,232} sie sind aber auch deutlich teurer als die althergebrachten Kortikosteroide³⁰ und somit in ärmeren Ländern der Welt längst nicht für jeden verfügbar.³⁰ Dort wird weiterhin oft Kortison gegeben, welches selbst scheinbar einen vorübergehenden negativen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit zeitigt.²³² Dies stellt einen weiteren Grund dar, unterstützende nicht-pharmazeutische Therapien weiter zu erforschen.³⁰ Denn obwohl es immer noch viele Unklarheiten gibt, ist Bewegungstherapie eine sichere sowie starke nichtpharmakologische Therapieoption mit vorteilhaften Auswirkungen auf Hirn und Funktionsfähigkeit,⁶⁵ und der Nutzen von aerobem Fitnessstraining als mögliche Unterstützung in der Entwicklung von zusätzlichen Ressourcen gegen kognitiven Verfall in MS²²³ sollte unbedingt weiter erforscht werden, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.³⁰

2.1.9 EDSS

Amboss definiert die EDSS wie folgt:

„Die Expanded Disability Status Scale erfasst systematisch den Schweregrad der Behinderung bei MS im Hinblick auf die Gehstrecke und in acht Funktionssystemen, um eine adäquate Therapieplanung zu erleichtern.

Skala (Ordinalskala) mit EDSS-Werten zwischen 0 (keine neurologischen Defizite) und 10 (Tod infolge MS)

- Bis 3,5: Volle Gehfähigkeit
- 4,0–6,5: Eingeschränkte Gehfähigkeit (nur mit Hilfsmitteln)
- 7,0: Weitgehende Immobilität und Bindung an den Rollstuhl
- Weltweite Verwendung in Klinik (sollte bei jeder Vorstellung erhoben werden) und im Rahmen von Studien

• **Funktionssysteme (FS)**

- Pyramidenbahn, z.B. Lähmungen
- Kleinhirn, z.B. Ataxie, Tremor
- Hirnstamm, z.B. Sprach-/ Schluckstörungen
- Sensorium, z.B. Verminderung des Berührungssinns
- Zerebrale Funktionen, z.B. Wesensveränderung, Demenz
- Sehstörungen, z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld
- Blasen- und Mastdarmstörungen, z.B. Urininkontinenz
- Sonstige

• **Gradierung**

- Grad 0: Normal
- Grad 1: Abnorme Zeichen ohne Behinderung
- Grad 2: Leichte Behinderung
- Grad 3: Mäßige Beeinträchtigungen
- Grad 4: Ausgeprägte Beeinträchtigungen
- Grad 5: Maximale Behinderung

• **Nachteile**

- Schwerpunkt auf Gehfähigkeit
- Armfunktion, Kognition und Fatigue unzureichend abgebildet²³³

2.2 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden Studien analysiert, die sich mit dem Einfluss von Sport auf kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten beschäftigen. Ziel ist es, herauszufinden, ob und wie Sport verschiedene Teilbereiche kognitiver Leistungsfähigkeit von MS-Patienten positiv beeinflussen kann. Bisher gibt es Belege für einen positiven Einfluss sportlicher

Betätigung auf MS-Symptome im Allgemeinen,^{65,80} und auf kognitive Leistungen bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen.¹⁸⁸

Vor dem Hintergrund dieses wissenschaftlichen Kenntnisstandes soll eine Metaanalyse Erkenntnisse darüber liefern, inwieweit Bewegungstraining positiven Einfluss auf die unterschiedlichen Domänen kognitiver Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten hat.

Des Weiteren ist von Interesse, ob unterschiedliche Moderatoren Einfluss auf das Ergebnis haben. Hier wurden beispielsweise EDSS und Alter der Patienten, aber auch ausgeführte Sportarten, Intensitäten, Frequenzen oder Zeiträume der durchgeführten Trainings betrachtet.

Mit den gewonnenen Informationen sollte außerdem aufgezeigt werden, wo noch Forschungsbedarf besteht und ob und wie Sport kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten aufrechterhalten oder verbessern kann.

Hierzu wurden nach Entfernung von Duplikaten 2011 Studien gescreent und auf unsere erarbeiteten Einschlusskriterien hin untersucht. Letztlich blieben dreizehn Studien übrig, die in unsere Metaanalyse einfließen konnten.

2.3 Forschungsfragen

Unsere Forschungsfragen:

Inwieweit hat Bewegungstraining positiven Einfluss auf die unterschiedlichen Domänen kognitiver Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten?

Wie wirken sich verschiedene Intensitäten, Sportarten, Frequenzen oder Zeiträume unterschiedlich aus?

3 Material, Methoden & Ergebnisse

Dieser Teil wird durch das Paper „Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials“²³⁴ (siehe Anhang) ersetzt.

3.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung: „Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials“²³⁴

Um die Forschungsfragen gezielt zu beantworten, wurde der derzeitige Forschungsstand in Bezug auf positive Effekte von Bewegungstraining auf kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten in einer breit angelegten Metaanalyse zusammengefasst und untersucht. Eine große Zahl neuerer Studien wurde hier mit einbezogen.

Nach Literaturrecherche in einschlägigen Datenbanken nach PRISMA-Leitlinien (siehe Figure 1) und unter Anwendung der PICOS-Einschlusskriterien (Participants: Erwachsene mit MS; Intervention: geplantes Bewegungstraining; Comparison: Kontrollgruppen ohne Bewegungstraining; Outcomes: Kognitionstests prä- und postinterventionell; Study designs: peer-reviewed; randomisierte Studien in Deutsch, Englisch oder Französisch) konnten 13 Studien mit insgesamt 639 Teilnehmern in die Metaanalyse aufgenommen werden. Diese Studien wurden mittels TESTEX-Skala (siehe Figure 2) auf ihre methodische Qualität überprüft.

Für jede Studie wurden die Teilnehmeranzahl, wichtige Studienmerkmale und kognitive Bewertungen der Versuchs- und Kontrollgruppe vor und nach der Intervention angegeben. Der am meisten untersuchte MS-Typ war die schubförmige MS, die Interventionen waren größtenteils aerob, die Gesamtdauer der Interventionen lag zwischen acht und 26 Wochen und die Trainingszeit pro Sitzung zwischen null und 60 Minuten bei zwei bis vier Einheiten pro Woche. Die meisten Interventionen fanden zumindest teilweise beaufsichtigt und mit relativ niedriger Intensität statt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Meta-Analyse – trotz des allgemein positiven Effekts von Bewegungstraining in der MS-Behandlung und im Gegensatz zu den bestehenden Forschungsergebnissen über die positiven Auswirkungen von Bewegung auf die Kognition in verschiedenen Populationen – kein Einfluss von Bewegungstraining auf die

globale Kognition von MS-Patienten nachgewiesen werden konnte. Insgesamt wurde eine durchschnittliche Effektgröße von Null, eine Heterogenität innerhalb von Studien von Null sowie eine geringe Heterogenität zwischen Studien festgestellt (siehe Figure 3). Das Vorhersageintervall deutet darauf hin, dass Auswirkungen von Bewegungstrainings auf die globale kognitive Leistung mit gleicher Wahrscheinlichkeit positiv oder negativ sind. Auch für die einzelnen Teilbereiche (Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lernen und Gedächtnis sowie für die Exekutivfunktionen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Bewertung der Moderatoren (Kognition als primäres Outcome, Kontrollgruppen und MS-Phänotyp, Modus des körperlichen Trainings und Beaufsichtigung, EDSS, Alter, Gesamtdauer der Intervention, Umfang des Trainings) ergab ebenfalls keine signifikanten Einflüsse. Allerdings war die Untersuchungsdauer für einen bedeutenden Prozentsatz der Heterogenität zwischen den Studien verantwortlich, weshalb dem Trainingsvolumen (Zeitdauer pro Training \times Häufigkeit pro Woche \times Gesamtdauer in Wochen) in zukünftigen Studien mehr Beachtung geschenkt werden sollte. Die Tatsache, dass diese Ergebnisse keine Signifikanz erreichten, ist möglicherweise auf die geringe Gesamtheterogenität, die durchschnittliche Nulleffektgröße und die geringe statistische Power ($k = 11$ für diese Metaregression) zurückzuführen.

Als möglicher Grund dafür, dass die ursprünglich vermutete vorteilhafte neurophysiologische Anpassung durch Bewegungstraining nicht belegt werden konnte, werden diverse Effekte unterschiedlicher methodischer Schwächen der Studien angenommen.

So wurden durch die gerechtfertigten, aber strengen PICOS-Kriterien viele Studien zum Thema ausgeschlossen, was auch die Aussagekraft der Metaanalyse verringert.

Die TESTEX-Kriterien wurden von keiner Studie vollständig erfüllt, da die Verblindung der Teilnehmer und Therapeuten bei randomisiert kontrollierten Interventionen gar nicht möglich war.

Ebenso war eine Analyse einzelner kognitiver Bereiche kaum durchzuführen, da kognitive Tests in der Regel nicht genau einen Bereich repräsentieren. Zudem besteht der von Sandroff aufgezeigte Mangel an validierten Testbatterien weiter, sodass nur in wenigen Studien validierte Testbatterien genutzt wurden.

Mehrere Studien verwendeten zudem Testbatterien mit unterschiedlichen neuropsychologischen Tests, um denselben kognitiven Bereich zu bewerten, was zu einer

erhöhten Heterogenität und schwachen, wenig aussagekräftigen Ergebnissen führt. Um alle Level der resultierenden Heterogenität abzubilden, kam eine Drei-Ebenen-Metaanalyse zum Einsatz.

Fast keine der Studien gab die Berechnung der Stichprobengröße an. Die Ergebnisse mit häufig geringer Power deuten darauf hin, dass in den meisten Untersuchungen keine Alpha-Korrektur für Mehrfachtests auf ihre A-priori-Annahme angewandt wurde.

Darüber hinaus litten gerade die Studien mit den positivsten Ergebnissen unter potenziellen Verzerrungen (z. B. beaufsichtigte Intervention vs. nicht beaufsichtigte Kontrolle, was zu einem Mangel an sozialer Expositionskontrolle und einem potenziellen Hawthorne-Effekt führte).^{84,235}

Weitere Verzerrungen entstanden einerseits durch die häufig sehr kurzen Interventionszeiträume, die mit Trainings unter einem halben Jahr oft nicht ausreichen, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Andererseits gilt es zu beachten, dass auch lange Testzeiträume besonders in Untersuchungen mit MS-Patienten Verzerrungen generieren können, da diese überproportional stark und in nicht-linearer Weise von Fatigue und schlechter Schlafqualität betroffen sind.²³⁶

Ganz allgemein wurde die Datenanalyse häufig durch mangelhafte Dokumentation sowie einen Mangel an genauen Informationen in den Studien erschwert. Beispielsweise sind körperliche Anstrengungen beziehungsweise Trainingsintensität zwischen Studien kaum vergleichbar, da weitestgehend auf kardiopulmonale Tests und genaue Beschreibungen der Trainings verzichtet wird.

Als Schlussfolgerung und Perspektive für die künftige Forschung geben die Ergebnisse der Metaanalyse einige deutliche Empfehlungen.

Sie zeigen, dass die Einschlusskriterien zukünftiger Studien besser auf kognitive Fähigkeiten abgestimmt sein sollten, um homogenere Versuchsgruppen zu erhalten. Hier muss auch der MS-Typ eine Rolle spielen, kommt es doch bei den progressiven Formen häufiger und zu schwerwiegenderen kognitiven Einschränkungen. Patienten sollten außerdem aufgrund ihrer kognitiven Einschränkungen rekrutiert werden, nicht allein anhand des EDSS.

Insgesamt wird eine Verbesserung der Methodik der Studien benötigt mit genau definierten primären Outcomes zur Bewertung der kognitiven Leistung sowie homogenen Stichproben und validierte Testbatterien. Außerdem bedarf es einer Vergleichbarkeit der körperlichen

Belastung durch kardiopulmonale Tests und einer genauen Beschreibung der Intensität von Übungen, sodass Aussagen über die Wirksamkeit unterschiedlicher Trainings möglich werden.

Zuletzt sollte dem Umfang des Trainings wegen seiner Bedeutung für die Heterogenität innerhalb und zwischen den Studien mehr Aufmerksamkeit zukommen als anderen Moderatoren. Deshalb sollten längere Interventionszeiträume in Betracht gezogen werden, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Aber auch die möglichen positiven Effekte größerer Trainingsvolumina auf die globale kognitive Leistung von MS-Patienten – sowohl in Form einer Steigerung der kognitiven Leistung als auch eines Vorbeugens ihres Verlustes – gilt es in Trainings über längere Zeiträume näher zu erforschen. Hierbei ist allerdings besonders darauf zu achten, eine mögliche Verzerrung durch Fatigue und Schlafqualität zu berücksichtigen.

3.2 Wichtige Abbildungen und Tabellen der Veröffentlichung

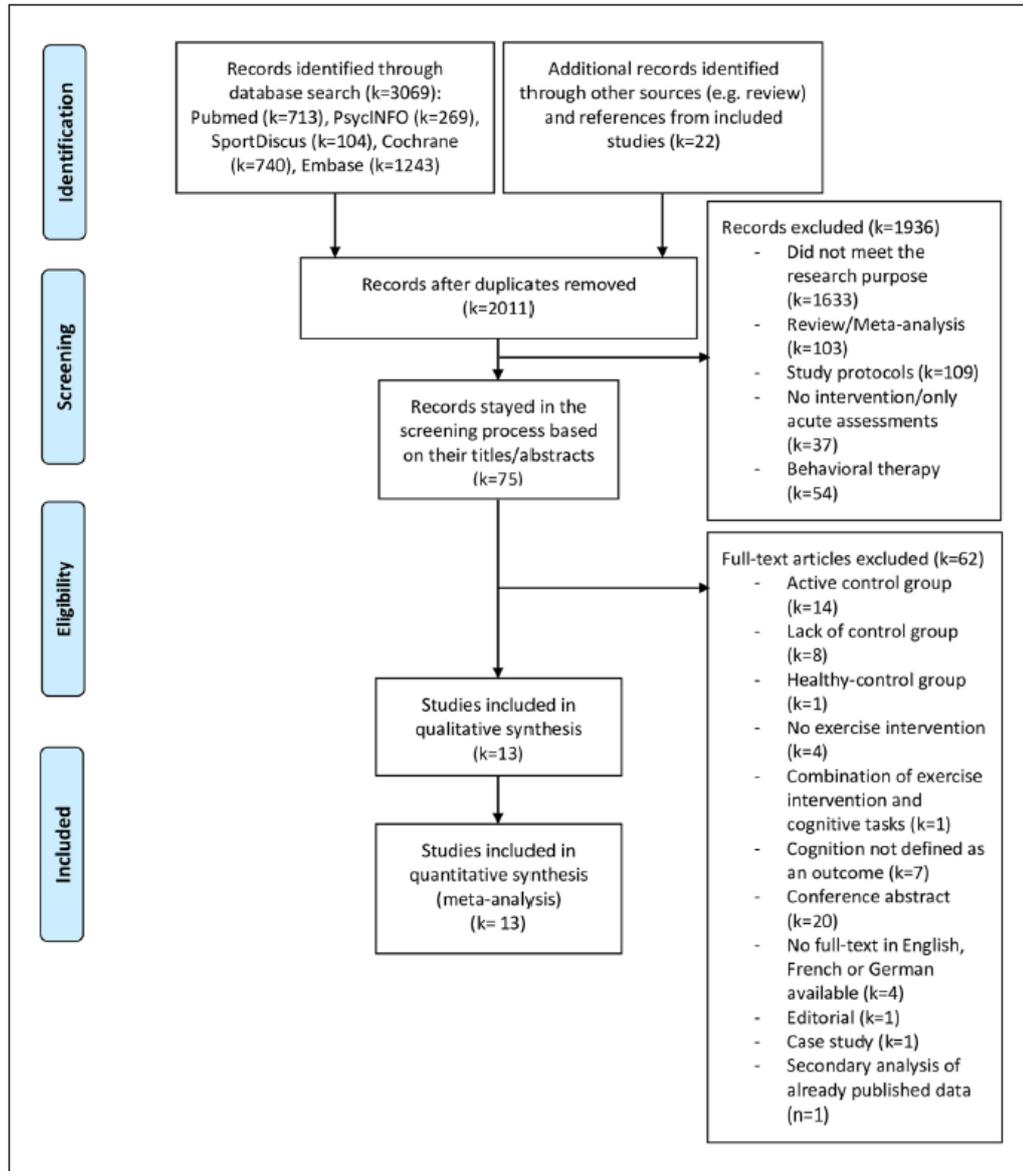


Figure 1. Flow diagram of the literature search and selection process according to PRISMA guidelines.

Table 2. Characteristics of the studies included in the meta-analysis.

| Study | Number of participants (n) | Subtype of MS | Mean total age | Mean total EDSS | Exercise training mode | Supervision | Type of control | Duration per session (minutes) | Duration (weeks) | Cognitive domains | Cognitive tasks |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|---|--|
| Orban et al. ³⁸ | n = 17 INT = 10 CON = 7 | RR | 46.34 | 3.3 | Aerobic | Supervised, supervised-home | Active | 30 | 8 | Processing-speed | SDMT |
| Baquet et al. ³³ | n = 68 INT = 34 CON = 34 | RR | 38.9 | 1.75 | Aerobic | Supervised | Waitlist | 54.5 | 12 | Memory Memory Memory Memory Processing-speed Attention Attention Attention Attention Executive-functions Executive-functions Executive-functions Executive-functions Attention Memory | VLMT1-5 BVM-T-R recall Corsi forward Corsi backward SDMT TAP tonic alertness TAP phasic alertness TAP CSA valid TAP CSA invalid TAP incompatibility RWT verbal fluency I RWT verbal fluency II RWT verbal flexibility PASAT SDMT |
| Sebastiao et al. ⁴⁰ | n = 25 INT = 15 CON = 10 | RR, SP, BG | 64.3 | 4.0 | Aerobic | Supervised, home | Passive | 20 | 12 | Memory | SDMT |
| Coghe et al. ³⁵ | n = 23 INT = 11 CON = 12 | RR | 45.46 | 3.34 | Aerobic, resistance | Supervised | Passive | 60 | 24 | Memory Memory Processing-speed | SDMT CVLT BVM-T-R |
| Feys et al. ⁴¹ | n = 42 INT = 21 CON = 21 | NA | 40.39 | NA | Aerobic | Home | Waitlist | 40 | 12 | Attention Attention Attention Attention | DSST WLG SRT (LTS) SPART |
| Sandroff et al. ⁴⁴ | n = 83 INT = 43 CON = 40 | NA | 52.6 | 5 | Aerobic, resistance | Supervised | Active | 45 | 24 | Executive-functions Processing-speed Executive-functions Executive-functions Attention | SRT (CLTR) SDMT 3'PASAT PASAT PASAT |
| Kjohede et al. ³⁷ | n = 29 INT = 17 CON = 12 | RR | 43.0 | 2.9 | Resistance | Supervised | Waitlist | 55 | 24 | Attention | PASAT |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Study | Number of participants (n) | Subtype of MS | Mean total age | Mean total EDSS | Exercise training mode | Supervision | Type of control | Duration per session (minutes) | Duration (weeks) | Cognitive domains | Cognitive tasks |
|-------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|---|--|
| Sandroff et al. ³⁹ | n=10 INT=5 CON=5 | RR | 42.9 | 2.8 | Aerobic | Supervised | Waitlist | 29.2 | 12 | Processing-speed Executive-functions Executive-functions Processing-speed Executive-functions Attention | SDMT DKEFS correct sorts Modified flanker RT IC-RT SDMT correct TMT B-A (s) |
| Hoang et al. ³⁶ | n=50 INT=28 CON=22 | RR, PP, SP | 52.44 | 4.1 | Aerobic | Home | Usual-care | 30 | 12 | Executive-functions Attention | SDMT correct TMT B-A (s) |
| Carter et al. ³⁴ | n=120 INT=60 CON=60 | RR, PP, SP | 45.85 | 3.8 | Aerobic, resistance, balance | Supervised, home | Usual-care | 60 | 12 | Attention | PASAT (MSFC) |
| Briken et al. ⁴⁵ | n=42 INT=32 CON=10 | PP, SP | 49.95 | 4.95 | Aerobic | Supervised | Waitlist | 30 | 9 | Memory Attention Attention Processing-speed Executive-functions Memory Attention Attention Processing-speed Executive-functions Memory Attention Attention Processing-speed Executive-functions | VLMT recall 1-5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS VLMT recall 1-5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS VLMT recall 1-5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS VLMT recall 1-5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS |
| Romberg et al. ⁴³ | n=95 INT=47 CON=48 | NA | 43.85 | 2.25 | Aerobic, resistance | Supervised, home | Waitlist | NA | 26 | Attention | PASAT |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Study | Number of participants (n) | Subtype of MS | Mean total age | Mean total EDSS | Exercise training mode | Supervision | Type of control | Duration per session (minutes) | Duration (weeks) | Cognitive domains | Cognitive tasks |
|---------------------------|----------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|---|--|
| Oken et al. ⁴² | n=35 INT=15 CON=20 | NA | 48.6 | 3.1 | Aerobic | Supervised, home | Waitlist | NA | 26 | Attention Attention Attention Attention Executive-functions Executive-functions Attention Attention Attention Attention Attention Memory | PASAT Simple reaction time (RT) at testing start (no choice) Simple RT at testing end (no choice) Choice RT Stroop Task Set shifting ability Error rate (%) Covert orienting of attention Valid cue RT Covert orienting of attention Neutral cue RT Covert orienting of attention No cue RT Covert orienting of attention Invalid cue RT Useful field of view CERAD delayed recall |

MS: multiple sclerosis; EDSS: Expanded Disability Status Scale; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; CVLT: California Verbal Learning Test; BVMT-R: Brief Visual Memory Test-Revised; DSST: Digit Symbol Substitution Test; WLG: Word List Generation; SRT: Selective Reminding Test; LTS: Long-term storage; CLTR: consistent long-term retrieval; SPART: Spatial Recall Test; PASAT: Paced Auditory Serial Attention Test; TMT: Trail Making Test; VLMT: Verbal Learning Memory Test; TAP: test battery for attention; RWT: Regensburg Verbal Fluency Test; DKEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; IC-RT: interference control of reaction time; Subtest 3 of the LPS: subtest 3 of the 'Achievement Testing System' (Leistungsprüfsystem, LPS); CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MSFC: The Multiple Sclerosis Functional Composite; NA: not available; BG: benign; RR: relapsing-remitting; PP: primary-progressive; SP: secondary-progressive; INT: intervention group; CON: control group.

| | 1. Eligibility criteria specified | 2. Randomization specified | 3. Allocation concealment | 4. Groups similar at baseline | 5. Blinding of assessor | 6.1 Adherence >85% | 6.2 Reporting of adverse events | 6.3 Reporting of exercise attendance | 7. Intention-to-treat analysis | 8.1 Btw.-group statistical comparisons (primary outcome) | 8.2 Btw.-group statistical comparisons (secondary outcome) | 9. Point measures & measures of variability | 10. Activity monitoring in control groups | 11. Relative exercise intensity remained constant | 12. Exercise volume & energy expenditure |
|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|--|---|---|---|--|
| Coghe, G. (2018) | + | + | - | + | + | - | - | - | - | ± | + | - | - | ± | + |
| Sandroff, B. (2017) | ± | - | + | + | - | - | - | + | + | + | + | + | ± | + | + |
| Feys, P. (2017) | + | - | - | + | + | + | + | - | + | + | + | + | - | + | + |
| Sandroff, B. (2016) | + | + | + | - | + | + | + | + | - | + | + | + | - | + | + |
| Briken, S. (2013) | + | + | + | - | - | + | + | + | + | + | + | + | ± | + | + |
| Carter, A. (2014) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + |
| Hoang, P. (2015) | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | - | - | - |
| Oken, B. (2004) | + | + | + | - | + | - | + | + | - | + | + | + | - | - | - |
| Baquet, L. (2018) | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | - | + | + |
| Romberg, A. (2005) | + | - | - | + | - | + | + | - | + | + | + | + | - | - | - |
| Kjølhede, T. (2017) | - | - | + | + | + | - | - | - | - | + | + | + | - | - | - |
| Sebastiao, E. (2018) | + | + | + | + | - | + | + | - | - | + | + | + | - | + | - |
| Orban A. (2019) | + | - | - | + | - | + | + | + | - | + | + | + | - | - | + |

Figure 2. Rating of bias for each study included in the meta-analysis based on the TESTEX-Tool; (+) and green: criterion has been met; (-) and red: criterion has not been met, (±) and half green, half red: researchers graded the item differently.

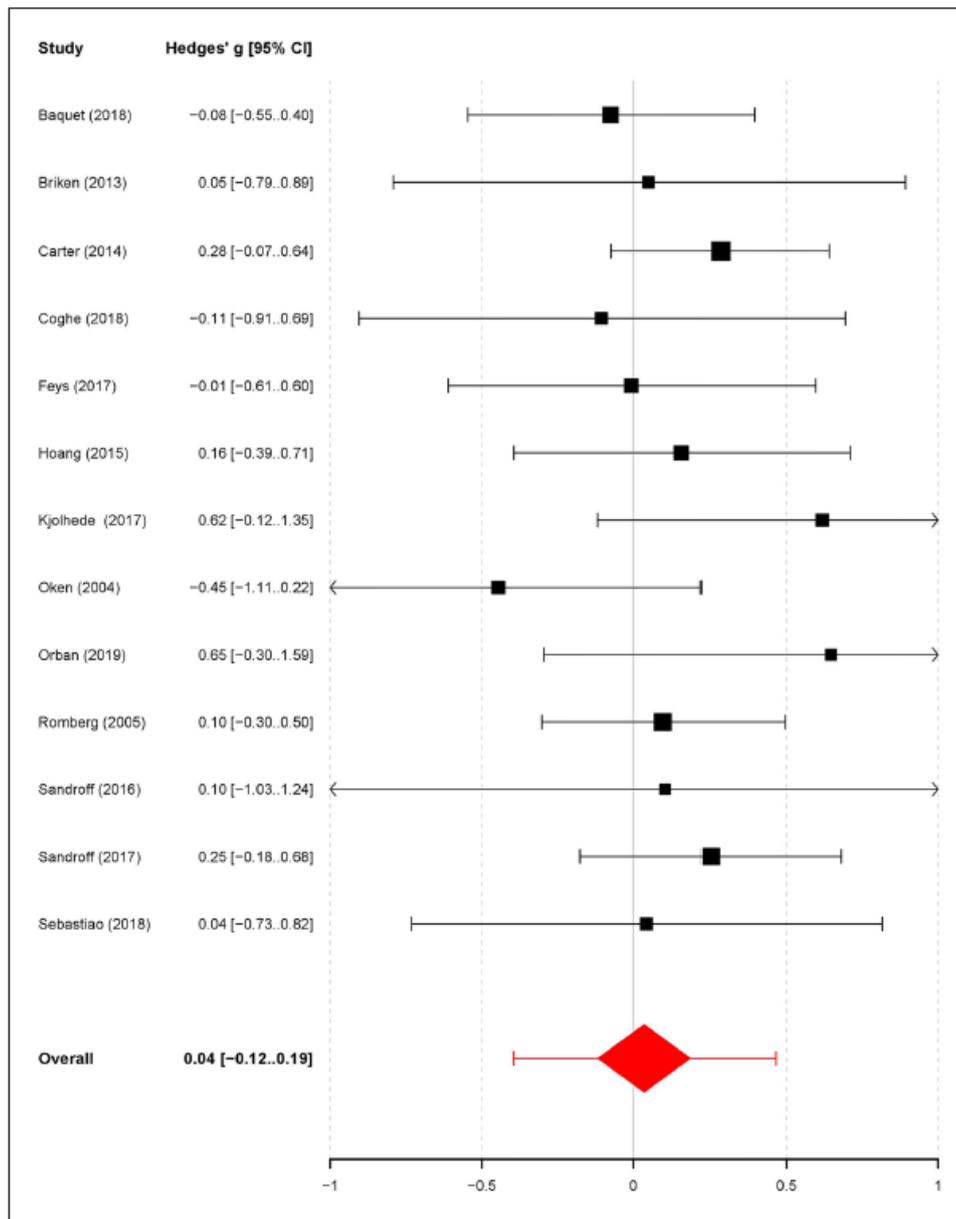


Figure 3. Forest plot reporting the results of the three-level model. Each study is presented with 95% confidence intervals (black lines). The pooled effect is presented with the prediction interval (red line).

Table 3. Limitations existing among the included studies in the current meta-analysis and suggestions for future research.

| Limitations of included studies | Suggested solutions for future research |
|--|--|
| Sample related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Small sample size • Inclusion of cognitively intact subjects • Very heterogenous sample (e.g. MS subtypes, EDSS score) | <ul style="list-style-type: none"> • A priori sample size calculation with Bonferroni correction for multiple testing • Cognitive impairment as an inclusion criteria • Getting more selective inclusion criteria (e.g. selecting MS subtypes, a more narrow EDSS range) |
| Assessment of cognitive performances related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lack of validated and recommended test batteries | <ul style="list-style-type: none"> • Choice of specific test batteries suited to the targeted population (e.g. Brief International Cognitive Assessment (BICAMS)⁴ or the Rao's Brief Repeatable Battery (BRB)⁶⁰ for pwMS) |
| Exercise intervention related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lack of detailed description of exercise interventions • Poor choice (or inexistent) of assessments to define individual exercise intensity • Lack of physical activity control beside the intervention | <ul style="list-style-type: none"> • Precise and comprehensive description of intensity (e.g. percentage of VO_{2Peak}, frequency, mode, and duration of exercise interventions) • Choice of standardized and well-controlled tests (e.g. Cardioplummonary Exercise Testing (CPET) until exhaustion) to define exercise intensity for an aerobic exercise intervention • Using activity trackers or/and questionnaires |
| Study related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Poor construction of study designs • No blinding of participants, therapists, and assessors • Very long testing periods potentially influencing study outcomes • Lack of control group or only active control group | <ul style="list-style-type: none"> • Follow recommended guidelines (e.g. PRISMA,²⁰ TESTEX²²) • Consider blinding the assessor and when possible try to blind participants to the study hypothesis • Create more focused testing procedures • Using a passive control group controlling for social exposure or Hawthorne effect with the possible addition of a third group being an active control |
| EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: multiple sclerosis. | |



Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials

Reza Gharakhanlou*, Leonie Wesselmann*, Annette Rademacher, Amit Lampit, Raoof Negaresh, Mojtaba Kaviani, Max Oberste, Robert W Motl, Brian M Sandroff, Jens Bansi, Julien S Baker, Christoph Heesen, Philipp Zimmer† and Florian Javelle‡

Abstract

Background: Cognitive impairment is common, debilitating, and poorly managed in persons with multiple sclerosis (pwMS). Exercise training might have positive effects on cognitive performance in pwMS, yet the overall magnitude, heterogeneity, and potential moderators remain unclear.

Objective: This three-level meta-analysis aims to identify the effects of exercise training and those of exercise modalities on global and domain-specific cognitive performance in pwMS.

Methods: MEDLINE, PsycInfo, SportDiscus, CENTRAL, and EMBASE were screened for randomized and non-randomized clinical trials from inception to 27 January 2020, yielding 3091 articles. Based on titles and abstracts, 75 articles remained in the selection process. After full-text evaluation, 13 studies were finally selected (PROSPERO pre-registered).

Results: The pooled effect of exercise training on the global cognitive performance was null ($g=0.04$, 95% confidence interval (CI): -0.11 to 0.18) and no significant differences were displayed among domains. Heterogeneity within studies was null ($I^2_{(2)}=0.0\%$) and between studies was low ($I^2_{(3)}=25.1\%$). None of the moderators (exercise modalities, age, Expanded Disability Status Scale (EDSS), supervision, cognitive domains) reached significance. However, the exercise volume explained most of the overall heterogeneity (slope $=4.651 \times 10^{-5}$, $R^2_{(2)}=100\%$, $R^2_{(3)}=52.34\%$).

Conclusion: These results do not support the efficacy of exercise training on global or domain-specific cognitive performance in pwMS. Future studies are needed to determine whether higher training dose are beneficial.

Keywords: Multiple sclerosis, physical exercise, cognition, meta-analysis, moderators, exercise volume

Date received: 10 January 2020; revised: 28 February 2020; accepted: 10 March 2020.

Introduction

The ‘Global Burden of Multiple Sclerosis’ (MS) indicated that over 2 million people (very often young adults; female:male, 2:1) worldwide were diagnosed with MS in 2016.¹ MS is a neurodegenerative autoimmune disorder that is characterized by inflammatory processes, progressive demyelination, and degeneration of axons as well as loss of neurons within the central nervous system (CNS).² Such disease processes have profound effects on functions of the CNS,

particularly cognitive performance. An estimated 40%–70% of persons with multiple sclerosis (pwMS) have cognitive impairments including slowed processing speed, impaired learning and memory, and deficits in executive function.^{3,4}

Although there are pharmacological and non-pharmacological approaches (e.g. behavioural treatments like cognitive training and energy management programmes) that target cognitive impairments in pwMS,

Multiple Sclerosis Journal

1–17

DOI: 10.1177/
1352458520917935

© The Author(s), 2020.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Correspondence to:

P Zimmer
Department for Performance
and Health (Sports
Medicine), Institute for Sport
and Sport Science, Technical
University Dortmund,
Otto-Hahn-Straße 3, 44227
Dortmund, Germany.
philipp.zimmer@tu-
dortmund.de

Reza Gharakhanlou
Raoof Negaresh
Department of Sport
Sciences, Faculty of
Humanities, Tarbiat Modares
University, Tehran, Iran

Leonie Wesselmann
Annette Rademacher
Max Oberste
Florian Javelle
Clinical Exercise-
Neuroimmunology Group,
Department for Molecular
and Cellular Sports Medicine,
Institute for Cardiovascular
Research and Sports
Medicine, German Sport
University Cologne, Cologne,
Germany

Amit Lampit
Department of Psychiatry,
The University of Melbourne,
Melbourne, VIC, Australia,
Department of Neurology,
Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Berlin, Germany

Mojtaba
Kaviani School of Nutrition
and Dietetics, Acadia
University, Wolfville, NS,
Canada

Robert W Motl
Brian M Sandroff
Department of Physical
Therapy, The University of
Alabama at Birmingham,
Birmingham, AL, USA

Jens Bansi
Department of Neurology,
Kliniken-Valens,
Rehabilitationsklinik-Valens,
Valens, Switzerland

Table 1. Search query used for the literature research.

| Example of library: PubMed |
|--|
| <p>Query: (Multiple sclerosis [Title/Abstract] OR auto-immune [Title/Abstract]) AND (Cognition [Title/Abstract] OR cognitive [Title/Abstract] OR Memory [Title/Abstract] OR Executive Function [Title/Abstract] OR Attention [Title/Abstract] OR Language [Title/Abstract] OR processing speed [Title/Abstract] OR bicams [Title/Abstract]) AND (Exercise [Title/Abstract] OR aerobic [Title/Abstract] OR physical activity [Title/Abstract] OR Running [Title/Abstract] OR Swimming [Title/Abstract] OR Walking [Title/Abstract] OR Bicycling [Title/Abstract] OR coordination [Title/Abstract] OR physical training [Title/Abstract] OR workout [Title/Abstract] OR ergometer [Title/Abstract] OR endurance [Title/Abstract] OR strength [Title/Abstract] OR resistance [Title/Abstract]).</p> <p>MeSH terms: Multiple Sclerosis, Cognition, Memory, Executive Function, Attention, Language, Exercise, Running, Swimming, Walking, Bicycling.</p> |

mindfulness) were excluded from the analysis. Yoga interventions were included in the analysis.

Comparison. Comparable improvements from pre- to post-intervention among experimental and control groups lead to a null effect size and are subsequently unconvincing. This is a danger if all groups from an intervention receive exercise training utilizing different modes or intensity but no control group without exercise induced benefits. Thereby studies including only an active control groups also meeting the definition of exercise (e.g. yoga, resistance exercise, light intensity aerobic exercise) or only healthy (passive or active) controls were excluded from the analysis.

Only passive control groups (e.g. waitlist, treatment-as-usual) and active control groups not being defined as exercise (refer to the exercise definition above), so that would not likely improve fitness, were included in the review (e.g. light stretching used to control for social exposure).

Outcomes. Change from baseline to posttraining follow-up in one or more measures of cognition (attention, processing speed, executive functions, memory, and learning assessed via different neuropsychological tests) between experimental and control groups was the final interest of the analysis. The analysis was restricted to the differences between pre- and post-intervention because only a few studies included follow-up measurements, with different time points.

Study designs. Peer-reviewed randomized and non-randomized human trials (this characteristic was then assessed in the rating of bias tool, Tool for the assessment of Study quality and reporting in EXercise (TESTEX)),²² published in English, German, or French, were included in this analysis. Case studies, correlation studies, editorials, conference abstracts, as well as studies with secondary analyses from

subgroups of already existing and published data were excluded from the meta-analysis.

Quality assessment of included studies

Methodological quality within the included studies was evaluated with the TESTEX.²² The TESTEX scale has been designed specifically for exercise specialists to assess the quality of reporting of exercise training studies. It consists of 12 items covering eligibility criteria, random allocation, concealment of allocation, comparability of groups at baseline, blinding of assessors, reporting of study adherence/exercise attendance/adverse events, analysis by intention to treat, between-group statistical comparisons, point measures and variability data, activity monitoring in control group, constant relative exercise intensity, and reporting of exercise volume and energy expenditure. Each criterion on the TESTEX scale was rated with '1' (indicating that the criterion has been met) or '0' (indicating that the criterion has not been met). At the beginning of the grading process, members from the German Sport University, Cologne team had discussion about the scale and agreed on the way to grade each item. Any doubts were clarified by contacting the first author of the TESTEX validation paper.²² Then, two researchers (L.W. and A.R.) independently rated studies and obtained an inter-rater correlation coefficient of 97.4%.

Outcome measures and data extraction

For each study, the number of participants in each group, the mean and the standard deviation (or standard error of the mean) from each cognitive assessment pre- and post-intervention, and control were retrieved and reported. Furthermore, methodological variability was assessed via reporting important study characteristics (clinical/demographic characteristics, training parameters, control groups, outcomes) to determine

moderators influencing the results of the meta-analysis. When publications did not report the required data, the corresponding author was contacted to retrieve the missing data.

Data analysis

Since trials tend to report multiple cognitive outcomes, statistical analyses were based on three-level restricted maximum likelihood random-effects model using the packages metaSEM and metafor for R. These models account for dependency of effect sizes within studies by providing estimates of variance within (level 2) and between studies (level 3).^{23–25} All outcome measures were standardized using Hedges' *g* for difference in change from baseline to follow-up between exercise and control group. A positive Hedges' *g* denotes an improvement in cognitive performance in the exercise group over and above control. A Hedges' *g* value of 0.2 is considered a small effect size, 0.5 is considered moderate, and 0.8 is considered large.^{26,27} The prediction interval was also computed to consider the potential effect of physical exercise when it is applied within an individual study setting, as this may be different from the average effect.²⁴

The three-level model combines all effect sizes available for each analysis of overall or domain-specific change.²⁵ Within- and between-studies heterogeneity was quantified using τ^2 (variance of true effects) and further assessed using the *I*² statistic, which provides the proportion of true heterogeneity over total observed variance. By convention, an *I*² value of 75% is considered large, of 50% moderate and of 25% low.²⁸ When at least 10 studies were available for analysis, asymmetry was formally tested using Egger's test of the intercept.²⁹ If evidence for asymmetry was found ($p < 0.1$ on the Egger's test), the Duval and Tweedie³⁰ trim and fill method was used to quantify the magnitude of small-study effect.

Subgroups analyses were based on a mixed-effects model, which uses a random-effects model to generate within-subgroup variance and fixed-effects model to compare effects between subgroups.³¹ Between-subgroups heterogeneity was tested using the likelihood-ratio test (LRT) statistics³² and was defined significant at the $p < 0.05$ level.

Subgroups analyses between categorical key study design features (cognitive domains assessed, mode of exercise training, courses of multiple sclerosis, supervision, existence of bias, cognition as a primary endpoint, and types of control groups) were first assessed.

Then, continuous moderators (Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, total duration of the intervention, volume exercise training, age) were evaluated via meta-regressions. The predictive value of moderators on the heterogeneity of the second and the third levels of this meta-analysis was evaluated by goodness of fit (*R*²) and was defined significant at the $p = 0.05$ level.

Results

Selected studies

The literature search yielded a total of 3091 studies. After the removal of duplicates, 2011 records remained in the screening process. Based on titles and abstracts, 1936 records were excluded that did not meet the eligibility criteria (detailed reasons for exclusion in Figure 1). For the remaining 75 studies, full-text articles were screened, and 62 studies were excluded (detailed reasons for exclusion in Figure 1). Thirteen studies met all eligibility criteria and were included in the systematic review. Each of these 13 studies provided summary data that were subsequently included in the meta-analysis.

Characteristics of included studies

Data from 639 participants out of 13 studies (12 randomized controlled trials and one non-randomized controlled trial) were included in the analysis. The most common MS phenotype was relapsing-remitting ($k = 8$),^{33–40} but it was often mixed with other phenotypes like primary-progressive, or secondary-progressive,^{34,36,40} impairing the possibility to perform subgroup analysis based on this particular variable. Moreover, in four studies, the phenotypes were not clearly mentioned.^{41–44} The key characteristics of each study are presented in Table 2.

The majority of the interventions prescribed aerobic ($k = 8$)^{33,36,38–42,45} or resistance exercises alone ($k = 1$)³⁷ or in combination ($k = 4$).^{34,35,43,44} One of the combined interventions additionally included balance exercises.³⁴

The total duration of the interventions ranged between 8 and 26 weeks and the training time per session ranged between 20 and 60 minutes.^{33–35,40} Furthermore, the duration of exercise sessions was lacking of description or absent in some studies.^{42,43} Training frequencies ranged between two and four times weekly.^{36,38,42} Most of the exercise training was supervised,^{33,35,37,39,44,45} some studies included a combination of supervised and home-based interventions,^{34,38,40,42,43} and two interventions were entirely home-based.^{36,41} The intensity of exercise

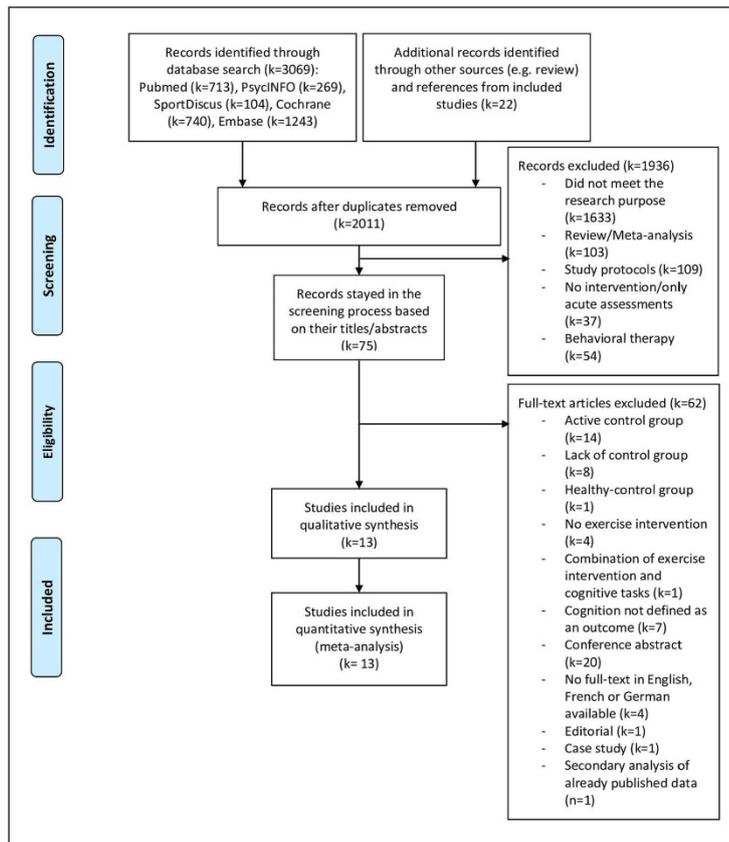


Figure 1. Flow diagram of the literature search and selection process according to PRISMA guidelines.

training was reported as being vigorous over the total intervention period in one study³⁸ and moderate in two studies.^{33,35} Three studies clearly reported incremental intensities from low to moderate over the intervention period,^{34,39,44} to which a fourth study could be added based on the authors' interpretation of the exercise protocol.⁴⁵ Another study could be considered as using an incremental intensity going from moderate to vigorous.³⁷ The remaining three studies could be defined as using low intensity over the full intervention period^{36,40,42} but did not provide descriptors of the magnitude of exercise intensity in the papers.

Rating of bias. None of the included studies fulfilled all the TESTEX quality criteria. Only one study presented only one missed item.³⁴ No studies met item 10 (activity

monitoring in the control group). Figure 2 shows detailed information on each trial rating.

Existing limitations from the included studies and potential solution for future research are listed in Table 3.

Overall cognition. Overall, 13 studies reporting 63 effect sizes were available for analysis. The effect size of exercise training on global cognitive performance across the 13 studies was null (Hedges' $g=0.04$, 95% confidence interval (CI): -0.11 to 0.19 , $p=0.626$; see Figure 3), with null heterogeneity within studies ($\tau^2_{(2)}=0.00$, $I^2_{(2)}=0.0\%$) and low heterogeneity between studies ($\tau^2_{(3)}=0.03$, $I^2_{(3)}=25.2\%$). The prediction interval indicated that the chance for exercise training to be efficacious on global cognitive

Table 2. Characteristics of the studies included in the meta-analysis.

| Study | Number of participants (n) | Subtype of MS | Mean total age | Mean total EDSS | Exercise training mode | Supervision | Type of control | Duration per session (minutes) | Duration (weeks) | Cognitive domains | Cognitive tasks |
|--------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|---|--|
| Orban et al. ³⁶ | n=17 INT=10 CON=7 | RR | 46.34 | 3.3 | Aerobic | Supervised, supervised-home | Active | 30 | 8 | Processing-speed | SDMT |
| Baquet et al. ³⁵ | n=68 INT=34 CON=34 | RR | 38.9 | 1.75 | Aerobic | Supervised | Waitlist | 54.5 | 12 | Memory Memory Memory Memory Processing-speed Attention Attention Attention Attention Executive-functions Executive-functions Executive-functions Executive-functions Attention Memory | VLMTI-5 BVMIT-R recall Corsi forward Corsi backward SDMT TAP tonic alertness TAP phasic alertness TAP CSA valid TAP CSA invalid TAP incompatibility RWI verbal fluency I RWI verbal fluency II RWI verbal flexibility PASAT SDMT |
| Sebastião et al. ⁴⁰ | n=25 INT=15 CON=10 | RR, SP, BG | 64.3 | 4.0 | Aerobic | Supervised, home | Passive | 20 | 12 | Memory | SDMT |
| Coghe et al. ³⁵ | n=23 INT=11 CON=12 | RR | 45.46 | 3.34 | Aerobic, resistance | Supervised | Passive | 60 | 24 | Memory Memory Processing-speed Attention Attention Attention | SDMT CVLT BVMIT-R DSST WLG SRT (LTS) SPART |
| Feys et al. ⁴¹ | n=42 INT=21 CON=21 | NA | 40.39 | NA | Aerobic | Home | Waitlist | 40 | 12 | Attention Attention Attention | DSST WLG SRT (LTS) SPART |
| Sandhoff et al. ⁴⁴ | n=83 INT=43 CON=40 | NA | 52.6 | 5 | Aerobic, resistance | Supervised | Active | 45 | 24 | Executive-functions Processing-speed Executive-functions Executive-functions Attention | SRT (CLTR) SDMT 3*PASAT PASAT PASAT |
| Kjølheide et al. ³⁷ | n=29 INT=17 CON=12 | RR | 43.0 | 2.9 | Resistance | Supervised | Waitlist | 55 | 24 | Attention | PASAT |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Study | Number of participants (<i>n</i>) | Subtype of MS | Mean total age | Mean total EDSS | Exercise training mode | Supervision | Type of control | Duration per session (minutes) | Duration (weeks) | Cognitive domains | Cognitive tasks |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------------------------|---------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|---|--|
| Sandroff <i>et al.</i> ³⁹ | <i>n</i> =10 INT=5 CON=5 | RR | 42.9 | 2.8 | Aerobic | Supervised | Waitlist | 29.2 | 12 | Processing-speed Executive-functions Executive-functions Processing-speed Executive-functions Attention | SDMT DKEFS correct sorts Modified flanker RT IC-RT SDMT correct TMT B-A (s) |
| Hoang <i>et al.</i> ³⁶ | <i>n</i> =50 INT=28 CON=22 | RR, PP, SP | 52.44 | 4.1 | Aerobic | Home | Usual-care | 30 | 12 | Executive-functions Processing-speed Attention | SDMT correct TMT B-A (s) |
| Carter <i>et al.</i> ³⁴ | <i>n</i> =120 INT=60 CON=60 | RR, PP, SP | 45.85 | 3.8 | Aerobic, resistance, balance | Supervised, home | Usual-care | 60 | 12 | Attention | PASAT (MSFC) |
| Briken <i>et al.</i> ⁴⁵ | <i>n</i> =42 INT=32 CON=10 | PP, SP | 49.95 | 4.95 | Aerobic | Supervised | Waitlist | 30 | 9 | Memory Attention Attention Processing-speed Executive-functions Memory Attention Attention Processing-speed Executive-functions Memory Attention Attention Processing-speed Executive-functions | VLMT recall 1–5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS VLMT recall 1–5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS VLMT recall 1–5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS VLMT recall 1–5 words TAP alertness TAP shift of attention SDMT Subtest 3 of LPS |
| Romberg <i>et al.</i> ⁴⁵ | <i>n</i> =95 INT=47 CON=48 | NA | 43.85 | 2.25 | Aerobic, resistance | Supervised, home | Waitlist | NA | 26 | Attention | PASAT |

(Continued)

Table 2. (Continued)

| Study | Number of participants (n) | Subtype of MS | Mean total age | Mean total EDSS | Exercise training mode | Supervision | Type of control | Duration per session (minutes) | Duration (weeks) | Cognitive domains | Cognitive tasks |
|---------------------------|----------------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|---|--|
| Oken et al. ⁴² | n=35 INT=15 CON=20 | NA | 48.6 | 3.1 | Aerobic | Supervised, home | Waitlist | NA | 26 | Attention Attention Attention Executive-functions Executive-functions Attention Attention Attention Attention Memory | PASAT Simple reaction time (RT) at testing start (no choice) Simple RT at testing end (no choice) Choice RT Stroop Task Set shifting ability Error rate (%) Covert orienting of attention Valid cue RT Covert orienting of attention Neutral cue RT Covert orienting of attention No cue RT Covert orienting of attention Invalid cue RT Useful field of view CERAD delayed recall |

MS: multiple sclerosis; EDSS: Expanded Disability Status Scale; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; CVLT: California Verbal Learning Test; BVMT-R: Brief Visual Memory Test-Revised; DSST: Digit Symbol Substitution Test; WLG: Word List Generation; SRT: Selective Reminding Test; LTS: Long-term storage; CLTR: consistent long-term retrieval; SPART: Spatial Recall Test; PASAT: Paced Auditory Serial Attention Test; TMT: Trail Making Test; VLMT: Verbal Learning Memory Test; TAP: test battery for attention; RWT: Regensburg Verbal Fluency Test; DKEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; IC-RT: interference control of reaction time; Subtest 3 of the LPS; subtest 3 of the 'Achievement Testing System' (Leistungsprüfungsystem, LPS); CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MSFC: The Multiple Sclerosis Functional Composite; NA: not available; BG: benign; RK: relapsing-remitting; PP: primary-progressive; SP: secondary-progressive; INT: intervention group; CON: control group.

| | 1. Eligibility criteria specified | 2. Randomization specified | 3. Allocation concealment | 4. Groups similar at baseline | 5. Blinding of assessor | 6.1 Adherence >85% | 6.2 Reporting of adverse events | 6.3 Reporting of exercise attendance | 7. Intention-to-treat analysis | 8.1 Btw.-group statistical comparisons (primary outcome) | 8.2 Btw.-group statistical comparisons (secondary outcome) | 9. Point measures & measures of variability | 10. Activity monitoring in control groups | 11. Relative exercise intensity remained constant | 12. Exercise volume & energy expenditure |
|----------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|--|---|---|---|--|
| Coghe, G. (2018) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Sandroff, B. (2017) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Feys, P. (2017) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Sandroff, B. (2016) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Briken, S. (2013) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Carter, A. (2014) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Hoang, P. (2015) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Oken, B. (2004) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Baquet, L. (2018) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Romberg, A. (2005) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Kjølhede, T. (2017) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Sebastiao, E. (2018) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Orban A. (2019) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

Figure 2. Rating of bias for each study included in the meta-analysis based on the TESTEX-Tool; (+) and green: criterion has been met; (-) and red: criterion has not been met, (±) and half green, half red: researchers graded the item differently.

performance is the same as for it not to be ($g = -0.40$ to 0.47). The funnel plot did not reveal a potential small-study effect (Egger's intercept = -0.33 , one-tailed $p = 0.32$; see Figure 4).

Cognitive domains. The effects of exercise training on global cognitive performance when considering

attention ($k = 7$, $g = -0.08$, 95% CI: -0.25 to 0.09), processing speed ($k = 9$, $g = 0.17$, 95% CI: -0.05 to 0.40), learning and memory ($k = 5$, $g = 0.04$, 95% CI: -0.17 to 0.26), and executive functions ($k = 7$, $g = 0.06$, 95% CI: -0.14 to 0.26) were not significantly different across these domains (LRT: 4.255 , $p = 0.24$, degrees of freedom ($df = 3$)).

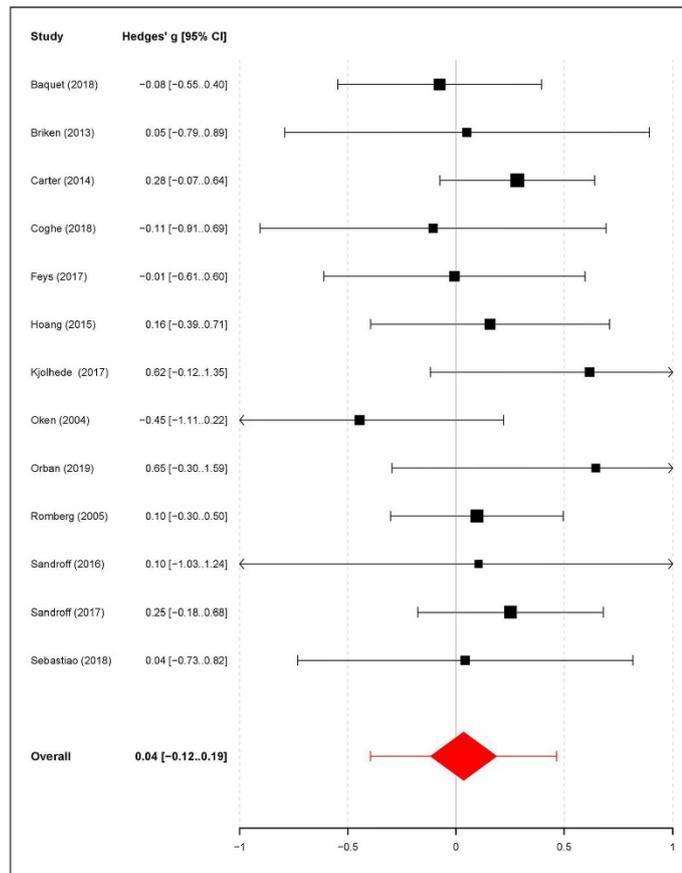


Figure 3. Forest plot reporting the results of the three-level model. Each study is presented with 95% confidence intervals (black lines). The pooled effect is presented with the prediction interval (red line).

Categorical moderator analyses

The moderators cognition as a primary assessment, control groups, and MS phenotype were strongly skewed and underpowered. Thus, these results are not presented because their influence cannot be extended further from the samples included in this analysis.

Exercise training mode. Aerobic ($k=8, g=-0.06, 95\% \text{ CI: } -0.20 \text{ to } 0.08$), aerobic combined with resistance ($k=3, g=0.11, 95\% \text{ CI: } -0.15 \text{ to } 0.38$), aerobic combined resistance and balance ($k=1, g=0.28, 95\% \text{ CI: } -0.16 \text{ to } 0.73$), and only resistance exercises ($k=1, g=0.62, 95\% \text{ CI: } -0.18 \text{ to } 1.41$) effects on global cognitive performance were not significantly

different across these varied mode of exercise training (LRT: 4.6308, $p=0.20, df=3$).

Supervision. Home-based ($k=2, g=0.06, 95\% \text{ CI: } -0.26 \text{ to } 0.37$), supervised ($k=6, g=0.07, 95\% \text{ CI: } -0.12 \text{ to } 0.25$), or combined ($k=5, g=-0.05, 95\% \text{ CI: } -0.29 \text{ to } 0.20$) studies effects on global cognitive performance were not significantly different across these modes (LRT: 0.51, $p=0.77, df=2$).

Continuous moderator analyses

EDSS score. One investigation did not report the EDSS score of its sample⁴¹ and was subsequently

Table 3. Limitations existing among the included studies in the current meta-analysis and suggestions for future research.

| Limitations of included studies | Suggested solutions for future research |
|--|---|
| Sample related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Small sample size • Inclusion of cognitively intact subjects • Very heterogenous sample (e.g. MS subtypes, EDSS score) | <ul style="list-style-type: none"> • A priori sample size calculation with Bonferroni correction for multiple testing • Cognitive impairment as an inclusion criteria • Getting more selective inclusion criteria (e.g. selecting MS subtypes, a more narrow EDSS range) |
| Assessment of cognitive performances related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lack of validated and recommended test batteries | <ul style="list-style-type: none"> • Choice of specific test batteries suited to the targeted population (e.g. Brief International Cognitive Assessment (BICAMS)⁴ or the Rao's Brief Repeatable Battery (BRB)⁶⁰ for pwMS) |
| Exercise intervention related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lack of detailed description of exercise interventions • Poor choice (or in-existent) of assessments to define individual exercise intensity • Lack of physical activity control beside the intervention | <ul style="list-style-type: none"> • Precise and comprehensive description of intensity (e.g. percentage of VO_{2Peak}, frequency, mode, and duration of exercise interventions) • Choice of standardized and well-controlled tests (e.g. Cardioplumonary Exercise Testing (CPET) until exhaustion) to define exercise intensity for an aerobic exercise intervention • Using activity trackers or/and questionnaires |
| Study related | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Poor construction of study designs • No blinding of participants, therapists, and assessors • Very long testing periods potentially influencing study outcomes • Lack of control group or only active control group | <ul style="list-style-type: none"> • Follow recommended guidelines (e.g. PRISMA,²⁰ TESTEX²²) • Consider blinding the assessor and when possible try to blind participants to the study hypothesis • Create more focused testing procedures • Using a passive control group controlling for social exposure or Hawthorne effect with the possible addition of a third group being an active control |
| EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: multiple sclerosis. | |

excluded from this analysis. After performing a meta-regression, the EDSS score of pwMS did not appear to be a significant moderator of the effects of exercise training on global cognitive performance ($\tau_{(2)}^2 = 0.00$, $\tau_{(3)}^2 = 0.302$, test of moderators $p = 0.319$, $df = 56$). Nevertheless, the EDSS score explained a considerable percentage of the between studies (the third level of this meta-analysis) heterogeneity ($R_{(2)}^2 = 0.00\%$, $R_{(3)}^2 = 20.50\%$). It has to be considered that the meta-regression was based on mean values of the EDSS score and did not necessarily represent homogeneously the sample.

Age. Meta-regression revealed that the age of pwMS was not a significant moderator of the effects of exercise training on global cognitive performance ($\tau_{(2)}^2 = 0.00$, $\tau_{(3)}^2 = 0.031$, $R_{(2)}^2 = 0.00\%$, $R_{(3)}^2 = 2.62\%$, test of moderators $p = 0.730$, $df = 59$). It has to be considered that the meta-regression was based on mean

values of age and did not necessarily represent homogeneously the sample.

Total duration of intervention. After applying a meta-regression to our dataset, the total duration of an exercise training intervention for pwMS did not appear to be a significant moderator of the effects of exercise training on global cognitive performance ($\tau_{(2)}^2 = 0.00$, $\tau_{(3)}^2 = 0.002$, $R_{(2)}^2 = 0.00\%$, $R_{(3)}^2 = 20.07\%$, test of moderators $p = 0.465$, $df = 59$).

Volume of exercise. The volume of exercise training (time in minutes per session \times frequency per week \times number of intervention weeks) was not computed in two studies due to missing information.^{42,43} Subsequently, these studies were withdrawn from this analysis. After applying a meta-regression to our dataset, the volume of exercise training of pwMS did not appear as being a significant moderator of the effects of exercise

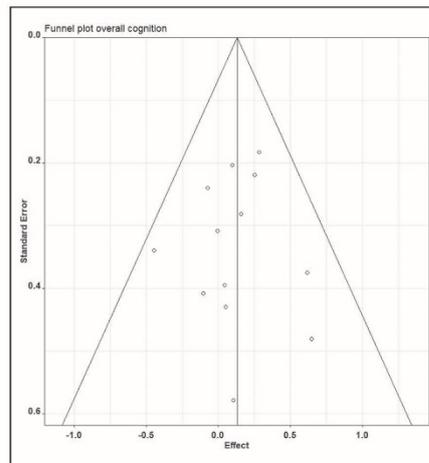


Figure 4. Funnel plot of the general cognitive scores for all studies included in the meta-analysis. Results are presented with standard error on the Y-axis and Hedges' g on the X-axis.

training on global cognitive performance ($\tau_{(2)}^2 = 0.00$, $\tau_{(3)}^2 = 0.002$, test of moderators $p = 0.465$, $df = 46$). Nevertheless, the volume of exercise training explained an important percentage of the within and between studies heterogeneity (slope = 4.651×10^{-5} , $R_{(2)}^2 = 100\%$, $R_{(3)}^2 = 52.34\%$) potentially suggesting that bigger volume of exercise could more likely induce small effect on global cognitive performance.

Discussion

This meta-analysis investigated the current state of research reporting the effects of exercise training on global cognitive performance and on distinct cognitive domains in MS. The results based on 13 controlled trials revealed a null average effect size, a null within studies heterogeneity and a low between studies heterogeneity (see Figure 3). The prediction interval suggests that the effects of exercise training on global cognitive performance have as much of a chance to be positive as negative. No differences between cognitive domains were detected. All potential moderators (EDSS, exercise mode, supervision, age, volume of exercise, total duration of interventions) could not be identified as having a significant impact on the effects of exercise training on global cognitive performance. Nevertheless, the volume of exercise should be considered with more interest than other moderators as it seems to be responsible of an

important part of the within and between studies heterogeneity. To sum up, despite the positive effect of exercise training in MS treatment and in contrast to the existing research on exercise-induced beneficial impacts on cognition in several populations, these assumptions cannot be supported by the results of the current systematic review and meta-analysis for pwMS.

In the initial approach, we mentioned a biological theory⁸⁻¹¹ that could be summed up by the following assumption: exercise training provokes neurophysiological adaptations that lead to cognitive benefits in healthy and cognitively impaired persons. However, more recently some researchers have suggested that despite being a highly attractive concept, exercise training may lead only to weak or even no cognitive benefits (especially on executive functions) in healthy humans and in some diagnosed cases.⁴⁶⁻⁵⁹ This discrepancy between assumptions and evidence is explained mainly by methodological weaknesses from studies that led to biased conclusions, and by a far-stretched link between, physiological or brain activity changes and the transfer to real cognitive benefits. Indeed, even though not specially applied to the MS field, Diamond and Ling^{49,50} suggest in their summary paper (2016) and in their extended meta-analysis in 2019 that aerobic exercise training, resistance training, and yoga have produced the weakest results for improving executive functions of any methods tried.

The present null results seem to align with such an explanation in the general population. Nevertheless, this interpretation needs to be viewed with caution because of the existing methodological limitations of studies conducted with pwMS (see Table 3). In addition, by choosing to stick to strict (and justified) PICOS criteria, many studies were excluded investigating that topic and decreased the power of this analysis.

The methodological quality of each study was assessed with the TESTEX tool. It is important to note that no studies fulfilled all quality items. Most of the studies failed to report information for fulfilling item 6 (less than 15% drop-out) and item 7 (data analysed as randomized/intention to treat). Furthermore, due to the nature of randomized controlled interventions, the blinding of the participant and therapist was not possible and only seven studies^{33-37,39,42} considered the blinding of the assessor (see Table 3). The studies with the most positive global cognitive performance results were suffering from several potential possibility of bias (e.g. supervised intervention vs non-supervised control leading to a lack of social exposure control and a potential Hawthorne effect).^{37,38} However, there are

various methodological stigmas that cannot be taken into consideration by the TESTEX evaluation (see Table 3).

Several studies adopted test batteries with different neuropsychological tests evaluating the same cognitive domain that led us to use a three-level meta-analysis to consider all levels of heterogeneity. Even though the initial idea of the researchers may have been to gather the maximum amount of information within the same sample, various issues were not considered. Almost none of the studies reported their sample size calculation, but one can assume that most of them did not apply a Bonferroni correction (alpha correction) for multiple testing on their a priori assumption because their results are significantly underpowered and consequently inconclusive (see Table 3).

Furthermore, only a few studies^{35,41} adopted validated and recommended test batteries for the assessment of cognitive performance in MS (e.g. BICAMS,⁴ BRB;⁶⁰ see Table 3). These test batteries were constructed (1) to assess cognitive outcomes relevant for daily living, (2) to assess cognitive performance in the primarily affected cognitive domains in pwMS, and (3) to obtain comparable results between studies. This lack of use of recommended test batteries has been outlined by Sandroff *et al.*¹⁹ in 2016, but unfortunately still exists.

Finally, fatigue and quality of sleep are very influential symptoms in MS, affecting patients in a non-linear manner. Consequently, very long testing periods existing in some studies represent an obvious bias to obtain reliable results (see Table 3).^{61,62}

Here, moderator analysis did not identify one strong influential factor. Exercise training type may have played this role; however, results do not support this assumption. Most of the included interventions (aerobic, aerobic with resistance, and only resistance exercises) were physical exercises with reduced cognitive demands. Diamond and Ling^{48–50} showed in their review that these types of exercise training have very little effects on cognition, in particular executive functions. They opposed this type to ‘physical exercises enriched with cognitive and/or motor skill components’ that integrate a large part of decision-making related to the physical exercise environment, partners, or opponents. These sports (e.g. team sports) have never been tested in the MS field because it is arduous to put in place with this type of patient and is partly due to the complicated standardization of such a therapy. Virtual reality could be an option to investigate a standardized

cognitively demanding physical exercise situation; however, it would lose the social character of the intervention that represents a very important factor for pwMS.⁶³

Nevertheless, the methodology of the interventions reviewed in this meta-analysis and their description must be improved before moving to different types of experimentations. Indeed, content and design of interventions strongly varied, which was also the case for their quality (see Figure 2 and Table 3). In some studies,^{34,42} aerobic capacity was evaluated using gold standard method using cardiopulmonary physical exercise testing, but in others exercise training intensity was defined by the BORG-Scale⁶⁴ and an estimated percentage of a maximum heart rate predefined via the following formula: $220 - \text{age}$ (see Table 3). These methods are less accurate and much more vulnerable to bias compared to individual determined thresholds. The lack of description in strength testing and resistance exercise intensity was also noticed in several studies (see Table 3). Since a classification of intensities⁶⁵ into ‘light’, ‘moderate’ and ‘vigorous’ was skewed and that some studies were lacking of intensity description, no subsequent subgroup analysis was possible. However, this may constitute a research avenue for the future; given recent studies suggest that high-intensity exercise interventions compared to moderate continuous exercise training may have beneficial effects on verbal memory and processing speed in pwMS.^{66,67}

The subgroup analysis based on cognitive domains did not show any differences; however, this analysis has some limitations. First, the classification of cognitive tests into cognitive domains was conducted on a theoretical basis in accordance with Lezak *et al.*,⁶⁸ still it is a subjective allocation since cognitive tests do not represent accurately one single domain. Second, the inclusion/exclusion criteria may be improved to get more homogeneous study samples having the same cognitive abilities. For example, MS-phenotypes were often mixed; however, the prevalence of impairment in cognitive performance varies based on the clinical onset of MS. Indeed, progressive phenotypes exhibit more widespread and severe cognitive impairment than those with relapsing-remitting MS.⁶⁹ Another inclusion criterion that should be considered more in depth is the cognitive status of patients. Interestingly, only Sebastiao *et al.*⁴⁰ stated cognitive functioning as an inclusion criterion precisely by adopting the telephone interview for cognitive status and including participants only if results revealed not more than mild cognitive impairment.

Since our results show that EDSS score might be responsible of a considerable (21.24%) part of the between studies heterogeneity, recruiting pwMS based on their cognitive impairments might be important for future studies. However, a higher EDSS-score increase the probability for cognitive impairments but they can occur in each stage of disease,^{4,70} so only using the EDSS score as an inclusion criterion is not sufficient, a formal cognitive assessment should be realized.

Finally, even though not significant, the volume of exercise training should be considered in future studies. Indeed, results show that the duration of the investigation seems to be responsible of a noticeable part of the between studies heterogeneity, which seems to become much more important when considering the total time of exercise. If these results did not reach significance, it is potentially due to the low level of overall heterogeneity, to the average null effect size, and to the poor the statistical power ($k = 11$ for this metaregression). Nevertheless, it seems that the longer the total exercise time is, the more likely small cognitive benefits could appear. As the longest studies included in this meta-analysis were realized over half year, longer intervention periods should be considered to obtain significant results potentially increasing global cognitive performance but also preventing cognitive loss over longer periods of time.

Conclusion and prospects for future research

In conclusion, the results of this meta-analysis suggest that the included studies of exercise training regimes in pwMS do not have significant effects on global cognitive performance or independently on processing speed, attention, executive function, and learning/memory. The moderator total time of exercise, even though not significant, explain an important part of the overall heterogeneity and should be considered in future studies. Even though these results relate to previous research that assessed the effect of exercise on cognitive performance, they should be interpreted in regard to the existing methodological limitations for future investigations. More appropriately powered studies using cognitive impairment as inclusion criteria, with well-defined primary outcomes assessing cognitive performance, homogeneous samples, validated test batteries, described, and well-controlled exercise interventions are needed in the future.

Acknowledgements

The authors want to thank Alan Metcalfe for the English proof reading, Sylvain Laborde for his suggestions, Lina Brummel for her help in the data

search, and Stephan Krohn for assistance with data analysis.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

Leonie Wesselmann  <https://orcid.org/0000-0002-3804-3407>

Mojtaba Kaviani  <https://orcid.org/0000-0002-1186-3384>

Robert W Motl  <https://orcid.org/0000-0002-5894-2290>

Brian M Sandroff  <https://orcid.org/0000-0002-2013-7632>

Jens Bansi  <https://orcid.org/0000-0002-2953-2233>

Christoph Heesen  <https://orcid.org/0000-0001-8131-9467>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(3): 269–285.
2. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
3. Chiaravalloti ND and DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.
4. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18(6): 891–898.
5. Sandroff BM and DeLuca J. Will behavioral treatments for cognitive impairment in multiple sclerosis become standards-of-care? *Int J Psychophysiol*. Epub ahead of print 28 February 2019. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.02.010.
6. das Nair R, Ferguson H, Stark DL, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008754.

7. Motl RW, Sandroff BM and Benedict RH. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: Developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Mult Scler* 2011; 17(9): 1034–1040.
8. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD005381.
9. Engeroff T, Ingmann T and Banzer W. Physical activity throughout the adult life span and domain-specific cognitive function in old age: A systematic review of cross-sectional and longitudinal data. *Sports Med* 2018; 48(6): 1405–1436.
10. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, et al. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia, and its subtypes: Meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 9016924.
11. Heyn P, Abreu BC and Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(10): 1694–1704.
12. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(2): 133–143.
13. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, et al. Physical activity and brain health. *Genes* 2019; 10: 720.
14. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, et al. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 363.
15. Vital TM, Stein AM, de Melo Coelho FG, et al. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59(2): 234–239.
16. Guo LY, Lozinski B and Yong VW. Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. *J Neurosci Res* 2020; 98: 509–523.
17. Mee-Inta O, Zhao ZW and Kuo YM. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *Cells* 2019; 8(7): 691.
18. Kalron A and Zeilig G. Efficacy of exercise intervention programs on cognition in people suffering from multiple sclerosis, stroke and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *Neurorehabilitation* 2015; 37(2): 273–289.
19. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, et al. Systematic, evidence-based review of exercise, physical activity, and physical fitness effects on cognition in persons with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 2016; 26(3): 271–294.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
21. Bouchard C, Shephard RJ and Stephens T. *Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement*, vol. 25. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1994, 1055 pp.
22. Smart NA, Waldron M, Ismail H, et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. *Int J Evid Based Healthc* 2015; 13(1): 9–18.
23. Cheung MW. Modeling dependent effect sizes with three-level meta-analyses: A structural equation modeling approach. *Psychol Methods* 2014; 19(2): 211–229.
24. Riley RD, Higgins JP and Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011; 342: d549.
25. Cheung MW. A guide to conducting a meta-analysis with non-independent effect sizes. *Neuropsychol Rev* 2019; 29(4): 387–396.
26. Cohen J. The concepts of power analysis. In: Cohen J (ed.) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic Press, 1977, pp. 1–17.
27. Hedges LV. *Statistical methods for meta-analysis*. New York: Academic Press, 1985, 369 p.
28. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557–560.
29. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629–634.
30. Duval S and Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56(2): 455–463.
31. Borenstein M and Higgins JP. Meta-analysis and subgroups. *Prevention Science* 2013; 14: 134–143.
32. Higgins JP and Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley, 2011.
33. Baquet L, Hasselmann H, Patra S, et al. Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *PeerJ* 2018; 6: e6037.
34. Carter A, Daley A, Humphreys L, et al. Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *Mult Scler* 2014; 20(8): 1112–1122.

35. Coghe G, Corona F, Marongiu E, et al. Fatigue, as measured using the Modified Fatigue Impact Scale, is a predictor of processing speed improvement induced by exercise in patients with multiple sclerosis: Data from a randomized controlled trial. *J Neurol* 2018; 265(6): 1328–1333.
36. Hoang P, Lord S, Gandevia S, et al. Effects of a home-based step training program on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *Mult Scler* 2015; 21: 11.
37. Kjolhede T, Siemonsen S, Wenzel D, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(10): 1356–1365.
38. Orban A, Garg B, Sammi MK, et al. Effect of high-intensity exercise on multiple sclerosis function and phosphorous magnetic resonance spectroscopy outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(7): 1380–1386.
39. Sandroff BM, Balto JM, Klaren RE, et al. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase* 2016; 22(5): 443–450.
40. Sebastiao E, McAuley E, Shigematsu R, et al. Home-based, square-stepping exercise program among older adults with multiple sclerosis: Results of a feasibility randomized controlled study. *Contemp Clin Trials* 2018; 73: 136–144.
41. Feys P, Moundjian L, Van Halewyck F, et al. Effects of an individual 12-week community-located ‘start-to-run’ program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019; 25(1): 92–103.
42. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(11): 2058–2064.
43. Romberg A, Virtanen A and Ruutinen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 839–845.
44. Sandroff BM, Bollaert RE, Pilutti LA, et al. Multimodal exercise training in multiple sclerosis: A randomized controlled trial in persons with substantial mobility disability. *Contemp Clin Trials* 2017; 61: 39–47.
45. Briken S, Gold SM, Patra S, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: A randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler* 2014; 20(3): 382–390.
46. Tomporowski PD, McCullick B, Pendleton DM, et al. Exercise and children’s cognition: The role of exercise characteristics and a place for metacognition. *J Sport Heal Sci* 2015; 4: 47–55.
47. Best JR. Effects of physical activity on children’s executive function: Contributions of experimental research on aerobic exercise. *Dev Rev* 2010; 30(4): 331–551.
48. Diamond A and Ling D. Review of the evidence on, and fundamental questions about, efforts to improve executive functions, including working memory. In: Novick JM, Bunting MF, Dougherty MR et al. (eds) *Cognitive and Working Memory Training: Perspectives from Psychology, Neuroscience, and Human Development*. Oxford Scholarship Online, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/oso/9780199974467.003.0008>.
49. Diamond A and Ling DS. Conclusions about interventions, programs, and approaches for improving executive functions that appear justified and those that, despite much hype, do not. *Dev Cogn Neurosci* 2016; 18: 34–48.
50. Diamond A and Ling DS. Aerobic-exercise and resistance-training interventions have been among the least effective ways to improve executive functions of any method tried thus far. *Dev Cogn Neurosci* 2019; 37: 100572.
51. Ericsson I. Effects of physical activity and motor skills acquisition on executive functions and scholastic performance: A review. *J Educ Res* 2017; 11.
52. Ericsson I and Karlsson MK. Motor skills and school performance in children with daily physical education in school—a 9-year intervention study. *Scand J Med Sci Sports* 2014; 24(2): 273–278.
53. Moreau D and Conway AR. Cognitive enhancement: A comparative review of computerized and athletic training programs. *Int Rev Sport Exerc Psychol* 2013; 6: 155–183.
54. Moreau D and Conway AR. The case for an ecological approach to cognitive training. *Trends Cogn Sci* 2014; 18(7): 334–336.
55. Moreau D, Morrison AB and Conway AR. An ecological approach to cognitive enhancement: Complex motor training. *Acta Psychol* 2015; 157: 44–55.
56. Pesce C and Ben-Soussan TD. ‘Cogito ergo sum’ or ‘ambulo ergo sum’? New perspectives in developmental exercise and cognition research. In: McMorris T (ed.) *Exercise-cognition interaction: Neuroscience perspectives*. Amsterdam: Elsevier, 2016, pp. 251–282.
57. Sibley BA and Etmier JL. The relationship between physical activity and cognition in children: A meta-analysis. *Pediatr Exerc Sci* 2003; 15: 243–256.

58. Tomporowski PD, Davis CL, Miller PH, et al. Exercise and children's intelligence, cognition, and academic achievement. *Educ Psychol Rev* 2008; 20(2): 111–131.
59. Tomporowski PD, Lambourne K and Okumura MS. Physical activity interventions and children's mental function: An introduction and overview. *Prev Med* 2011; 52(Suppl. 1): S3–S9.
60. Rao S. *A manual for the brief, repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society, 1991.
61. Khan F and Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(2): 353–367.
62. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD006036.
63. Balto JM, Pilutti LA and Motl RW. Loneliness in multiple sclerosis. *Rehabil Nurs* 2019; 44: 52–59.
64. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5): 377–381.
65. Norton K, Norton L and Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport* 2010; 13(5): 496–502.
66. Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis – An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. *J Neurol Sci* 2016; 362: 251–257.
67. Zimmer P, Bloch W, Schenk A, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler* 2018; 24(12): 1635–1644.
68. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, et al. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2012, 1161 pp.
69. Staff NP, Lucchinetti CF and Keegan BM. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66: 1139–1143.
70. Pflugshaupt T, Geisseler O, Nyffeler T, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical manifestation, neuroimaging correlates, and treatment. *Semin Neurol* 2016; 36(2): 203–211.

Visit SAGE journals online
journals.sagepub.com/
home/msj



4 Diskussion

Nach Ausschluss etlicher Studien anhand der vorbestimmten Verwertungs- und Vergleichbarkeitskriterien umfasst unserer Metaanalyse insgesamt 13 Studien. Dies bedeutet, dass wir nur eine eher kleine Studienpopulation analysieren konnten. Die eingeschlossenen Studien erfüllen zwar die formalen Ansprüche, nicht aber die methodischen Design-Ansprüche für die Beantwortung unserer Fragestellung. Letztlich kann unsere Metaanalyse keinen positiven Effekt von Bewegungstraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten in irgendeiner Form nachweisen. Durch den fehlenden Nachweis eines grundsätzlich positiven Effekts können in der Folge auch keine Aussagen über den Einfluss etwaiger Moderatoren getroffen werden – d. h. ob, wie und inwiefern sich Trainingsintensität, EDSS oder Alter im Detail auf eine potenzielle Verbesserung der Kognition auswirken.

Die Tatsache, dass Studien zur Verbesserung der Kognition durch Bewegungstraining in Patienten ohne MS ein sehr viel weniger ernüchterndes Bild zeichnen als die Ergebnisse unserer Untersuchung der Forschungslage exklusiv für MS-Patienten, legt die Möglichkeit nahe, dass ein vergleichbarer positiver Effekt für MS-Patienten tatsächlich vorhanden ist, aber aufgrund unterschiedlicher methodischer Schwächen der Studien nicht aufgedeckt werden konnte.

Im Folgenden werden die allgemeinen Schwierigkeiten bei der Erforschung der Auswirkungen von Bewegungstrainings auf die kognitiven Fähigkeiten – auch spezifischer Domänen – von MS-Patienten in verschiedenen Stadien und mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen sowie die Unzulänglichkeiten aktueller Studiendesigns diskutiert, kritisiert und auf mögliche Lehren für die zukünftige Forschung hin untersucht. Ziel ist es, einen möglichst detaillierten Leitfaden von Empfehlungen zusammenzustellen.

4.1 Mangelhafte Methodik der Studien

In Anbetracht der Vielzahl der MS-Patienten, die unter einer Verschlechterung ihrer kognitiven Fähigkeiten leiden, sowie der gravierenden inter- und intra-personellen Varianz der Einschränkungen ist der aktuelle Forschungsstand zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit völlig unzureichend. Es mangelt nicht nur an der Quantität entsprechender Studien, sondern neben der Definition und Einhaltung qualitativer Standards auch an einer gemeinsamen Grundausrichtung und Zielsetzung der Forschenden. So

bleiben grundlegende Fragen der Bewertung von Ergebnissen bislang ungeklärt: zum Beispiel, ob ein Gleichbleiben der kognitiven Leistungsfähigkeit als positiver Effekt anzusehen ist, wäre es doch unter Umständen in der Studiendauer schon zu einer weiteren Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gekommen.⁶⁶

Die vorhandenen Studien zum Einfluss von Bewegungstraining auf kognitive Parameter in MS-Patienten sind leider methodisch oft insuffizient, somit wenig aussagekräftig und erlauben keine starken oder eindeutigen Schlussfolgerungen. Die Gründe für den methodisch desolaten Zustand sind schwer zu greifen. Zu diskutieren ist, was genau schlechtes Studiendesign in diesem Zusammenhang bedeutet und welche einheitlichen Qualitätskriterien anzulegen sind, um die Lage schnellstmöglich zu verbessern.

4.1.1 Objektivitätskriterien

In unserer Recherche sind wir auf viele Studien mit potenziell gutem Studiendesign gestoßen, bei denen es dann jedoch allzu oft an einer hinreichenden Berichterstattung über das Design mangelt, sodass die TESTEX-Kriterien wie Gutachterverblindung, verdeckte Zuordnung, Randomisierung, Aktivitätsmonitoring der Kontrollgruppe und so weiter nicht als erfüllt betrachtet werden können. Und selbst wenn die PEDro- oder TESTEX-Kriterien gut erfüllt werden, werden häufig Stichprobengrößenberechnungen gemacht, die die Generalisierbarkeit erschweren. Mögliche weitere Faktoren, die zu insgesamt schlecht zu verwertenden Studien führen, sind eine schlechte Beschreibung der Untersuchungsgruppe (z. B. EDSS), schlechte Power-Analysen sowie mangelhafte statistische Analysen und Ergebnisse (Hauptscores und Standardabweichungen für Metaanalysen).

Generell sind die meisten Studien keine randomisiert kontrollierten Studien (RCTs), denn RCTs bedeuten maximalen Aufwand. So ist es zum Beispiel schwierig, eine Kontrollgruppe mit adäquatem Ersatz zu schaffen: Hat die Kontrollgruppe keine Intervention, fehlt es an Zuwendung, macht sie Dehneinheiten oder ähnliches kann dies als leichtes Training schon selbst Effekte auslösen. Zudem stellt die Verblindung im Rahmen einer aktiven Intervention ein unmögliches Unterfangen dar, denn sowohl Studienteilnehmer als auch Trainer können durch die aktive Teilnahme nicht verblindet werden. Außerdem ist Kognition oft nicht als primäres Outcome definiert, sondern wird im Rahmen von etlichen weiteren Parametern wie der Verbesserung der allgemeinen körperlichen Fitness und Kraft mituntersucht, um aus den sehr aufwendigen Studien am Ende möglichst viele Daten zu ziehen.^{237,238}

Des Weiteren sind die Studienpopulationen häufig sehr klein, denn bei recht seltenen Erkrankungen wie der MS ist es schwierig größere Zahlen an Patienten zu rekrutieren, die an einem festgelegten Ort regelmäßige Trainingsinterventionen durchführen können und wollen. Die untersuchten Patienten haben sehr oft einen EDSS kleiner sechs, denn bei einem höheren EDSS wären sie kaum in der Lage an Trainingsinterventionen in der klassischen Form teilzunehmen, sodass über stärker eingeschränkte Patienten und die unter Umständen positiven Effekte bei für diese Patientengruppe angepassten Trainings gar keine Aussage getroffen werden kann.

Ein weiteres häufig vorliegendes Problem ist, dass zwei verschiedene Sportinterventionen miteinander verglichen werden. Velikonja et al. 2010²³⁹ stellen zum Beispiel Sportklettern und Yoga gegenüber und können nur beim Yoga einen positiven Effekt für Aufmerksamkeit nachweisen, aber in beiden Gruppen keine Verbesserungen für Exekutivfunktionen. Pompeu et al. 2012²⁴⁰ vergleichen die Effekte von körperlichem Training mit denen eines VR-Systems zum Training der Balance bei Parkinsonpatienten und dabei nebenbei auch die kognitive Leistungsfähigkeit; beide Gruppen zeigen eine Verbesserung nach der Trainingsperiode, aber zwischen den Gruppen wurden keine Unterschiede nachgewiesen. So führt das Studiendesign bei derartigen Vergleichsstudien oft zu gemischten Resultaten, die nicht ohne Weiteres weiterverwendet werden können.

Zudem kann bei der MS auch jederzeit eine Verschlechterung der Allgemeinsituation des Patienten auftreten. Dabei ist es nicht nur unmöglich, hundertprozentige Rückschlüsse auf die Ursache zu ziehen, sodass auch die Intervention nie als Ursache ausgeschlossen werden kann. Auch das durch derartige Verschlechterungen motivierte Ausscheiden aus Trainingsinterventionen sorgt am Ende für weniger verwertbare Ergebnisse.

4.1.2 Fokus der Studien und Qualität der Tests

Die meisten Studien, selbst wenn sie an sich methodisch gut sind, untersuchen in der Regel kognitive Aspekte nicht als primäres Outcome-Parameter. Häufig wird ein kognitiver Test nur zusätzlich durchgeführt, wobei die eingeschlossenen Studien obendrein verschiedene kognitive Testbatterien nutzen und so die Vergleichbarkeit erschweren.

Ein weiteres grundlegendes Problem tritt bei den Diagnose- und Evaluationsinstrumenten auf. Es gibt kein standardisiertes Testverfahren zur Bestimmung vorherrschender kognitiver Defizite und ihrer Schweregrade. Und auch bei der Erfassung von Veränderungen weisen die am häufigsten verwendeten Testbatterien die bekannten gravierenden Mängel auf: Sie

sind in der Regel sehr kurz, wenig verständlich und durch den meist vorherrschenden Fokus auf wenige kognitive Defizite zu unspezifisch. Somit liefern die meisten Tests unzureichende Ergebnisse, um gesundheitliche Gesamtsituationen oder Zusammenhänge zu untersuchen. Alternative Testverfahren prüfen sehr zeitaufwendig zum Teil auch Bereiche, die nur in Ausnahmefällen auf MS-Patienten zutreffen und sind somit unverhältnismäßig kosten- und zeitineffektiv.

Wenn Kognition, wie in den meisten uns vorliegenden Studien, nicht das primäre Outcome ist, sondern die kognitiven Leistungen nur im Rahmen anderer Fragestellungen mitbestimmt werden, geschieht dies obendrein häufig nicht anhand von etablierten neuropsychologischen Testbatterien, sondern nur anhand von ein oder zwei einzelnen Outcomes. Ein Großteil der Studien nutzt dementsprechend einen kognitiven Einzeltest, einen selbstauszufüllenden Fragebogen oder allgemeine Kognitionsparameter.^{231,241–243} Wenn es um eine spezielle Domäne geht, wird diese nur anhand eines Tests mituntersucht zum Beispiel in Sandroffs Studien aus den Jahren 2015 und 2016.^{243,244} Entsprechend unsicher und potenziell verzerrt sind die resultierenden Ergebnisse. So kann der Umstand, dass Studien selten positive Effekte von Bewegungstraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit feststellen, zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass in spezifischen kognitiven Domänen eventuell aufgetretene Verbesserungen schlicht nicht gemessen wurden.

Außerdem sind die verbreitetsten Screening-Tests, die als Marker für kognitive Veränderungen genutzt wurden, wie der PASAT und der SDMT, nicht geeignet, um eine detaillierte Diagnostik und neuropsychologische Untersuchung zu ersetzen.² Die Ersparnis bei Zeit-, Personal- und damit finanziellem Aufwand wird hier mit einer viel zu vereinfachten oder partiellen Abbildung der hochkomplexen kognitiven Leistungsfähigkeit erkaufte. Unzureichende Screening-Tests limitieren so die Möglichkeit einer aussagekräftigen Metaanalyse zusätzlich.

Die Bemühungen in diesem Bereich müssen unbedingt ausgeweitet und intensiviert werden, um die Lebensqualität der (MS-)Patienten zu verbessern. Die verschiedenen genutzten Tests zur Beurteilung kognitiver Leistung bzw. Einschränkung reichen nicht aus, denn sie führen zu nur schlecht vergleichbaren und gleichzeitig wenig aussagekräftigen Ergebnissen. Hier sollten praktikable standardisierte Tests genutzt werden.¹⁴⁷

4.1.3 Studienpopulation

Neben dem Problem der geringen Größe bei Studien vergleichsweise seltener Krankheiten, kommt es bei Studien, die sportliche Aktivität zum Thema haben, zu einem Fitness-Bias, der schon vor den Auswahlkriterien der Studie selbst zum Tragen kommt und unbedingt beachtet werden muss. Denn Patienten, die bereit sind, an einer solchen Studie teilzunehmen, sind in der Regel fitter und bringen auch eine höhere Bereitschaft mit, sich mit ihrer Krankheit auseinanderzusetzen als vergleichbare Patienten, die nicht an derartigen Studien teilnehmen. Unter der Annahme, dass körperliche Fitness auch bei MS-Patienten mit kognitiver Fitness korrespondiert, liegt es nah, dass diese Patienten das Training ihrer körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit in Form regelmäßiger fordernder Bewegung schon in ihren Alltag integriert haben.

So hatten MS-Patienten mit schon zu Beginn nahezu gleichen Ergebnissen wie gesunde Probanden anderer veröffentlichter Studien in Untersuchungen häufig nur ein minimales Potenzial, ihre kognitiven Fähigkeiten zu verbessern. In einem körperlich und kognitiv eingeschränkteren Patientenkollektiv könnten die potenziellen Effekte von Bewegungstraining deutlicher sichtbar werden.²⁴⁵

Der Großteil der Studien bezieht auch keine Patienten mit bekannten Schwierigkeiten wie kognitiven Problemen oder Dysfunktion beim Gehen oder Komorbiditäten wie starker Fatigue oder Major Depression mit ein, wenn es um die Konsequenzen von Bewegungstraining bei MS-Patienten geht. Daher kann über die Effekte von Training auf diese speziellen Probleme oder deren Symptome, die häufig mit MS assoziiert sind, nur sehr wenig gesagt werden.^{238,246}

4.1.3.1 EDSS und Einschlusskriterien

In den meisten Studien, die Patienten nicht nach ihren kognitiven Einschränkungen, sondern aufgrund ihres EDSS-Scores ein- oder ausschließen, bestehen die Versuchsgruppen in der Regel aus Patienten mit milder oder höchstens moderater MS mit entsprechenden neurologischen Einschränkungen. Der EDSS der Patienten ist selten größer als sechs. Somit sind die Studienteilnehmer relativ fit und wir wissen sehr wenig über die positiven oder eventuell existenten negativen Effekte von Bewegungstraining bei Patienten mit schwereren neurologischen Einschränkungen oder solchen, die nicht (mehr) in der Lage sind, selbstständig zum Ort der Intervention zu gelangen. Denn es ist zu beachten, dass stärker eingeschränkte Patienten (EDSS>7) unter Umständen nicht so stark von

Bewegungsinterventionen profitieren, da ihnen entweder die nötige Muskelmasse fehlt, um einen Trainingseffekt zu erreichen, das Training nicht gut auf sie abgestimmt oder die regelmäßige Teilnahme nicht gewährleistet ist.⁶⁸

Außerdem ist es schwierig, kognitive Vorbeschwerden adäquat zu berücksichtigen, da diese vom EDSS nicht ausreichend erfasst werden.²⁴⁷ Das wäre aber von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit bei dem Projekt, Verbesserungen vergleichbar zu machen und Trainings für alle Patienten individuell anzubieten. Uns liegt nur eine Studie von Sebastiao vor, die speziell Patienten mit kognitiven Einschränkungen rekrutiert hat.²⁴⁸ Wenn aber keine kognitiv eingeschränkte Versuchsgruppe untersucht wird, führt das zu einer verminderten Beurteilbarkeit der Ergebnisse – ebenso wie die starke Variabilität in den Ausgangswerten der kognitiven Leistungen, der innerhalb der Studien überhaupt nicht Rechnung getragen wird.²³⁷

Weitere Faktoren mit Einfluss auf die Verwertbarkeit von Studienergebnissen sind die Dauer und der Verlauf der Erkrankung, denn bei über 50 % der Patienten geht die schubförmige MS innerhalb von 10–15 Jahren in die progressive Form über. Nur wenige Patienten haben primär oder sekundär progressive Verläufe. Sie sind jedoch anhand des EDSS gemessen neurologisch stärker eingeschränkt und bleiben somit in Studien häufiger unberücksichtigt. Eine Differenzierung der MS-Typen ist in den Studien, die Bewegungstrainings und deren Einfluss auf kognitive Parameter untersuchen, nur selten zu finden, obwohl Studien, die primär progressive mit sekundär progressiven Verläufen vergleichen, größere kognitive Defizite bei der sekundär progressiven Form feststellen.^{153,167,176,249,250}

Der EDSS benötigt also mindestens eine Ergänzung um kognitive Parameter oder sollte sogar bei der Fragestellung nach Kognition durch treffendere spezifischere kognitive Parameter ersetzt werden, um die Möglichkeit der unterschiedlichen Effekte von Bewegungstraining auf Kognition je nach Schweregrad der Einschränkung und körperlicher Fitness zu untersuchen. Zudem sollte der MS-Typ abgebildet sein.

4.1.3.2 Komorbiditäten

Kardiovaskuläre oder metabolische, aber auch psychische Komorbiditäten können den Krankheitsstatus bei MS-Patienten zusätzlich verschlimmern. Generell ist aber bekannt, dass Bewegung auf diverse Krankheitsbilder wie Depression, Fatigue, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes, die neben anderen auch als Komorbiditäten der MS auftreten,

einen positiven Einfluss hat. Von diesen können besonders Depression und Fatigue Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten mit sich bringen oder vortäuschen. Daher sollten auch hier weitere Studien durchgeführt werden, die den Einfluss von verschiedenen Bewegungstrainings auf unterschiedliche Komorbiditäten im Rahmen der MS untersuchen.

Dies gilt umso mehr, da der Einfluss von Komorbiditäten durchaus komplex sein kann: Patienten, die durch Training an Gewicht verlieren oder ihre Leistungsfähigkeit steigern, steigern häufig auch ihr Wohlbefinden und ihre Lebensqualität, sind in der Folge weniger depressiv und verbessern die Symptomatik der Fatigue. All das kann dazu führen, dass am Ende eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit in Tests resultiert, ohne dass diese durch unmittelbare positive Effekte auf kognitive Funktionen hervorgerufen wurde. Daher müssen Studien mögliche Auswirkungen von Komorbiditäten konsequent im Auge haben, um falsche Ergebnisse auszuschließen: einerseits falsch positive Ergebnisse, die durch eine nicht nachgehaltene Verbesserung in diesen Bereichen entstehen, andererseits falsch negative, bei denen eigentliche Verbesserungen der kognitiven Leistung durch Komorbiditäten verschleiert werden.

4.1.3.3 Fatigue

Fatigue ist eins der häufigsten (Begleit-)Symptome bei MS und wird im Laufe der Erkrankung von über 90 % der Patienten berichtet.⁵ Die meisten Menschen denken an eine körperliche Erschöpfung und Ermüdbarkeit, wenn von Fatigue berichtet wird, doch die Fatigue hat neben der körperlichen Komponente auch eine kognitive Seite.²⁵¹ Das Verständnis dieser kognitiven Fatigue, ebenso wie das hierfür benötigte und sich gleichzeitig daran anschließende Assessment, ist bisher noch Gegenstand aktueller Forschung, die darauf abzielt, die Relation zwischen kognitiver Fatigue und Kognition in MS zu ergründen²⁵¹ und angehen zu können. Denn zwischen subjektiven Berichten über Fatigue und kognitiver Dysfunktion wurde bislang keine Assoziation gefunden.²⁵¹⁻²⁵³

Bisherige Bemühungen, kognitive Fatigue objektiv messbar zu machen, scheinen jedoch auf einem guten Weg zu sein: Ein beobachteter Leistungsabbau über die Zeit bei Aufgaben, die nachhaltige mentale Anstrengung erfordern, lässt vermuten, dass Fatigue kognitive Leistung beeinflussen kann.²⁵¹ Dieses Muster ist auch in den kognitiven Bereichen des Arbeitsgedächtnisses²⁵³ und der visuellen Wachsamkeit belegt.²⁵¹

4.1.3.4 Depression

Etwas intensiver erforscht, jedoch keinesfalls eindeutiger, ist die Lage bei den Auswirkungen von Depressionen auf die Kognition. Obwohl einige Studien einen Zusammenhang zwischen Depression und neuropsychologischer Funktion zeigen,^{254,255} haben andere diesen Zusammenhang nicht zeigen können.^{160,256,257} Da die Ergebnisse nicht zuverlässig repliziert werden können, ist die Relation zwischen kognitiver Funktion und Depression also nicht zweifelsfrei belegt,¹⁸³ aber dennoch durch Studien mit guter Power und repräsentativen Versuchsgruppen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit gegeben.^{160,183} Das heißt, dass eine Verbesserung der Depression zumindest bei MS-Patienten zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen führen könnte, weshalb eine medikamentöse und psychologische Behandlung bei dieser Konstellation potenziell hilfreich und generell ratsam erscheint.

Insgesamt ist die Depression eine häufige Komorbidität der MS (bis zu 60 % der Patienten) und beeinträchtigt kognitive Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lernen, Gedächtnis und Exekutivfunktionen, aber auch nicht-kognitive Aktivitäten wesentlich.^{258,259} Die Ursachen für die Depression sind so vielfältig, dass eine genaue Klärung der Ursachenkonstellation oft unmöglich ist.²⁶⁰ Häufige Auslöser sind medikamentöse Nebenwirkungen, körperliche Einschränkungen, kognitive Einschränkungen, Fatigue sowie Krankheitsdauer und -ausprägung. Es besteht auch eine Relation zwischen Depression und Demyelinisierung:^{261–264} Wenn diese in bestimmten Arealen vorliegt, neigen die Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Depression. Zu guter Letzt wurden auch immunologische Marker wie erhöhte T4+-Helferzellen mit Depression in MS assoziiert.¹⁸³

Bei so vielen möglichen Ursachen gestaltet sich die antidepressive Therapie schwieriger, denn ohne genaue Ursache kann die Depression nicht behoben, sondern nur symptomatisch therapiert werden. In diesem Kontext sollte erneut der enorme positive Einfluss von Bewegung auf das allgemeine Wohlbefinden, die Lebensqualität, die Eigenständigkeit, die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit und somit letztendlich auch auf die depressive Symptomatik und ihren Einfluss auf alle genannten Bereiche bedacht werden.

4.1.3.5 Kontrollgruppen

Nicht selten liegt eine Limitation von Studien auch in der Zusammensetzung von Kontrollgruppen und in der Weise, wie diese in Studien einbezogen werden. Die Teilnehmer in Interventions- und Kontrollgruppe sind oft nur in oberflächlichen Kategorien wie Alter oder EDSS aufeinander abgestimmt. Die individuellen Einschränkungen jedoch variieren dabei zum Teil immens. Dies fällt besonders bei einem so speziellen Untersuchungsgegenstand wie Kognition auf, der bei sportlichen Untersuchungen in der Regel nicht das primäre Outcome-Parameter darstellt. Aber auch die individuelle Fitness und somit das Potenzial für Verbesserung kann, wie schon beschrieben, bei Patienten mit gleichem EDSS stark variieren.

Des Weiteren ist unklar, welche Maßnahmen eine Kontrollgruppe am besten durchführen sollte, um nicht selbst Trainingseffekte zu verzeichnen, aber trotzdem im Studiensetting vergleichbar zu bleiben. In einer Studie von Romberg et al.²³¹ hat ein individuelles zuhause stattfindendes kombiniertes Training nicht zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geführt. Die Autoren sehen eine mögliche Ursache in der sozialen Isolation und dem Mangel an Unterstützung durch Mittrainierende. Eine Kontrollgruppe, die ebenfalls zuhause ohne soziale Zuwendung beobachtet worden wäre, hätte diese These verifizieren können.

Auch Kalron²⁶⁵ hat Ähnliches festgestellt: Wenn die Kontrollgruppen auf Wartelisten „geparkt“ werden, fehlt in dieser Zeit nicht nur das Bewegungstraining, sondern auch die positive Aufmerksamkeit und Zuwendung. Unter diesen Bedingungen ist es nahezu unmöglich, festzustellen, ob die Testergebnisse in der Versuchsgruppe auf die Trainingsintervention oder die sozialen Aspekte des Trainings zurückzuführen sind. Eine Möglichkeit zur Verbesserung, bzw. zur Minimierung der Fehlerwahrscheinlichkeit, sind Kontrollgruppen, die ebenfalls zu regelmäßigen Treffen zusammenkommen, um soziale Effekte auszuschließen. Hier können entweder minimale körperliche Aktivitäten wie zum Beispiel Stretchingübungen durchgeführt werden oder noch besser krankheitsspezifische Probleme ähnlich wie in Selbsthilfegruppen frei von körperlicher Aktivität besprochen sowie Bewältigungsstrategien erarbeitet werden.

Bei den Kontrollgruppen ist unter Einbezug dieser Erkenntnisse besonders darauf zu achten, dass sie ihren Zweck für die Studie erfüllen.

4.1.4 Bewegungstherapie

Der Begriff Bewegungstraining wird in der Forschung oft wenig trennscharf mit den Konzepten körperlicher Aktivität und körperlicher Fitness verwendet. Dabei ist unter körperlicher Fitness weder ein Training noch eine Aktivität zu verstehen, sondern ein physiologischer Zustand, der aus der Kombination verschiedener Attribute resultiert, die in Relation zur körperlichen Leistungsfähigkeit stehen: z. B. Muskelkraft, Körperzusammensetzung und kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit.¹⁹⁴ Körperliche Aktivität hingegen beschreibt ganz allgemein jegliche durch Muskelarbeit produzierte Körperbewegung, die in einem Energieverbrauch resultiert.¹⁹⁴ Ein Bewegungstraining wiederum ist eine geplante, strukturierte, wiederholte körperliche Aktivität, die gezielt ausgeführt wird, um verschiedene Komponenten körperlicher Fitness zu erhalten oder zu verbessern. Es kann punktuell in seiner Eigenschaft als Einzeltrainingseinheit oder längerfristig in Bezug auf seine Regelmäßigkeit betrachtet werden.¹⁹⁴ Demnach sind Studien, die den Einfluss von körperlicher Aktivität oder Fitness auf Kognition untersuchen, eher beobachtend während Studien über Effekte von Bewegungstrainings dieses eher interventionell anwenden.^{8,188} Während die Parameter der körperlichen Fitness also wichtige Richtwerte für die Bewertung der Ausgangslage und die Verlaufskontrolle in unterschiedlichen Bereichen der körperlichen Funktion – und damit auch des Trainingserfolgs – darstellen können, ist der Begriff der körperlichen Aktivität, so wichtig dieser im Alltag für Patienten sein kann, für die detaillierte Erforschung von Auswirkungen unterschiedlich strukturierter Trainings nur wenig zielführend.

Neben den Schwierigkeiten im Umgang mit beeinträchtigten Patienten und der Messbarkeit von kognitiven Fähigkeiten schlagen sich mit der fehlenden einheitlichen Verwendung der Begrifflichkeiten rund um körperliche Aktivität und Bewegungstrainings sowie der schwierigen Nachweisbarkeit der Compliance auch Probleme der Trainings an sich in Designs und Ergebnissen der Studien nieder. So zeigen die untersuchten Bewegungstrainings eine große Heterogenität in Bezug auf Modus, Frequenz, Dauer, Intensität, Instruktionen und Materialien sowie bei der Überprüfung bzw. Kontrolle der Trainings.

4.1.4.1 Trainingsparameter: Dauer, Modalität, Frequenz, Intensität

Aus der klassischen Bewegungsphysiologie ist bekannt, dass eine Trainingsintervention, die mindestens zwölf Wochen andauert, die Wahrscheinlichkeit erhöht, messbare kardiovaskuläre, morphologische und neuronale Adaptationen hervorzubringen.²⁶⁶ Die

durchschnittliche Dauer von MS-spezifischen Studien beträgt aber aus verschiedenen Gründen wie zum Beispiel Studienkosten und Bereitschaft der Teilnehmer nur wenige Wochen. So bleiben viele Studien in Bezug auf die tatsächliche Wirksamkeit der überprüften Maßnahmen leider wenig aussagekräftig, da die Ausdauertrainings nicht lang genug – also mindestens drei bis sechs Monate – durchgeführt wurden, um ihre Effektivität bei der Veränderung der Kognition einschätzen zu können.²⁶⁷

Letztlich muss ein Bewegungstraining auf Dauer in den Alltag integriert werden, um positive Langzeitergebnisse zu erzeugen, weshalb Erkenntnisse aus Kurzinterventionen kaum zu gebrauchen sind. Unter anderen haben Baker et al.¹¹² eine bessere kognitive Funktion nach sechs, nicht aber nach drei Monaten beweisen können, weil die Patienten nach drei Monaten erst sechs Wochen der Intervention bei der Zielintensität trainiert haben. Ebenfalls ist ein größerer Untersuchungszeitraum mit den entsprechenden Datensätzen immer von Vorteil, wenn nicht sogar vonnöten, um Vergleichbarkeit von Studien mit Patientenpopulationen unterschiedlicher Grundfitnessgrade herzustellen.

Und nicht nur die Dauer der Trainings variiert in den kontrollierten Studien zwischen acht Wochen und einem halben Jahr, auch die wöchentliche Frequenz schwankt zwischen zwei bis viermal pro Woche mit einer Dauer der jeweiligen Session von 20 bis 60 Minuten. Diese Unterschiede schließen die Möglichkeit aus, signifikante Rückschlüsse zu ziehen und so spezielle Empfehlungen geben zu können. Belegen konnten sie jedoch, dass Programme mit nur einer Trainingseinheit pro Woche keinen signifikanten Einfluss auf kognitive Messwerte haben.

Des Weiteren nutzen die meisten Studien ein aerobes Trainingsprogramm, ohne die Intensität anhand der aeroben Kapazität (VO₂max oder maximale Herzfrequenz) akkurat zu messen. Selten werden auch die körperliche Fitness, die maximale Herzfrequenz oder die maximale Sauerstoffsättigung berücksichtigt.²⁶⁸ Somit lassen sich die Zusammenhänge zwischen Charakteristika und Effekten eines Sportprogramms nicht differenziert bewerten und in der Folge auch die vorteilhaften Konsequenzen nicht zielgerichtet optimieren. Dabei scheint besonders die Intensität der aeroben Bewegungstrainings durchaus ein entscheidender Faktor zu sein.²⁶⁹

Bei der Frage, welche Art Training oder welcher Mix für Patienten passend ist, sind viele noch zu untersuchende Parameter zu beachten. Allgemein ist über die genauen Effekte unterschiedlicher Trainings wenig bekannt. Es ist absolut nicht geklärt, ob es für die

Symptome und den Verlauf der MS einen Unterschied macht, ob aerobes (Ausdauer-)Training oder Krafttraining ausgeführt wird, kontinuierlich oder im Intervall, in welcher Intensität oder in Kombination.⁴³ Es existieren zwar einige Studien, die Auswirkungen von Ausdauertrainings genauer untersucht haben, Krafttraining und kombinierte Trainingsprogramme sind aber bisher wenig erforscht. Ausdauertraining in niedriger bis moderater Intensität ist gut toleriert und hat vorteilhafte Effekte für MS-Patienten mit einem EDSS kleiner 7.⁶⁶ Für Krafttraining gibt es zumindest Anzeichen, dass es in moderater Intensität auch gut toleriert wird und positive Effekte in moderat eingeschränkten Patienten mit MS zeitigt.⁶⁶ Vergleichsstudien, die eventuell unterschiedliche Effekte in Bezug auf betroffene Fähigkeiten und Domänen oder die Geschwindigkeit sowie Dauer einsetzender Verbesserungen beschreiben, fehlen noch gänzlich. Um zielgerichtete Therapieansätze mit individuell auf Patienten abgestimmten Bewegungstrainings zu ermöglichen, müssen die Faktoren in Interventionsstudien mit MS-Patienten in unterschiedlichen Stadien mit unterschiedlichen Grundfitnessgraden genauer untersucht und vergleichbar gemacht werden.

Unabhängig von ihrer genauen Wirkungsweise können einige wichtige Unterschiede von Kraft- und Ausdauertrainings in Bezug auf die Anwendung für die Therapie aber schon abgeleitet werden. So geht Krafttraining nicht mit denselben Erhöhungen der Körperkerntemperatur einher wie Ausdauertraining und dürfte seltener zu unerwünschten Erfahrungen in Verbindung mit einer Erhöhung der Körperkerntemperatur im Sinne des oben bereits eingehend erläuterten Uhthoff-Phänomens mit einer passageren Verschlechterung der Symptomatik führen. Folglich sollten Faktoren, die die Körperkerntemperatur ändern können, immer berücksichtigt und minimiert werden, um das Training für MS-Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten.⁷⁶

Es ist entscheidend, herauszufinden, ob MS-Patienten auch ein intensiveres Ausdauertraining tolerieren können. Wäre dies der Fall, könnten einerseits schnellere und größere positive Trainingseffekte erzielt und andererseits das frühe Erreichen von „Trainingsplateaus“ bedingt durch eine nur geringe mögliche Überlastung beim Training verhindert werden. In diesem Kontext ist auch systematisches Intervalltraining besonders interessant, da es durch die kurzen Pausen, die möglicherweise die Effekte der Thermosensitivität (Uhthoff-Phänomen) verhindern können, kurzzeitig höhere Trainingsintensitäten erlaubt. Um hierzu belastbare Aussagen machen zu können, ist es

wichtig, dass die Trainingsintensität in zukünftigen Studien umfänglich beschrieben und kontrolliert wird⁶⁶ und dass ein spezieller Fokus auf Intervalltraining gelegt wird.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bezüglich der Wahl zwischen Ausdauer- oder Krafttraining wurde von White et al.²⁷⁰ aufgedeckt: Patienten mit großen Defiziten im Bereich ihrer Muskelkraft können unter Umständen gar keine Vorteile aus einem Ausdauertraining ziehen, weil sie das Ausdauertraining in der suffizienten Länge und Intensität gar nicht ausführen können. Vorgeschaltetes Krafttraining könnte die Basis für ein effektives Ausdauertraining bereiten, wenn MS-Patienten mit der oben beschriebenen fehlenden Kraft zu kämpfen haben.⁶⁶

Die momentanen Empfehlungen für Erwachsene mit MS mit milder bis moderater Einschränkung sind moderates Ausdauertraining, zweimal wöchentlich für mindestens 30 Minuten, und zusätzlich Krafttraining für die großen Muskelgruppen, ebenfalls zweimal die Woche.²⁷¹ Bei Erfüllung dieser Richtlinien sollte es zu einer Verbesserung von Fitness, Symptomen, Mobilität und Lebensqualität kommen. Diese Richtlinien müssen aber noch bestätigt und ausdifferenziert werden, um die positiven Ergebnisse zu verifizieren und zu maximieren. Laut Sandoval wäre für stark eingeschränkte Patienten ein multidisziplinäres ambulantes Training voraussichtlich vorteilhafter als eine Intervention, die exklusiv aus Bewegungstrainings besteht, und sollte eher auf Funktionserhaltung als auf Verbesserung ausgerichtet sein.⁶⁸

4.1.4.2 Compliance

Durch den interventionellen Charakter ist für Studien von Bewegungstrainings die Compliance der Teilnehmer von großer Bedeutung. Die Zuverlässigkeit der Teilnahme sowie die Überprüfbarkeit stellen ein zentrales Problem für die Verwertbarkeit der Ergebnisse dar. Um die Kosten auch von längeren Studien gering zu halten – aber auch, um eine unter realistischen Alltagsbedingungen möglichst anwendbare, erfolgreiche Therapie zu erhalten – ist es wichtig, dass Patienten in der Lage und motiviert sind, die Übungen selbständig am besten zuhause durchzuführen. An diesem Punkt begünstigt die Anforderung der Compliance den beschriebenen Fitness-Bias innerhalb der Studienpopulation, indem stärker eingeschränkte MS-Patienten strukturell unberücksichtigt bleiben.

Zusätzlich besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Bewegungstrainings nicht immer wie geplant oder verordnet durchgeführt werden. Wie bereits erwähnt ist die genaue Kontrolle und eine hohe Adhärenz schon im supervidierten Setting äußerst schwierig. Viele

Programme werden jedoch sogar vollständig zuhause durchgeführt und das ohne suffiziente Überwachung oder Supervision.²⁶⁷ So ist es eine weitere Herausforderung, zuverlässige Daten über die Compliance zu erhalten, um die Ergebnisse der Intervention richtig deuten zu können sowie Schwierigkeiten und Hindernisse der Patienten bei der regelmäßigen korrekten Durchführung der Trainings aufzudecken, diese zu minimieren und so die Compliance in der Partizipation in Bewegungstraining bei MS-Patienten zu maximieren. So könnte das Langzeitverhalten von Patienten geändert und optimiert werden.^{104,272} Denn zuhause zu trainieren, bietet durch die ideale Erreichbarkeit und Durchführbarkeit auch Chancen und eine nicht zu vernachlässigende Alternative, die vielleicht durch regelmäßige Fitnessstests, Video-/Datenübermittlung oder einen Wechsel aus Training zuhause und in der Gruppe eine relevante (Zusatz-)Option bei der Integration von Bewegungstraining in den Alltag sein kann.

Um die Compliance der Patienten zu erhöhen, sollten Trainingsprogramme den Wünschen, Bedürfnissen und Einschränkungen der Patienten entsprechend individuell gestaltet werden. Zudem bedarf es einer regelmäßigen Reevaluation und Anpassung der Parameter. Ein anderer Weg, die Motivation und so die Adhärenz zum Trainingsprogramm zu erhöhen, ist das Einbeziehen von wechselnden Trainings, die der Patient selbst aussuchen darf. Außerdem sollte überlegt werden, ob individuelle oder gruppenbasierte Trainings sinnvoller scheinen.⁶⁶ Das optimale Bewegungstraining sollte demnach einen systematisch entwickelten, individuell angepassten, variablen Trainingsplan enthalten, der Modalität, Frequenz, Dauer und Intensität des Trainings genau definiert, um so die Rahmenbedingungen zu schaffen, aus dem Training replizierbare Ergebnisse ableiten zu können.

4.2 Konklusion

Kognitive Beeinträchtigungen haben in der Regel einen deutlich negativen Einfluss auf das alltägliche Leben und die wahrgenommene Lebensqualität. Sie können in vielen Lebensbereichen die aktive Teilnahme einschränken oder komplett unmöglich machen. Generell erschweren sie die Bewältigung des Haushalts, das Ausüben einer Erwerbstätigkeit und die Teilnahme am allgemeinen Sozialleben.^{273,274} Als Konsequenz kann ein Verlust der Unabhängigkeit die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark negativ beeinflussen.²⁷⁵ Dabei können schon Probleme mit einzelnen spezifischen kognitiven Fähigkeiten (z. B.

Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit oder Gedächtnisleistung) zu Einschränkungen in übergeordneten Bereichen (z. B. Exekutivfunktionen oder Lernfähigkeit) führen. Denn die intakte kognitive Funktion wird durch ein kompliziertes Zusammenspiel verschiedener spezieller kognitiver Fähigkeiten gewährleistet, die optimal ineinandergreifen müssen.⁵ Ganz allgemein sollte also ein starkes Interesse bestehen, Einschränkungen basaler kognitiver Fähigkeiten insgesamt besser zu verstehen: von ihrer Entstehung, über das Fortschreiten, das Zusammenspiel untereinander, die Auswirkungen auf übergeordnete Fähigkeiten bis hin zu Möglichkeiten der Früherkennung und Therapie.⁵

Da der Fokus in der MS-Forschung zunächst auf offensichtlicheren, der Krankheit leichter zuzuordnenden körperlichen Symptomen lag, haben die kognitiven Folgen der Erkrankung erst in den letzten Jahrzehnten in der Forschung stärkere Beachtung gefunden.^{5,273,274} Dabei konnte ein Einfluss des Erkrankungsverlaufs auf das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung festgestellt werden: Patienten mit der progressiven Form der MS leiden häufiger und heftiger unter Einschränkungen ihrer kognitiven Fähigkeiten.^{276,277} Davon abgesehen gelten kognitive Einschränkungen als nahezu unabhängig sowohl von der Dauer der Erkrankung als auch vom Ausmaß körperlicher Beschwerden.^{273,274} Vielmehr können kognitive Symptome der MS körperlichen sogar vorausgehen und bedürfen allein deshalb zielgerichteter Therapieansätze.¹⁴⁷ Trotz der vermehrten Aufmerksamkeit sind genaue Prävalenzen zum Erkrankungsbeginn und der Verlauf weiterhin unklar. Deshalb sollten neue Studien die Prävalenz zu Erkrankungsbeginn, die Inzidenz währenddessen, beeinflussende Faktoren und die genaue Pathogenese erforschen.¹⁴⁷

In Bezug auf mögliche Therapieansätze lassen sich die momentanen Forschungsrichtungen in zwei unterschiedliche Ansätze unterteilen: pharmakologisch und nicht-pharmakologisch in Form kognitiver Rehabilitation oder physiotherapeutisch. Da weder die Wirkung der DMDs noch symptomatischer pharmakologischer Therapien für kognitive Beeinträchtigungen bisher in Studien belegt werden konnten, kommt den behavioristischen Ansätzen eine große Bedeutung zu. Hier wiederum kann die kognitive Rehabilitation aufgrund fehlender oder eingeschränkter Nachweise über die Wirkung, besonderer Einschränkung in puncto Anwendbarkeit sowie in Bezug auf eventuelle positive Begleiteffekte nicht überzeugen. So konnte bisher nicht belegt werden, dass sich bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit – einem der wichtigsten Felder der Kognition – Verbesserungen erzielen lassen. Zudem ist die aufwendige, rein auf die Kognition zielende und so die körperlichen Symptome außer Acht lassende Maßnahme außerhalb des klinischen Kontexts kaum umsetzbar.²²⁹

Die Erforschung der Auswirkungen von Bewegungstraining, Fitness und körperlicher Aktivität auf kognitive Fähigkeiten bei MS erfordert aufgrund des Mangels an Studien bei hohem Potenzial von möglichen evidenzbasierten Therapien konkretere Untersuchungen.²²⁹ Um bessere RCTs von Bewegungstraining auf Kognition bei MS zu designen, ist es deshalb unumgänglich, die Literatur um den gut etablierten Forschungsstand von Training, Fitness, körperlicher Aktivität und Kognition in der Allgemeinbevölkerung über die gesamte Lebensspanne hinweg zu berücksichtigen.¹⁸⁸

Denn in der Allgemeinbevölkerung ist ein generell positiver Zusammenhang von Sport und Kognition belegt, der wahrscheinlich über die Hochregulation verschiedener Biomarker funktioniert.^{14–16} So zeigen belastbare Langzeitstudien über die gesamte Lebensspanne positive Effekte von Bewegungstraining auf Exekutivfunktionen und korrelierende Biomarker in gesunden Kindern sowie jungen und älteren Erwachsenen (auch mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Demenz und Schizophrenie).^{9,13,211,278–280} Die Auswahl von Bewegungsstimuli für solch erfolgreiche Langzeitinterventionen bezieht sich hauptsächlich auf Untersuchungen von akuten Belastungseffekten aerober Bewegungstrainings auf kognitive Funktionen, da diese schneller und einfacher zu verwertbaren Ergebnissen führen.^{188,281–283}

Die Literatur lässt den Rückschluss zu, dass verbesserte Muskelkraft, kardiorespiratorische Fitness und Balance mit besserer Performance in einigen kognitiven Bereichen wie Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lernen, Gedächtnis und Exekutivfunktionen einhergeht.^{205,223,225,226} Jedoch ist der Einfluss von Training auf die Kognition bei Patienten mit MS immer noch weit weniger gut erforscht als bei Personen ohne MS.^{284,65,188}

Die für die Allgemeinbevölkerung beschriebenen positiven Effekte von einer verbesserten Fitness auf Exekutivfunktion und korrelierende Biomarker, die speziell für MS-Patienten eine positive Perspektive bieten kann, ist gerade für diese Patientengruppe noch nicht hinreichend erforscht. Jedoch ist mittlerweile widerlegt, dass Bewegungstraining bei MS-Patienten, wie früher aufgrund des Uthoff-Phänomens angenommen, zu Schüben oder der Verstärkung von Symptomen führen kann.⁴ Damit bietet körperliches Training in Form von Ausdauer- oder Krafttraining auch für MS-Patienten das Potenzial, eine sehr effektive nicht-pharmakologische Möglichkeit zu werden, neben der körperlichen Fitness auch die kognitiven Fähigkeiten zu verbessern.⁶⁶

Wenn auch nicht speziell für kognitive Fähigkeiten nachgewiesen, steht immerhin fest, dass Bewegungstraining den Verlauf der Erkrankung allgemein positiv beeinflussen kann.⁴³ Leider ist aktuell aber noch wenig über die Mechanismen dieses positiven Effekts bekannt. Es ist weder geklärt, wie genau sich das Training auf die MS und ihren Verlauf auswirkt, noch welche Trainings- und Krankheitsfaktoren im Einzelnen eine Rolle spielen, um Variationen bzgl. Outcomes, Krankheitsstadien und klinischen Verläufen zu erklären.⁴³

Aber auch für positive Effekte von Bewegungstraining auf die Kognition von MS-Patienten gibt es Anzeichen, wenn auch diese noch konfliktbehaftet sind und nicht als gesichert betrachten werden können.²²⁹ Denn körperliche Aktivität und eine moderate Grundfitness gehen wahrscheinlich mit besserer kognitiver Funktion einher.²²⁹ Des Weiteren gibt es auch Hinweise darauf, dass generelle sportliche Betätigung vor Erkrankungsbeginn bei MS-Patienten neuroprotektiv wirken kann.²²⁹ Ploughman et al.^{285,286} zum Beispiel zeigen, dass Bewegungstraining kognitive Performance in Schlaganfallpatienten verbessern kann. Dies könnte ebenso für MS-Patienten gelten. Als Langzeitperspektive könnte Bewegungstraining die Zeit der intakten kognitiven Funktion und damit auch der Unabhängigkeit im Leben von MS-Patienten verlängern. Dieser Aspekt ist umso wichtiger, weil ein Verlust der Unabhängigkeit die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark negativ beeinflusst.²⁷³

Trotz zahlreicher vielversprechender Erkenntnisse ist also bis heute noch unklar, ob Bewegungstraining eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten ursächlich herbeiführen kann und wenn ja, welche Rolle die Frequenz und Intensität des Trainings für die Erzeugung und das Ausmaß einer potenziellen Verbesserung spielen. In weiteren Studien muss deshalb zunächst die theoretische Möglichkeit, dass körperliche Aktivität unabhängig von der Dosierung keinerlei Auswirkung auf die kognitive Funktion in Personen mit einem angeschlagenen ZNS hat, ausgeschlossen werden.

Aus all diesen Gründen sollte das Potenzial von Aerobic als günstige, nahezu überall verfügbare, selbst kontrollierbare Therapieoption und -ergänzung ohne nachteilige Nebenwirkungen unbedingt weiter erforscht werden. Denn bisher wird die Option von Aerobic und anderen Arten des Bewegungstrainings laut Dalgas⁶⁶ nur von wenigen MS-Patienten genutzt.

Deshalb ist es wichtig, die positiven Effekte auf den Verlauf der MS und kognitive Symptome unumstößlich zu belegen und dann gezielt anwendbar zu machen, um die vielen potenziellen Vorteile des Bewegungstrainings – gerade mit Blick auf den Erhalt der

Lebensqualität – gezielt in Therapien einzubinden: in individuell auf Patientenbedürfnisse und -möglichkeiten eingestellten Übungsmodulen, die vorhersagbare Resultate liefern.

4.2.1 Handlungsempfehlungen

Allgemein kann festgehalten werden, dass die vielen generellen positiven Effekte, die Bewegungstraining auch auf die Allgemeinbevölkerung oder andere Krankheitsbilder, die mit MS in Verbindungen stehen können, hat, auch für MS-Patienten genutzt werden können. Allein das macht körperliche Bewegung zu einer wichtigen nicht-pharmakologischen Therapieoption in der MS-Rehabilitation. Denn mittlerweile ist eindeutig belegt, dass – im Gegensatz zu früheren Glaubenssätzen – Bewegungstraining von MS-Patienten sehr gut toleriert wird und vorteilhafte Effekte induziert.⁶⁶

Um die genauen Auswirkungen von körperlicher Aktivität, körperlicher Fitness und Bewegungstraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten detailliert zu beschreiben, gibt es bisher noch zu wenig belastbare Forschungsergebnisse. Wie gezeigt liegt dies einerseits an inhärenten Schwierigkeiten sowohl bei der Erforschung von kognitiven Fähigkeiten als auch von Bewegungstrainings an sich sowie an unterschiedlichen methodischen Schwächen vorhandener Studien, die meist nur nebenbei für die Fragestellung verwertbare Erkenntnisse liefern. Die wenigen qualitativ hochwertige Studien, die vorhanden sind, reichen nicht aus, um klare Aussagen über die Effekte von Bewegung und Training auf die Kognition zu machen – schon gar nicht, um gezielt angepasste Trainingsprogramme mit vorhersagbaren Ergebnissen für MS-Patienten in unterschiedlichen Stadien und zur Therapie unterschiedlicher Problemstellungen zur Verfügung zu stellen. Vielversprechende, aber qualitativ mangelhafte, Studien sollten uns dazu anhalten, ihre Ergebnisse in Untersuchungen mit belastbaren Studiendesigns zu verifizieren und eine bessere Evidenz zu erlangen. Es braucht also mehr randomisierte, kontrollierte Studien, die die TESTEX- oder PEDro-Kriterien erfüllen und Testverfahren verwenden, die die kognitive Performance mit Blick auf MS-spezifische kognitive Einschränkungen besser abbilden als PASAT, SDMT oder vergleichbare Übersichtstests. Um hier die Ergebnisse optimal abzubilden und die Effektivität von Bewegungstraining auf kognitive Performance eindeutig und vergleichbar zu erfassen, sollten zukünftige Studien einen standardisierten Kognitionstest verwenden.

Denn es deutet sehr viel darauf hin, dass auch bei MS-Patienten eine Veränderung in der körperlichen Fitness zu einer Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt –

besonders die Exekutivfunktionen und die Verarbeitungsgeschwindigkeit scheinen dabei zu profitieren.²⁰⁵ Um all das genauer zu ergründen, braucht es methodisch gute, randomisiert kontrollierte Studien, die die Trainingsparameter Frequenz, Modus, Intensität, Dauer, Häufigkeit und Menge nicht nur genau beschreiben und systematisch bewerten, sondern auch eindeutig definieren und einheitlich verwenden. Sie müssen außerdem Kognition als primäres Outcome-Parameter erfassen und der Tatsache Rechenschaft tragen, dass ein Gleichbleiben der kognitiven Fähigkeiten bei allgemeiner Verschlechterung des Zustands gegebenenfalls auch auf positive Effekte des Bewegungstrainings zurückgeführt werden muss. Dabei sollten die Trainingsinterventionen eine ausreichende Dauer von mindestens 12 Wochen haben, um valide Aussagen treffen zu können.

Außerdem ist es wichtig, eine Vergleichbarkeit innerhalb der Versuchsgruppen herzustellen, indem starke Variationen in EDSS (EDSS >7), Alter, kognitiver Ausgangssituation, MS-Dauer, -Typ und -Verläufen berücksichtigt werden. Patientenkollektive müssen für Studien aufgrund ihrer kognitiven Einschränkungen ausgewählt werden, wobei ein Fitness-Bias möglichst vermieden oder in der Analyse berücksichtigt werden muss. Ebenso müssen andere Beeinträchtigungen und Komorbiditäten berücksichtigt werden, um eindeutige Schlüsse ziehen zu können. Dabei muss die Trainings-Compliance verlässlich nachgehalten werden. Gleichzeitig ist auch die Auswahl der Kontrollgruppen und deren Intervention während der Studie entlang der jeweiligen Fragestellung zu konzipieren. Und auch in Bezug auf die Art der Bewegung und die Gewichtung in der Kombination von Kraft- und Ausdauertraining müssen klare Methodiken entwickelt und angewandt werden, um evidenzbasierte Empfehlungen für individuell optimale Trainingszusammensetzungen erarbeiten zu können.⁶⁶

Was es also braucht, sind randomisierte Studien ausreichender Größe, mit einer Länge von mindestens 12 Wochen, die primär die Kognition von MS-Patienten untersuchen. Der Schlüssel hier könnten große multizentrische Studien sein, wobei gerade in diesem Kontext nochmal auf die Wichtigkeit der klar definierten Trainingsinterventionen und -intensitäten hingewiesen werden muss, um auch trotz der örtlichen Trennung Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit zu vermeiden. Eine neue Möglichkeit, Untersuchungszeiträume zu verlängern und gleichzeitig die Compliance zu erhöhen, ist dank der Coronapandemie stärker in den Fokus gerückt: Die Leichtigkeit Sportprogramme örtlich ungebunden über Onlinekanäle wie Microsoft-Teams oder Zoom anzubieten, hat in der Pandemie zu einer massenhaften Verbreitung von Online-Angeboten geführt und sollte auch für MS-Patienten

und Forschende von großem Interesse sein. In kürzeren Studien sollte darauf geachtet werden, dass ausreichend Anleitungen für selbstständiges Trainings gegeben und Nachkontrollen nach Monaten oder Jahren bei weiterhin durchgeführtem Training als Teil der Studie genutzt werden. Die Einbindung stärker eingeschränkter Patienten könnte zum Beispiel über die Nutzung von Hilfsmitteln oder unter Ausschaltung der Schwerkraft im Sitzen oder im Wasser realisiert werden. Studien über positive Auswirkungen von Bewegungstrainings sollten die überprüfbareren Veränderungen von kognitiven Fähigkeiten immer integrieren, um hier möglichst schnell belastbare Rückschlüsse ziehen zu können – auch um Entsprechungen, Ähnlichkeiten und Unterschiede bezüglich der Effekte von Trainings bei Personen ohne MS herauszustellen.

Um individuell optimale Trainingspläne, die die Modalität, Frequenz, Dauer und Intensität des Trainings genau definieren, für MS-Patienten systematisch zu entwickeln, müssen in Zukunft also noch folgende Fragen geklärt werden:

- Hat **Bewegungstraining** positiven Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten?
- Wie sollte der standardisierte **Kognitionstest** designt sein?
- Gibt es unterschiedliche Resultate je nach Art (Ausdauer, Kraft, kombiniert), Intensität, Modalität, Frequenz, Dauer des **Trainings**?
- Welche kognitiven **Domänen** werden von welcher Art Bewegung wie beeinflusst?
- Lassen sich belegbare Aussagen über das Zusammenspiel positiver Effekte auf die Symptome einzelner **Komorbiditäten** und verbesserter kognitiver Fähigkeiten bei MS-Patienten formulieren?
- Wie nutzt man die potenziellen Vorteile von Bewegung bei stark eingeschränkten Patienten (EDSS>7)?

5 Literaturverzeichnis

- 1 Number of people with MS | Atlas of MS.
<https://www.atlasofms.org/map/united-kingdom/epidemiology/number-of-people-with-ms> (Zuletzt abgerufen am 09.05.2021)
- 2 Hans-Christoph Diener CW (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag.
- 3 Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008; **372**: 1502–17.
- 4 Sá MJ. Exercise therapy and multiple sclerosis: A systematic review. *Article in Journal of Neurology* 2013. DOI:10.1007/s00415-013-7183-9.
- 5 Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008; **7**: 1139–51.
- 6 Sandroff BM, DeLuca J. Will behavioral treatments for cognitive impairment in multiple sclerosis become standards-of-care? *International Journal of Psychophysiology*. 2019; published online Feb 28.
DOI:10.1016/j.ijpsycho.2019.02.010.
- 7 das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; **2016**.
DOI:10.1002/14651858.CD008754.pub3.
- 8 Motl RW, Sandroff BM, Benedict RHB. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: Developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; **17**: 1034–40.
- 9 Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. In: *Cochrane Database of Systematic*

Reviews. John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

DOI:10.1002/14651858.cd005381.pub3.

- 10 Engeroff T, Ingmann T, Banzer W. Physical Activity Throughout the Adult Life Span and Domain-Specific Cognitive Function in Old Age: A Systematic Review of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Sports Medicine*. 2018; **48**: 1405–36.
- 11 Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int* 2017; **2017**: 9016924.
- 12 Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004; **85**: 1694–704.
- 13 Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, *et al*. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010; **67**: 133–43.
- 14 di Liegro CM, Schiera G, Proia P, di Liegro I. Physical activity and brain health. *Genes (Basel)*. 2019; **10**. DOI:10.3390/genes10090720.
- 15 Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019; **13**. DOI:10.3389/fncel.2019.00363.
- 16 Vital TM, Stein AM, Coelho FG de M, Arantes FJ, Teodorov E, Santos-Galduróz RF. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2014; **59**: 234–9.
- 17 Guo LY, Lozinski B, Yong VW. Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. *Journal of Neuroscience Research*. 2020; **98**: 509–23.
- 18 Mee-inta, Zhao, Kuo. Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. *Cells* 2019; **8**: 691.

- 19 Ng A v., Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997; **29**: 517–23.
- 20 Trapp BD, Nave K-A. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annual Review of Neuroscience* 2008; **31**: 247–69.
- 21 Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010; **133**: 1869–88.
- 22 Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*. 2010; **9**: 520–32.
- 23 Bove R, McHenry A, Hellwig K, *et al.* Multiple sclerosis in men: management considerations. *Journal of Neurology*. 2016; **263**: 1263–73.
- 24 Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 2005; **11**: 459–63.
- 25 Faiss JH KA. Neuropsychologie. In: Schmidt R, Hoffmann F, Faiss J, Köhler W, Zetzl U (Hrsg.), eds. *Multiple Sklerose*. Urban & Fischer/Elsevier, 2018: 197–205.
- 26 Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der zahl an multiple sklerose erkrankten patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000; **71**: 288–94.
- 27 Flachenecker P, Zetzl UK, Götze U, *et al.* MS-register in Deutschland - Design und erste ergebnisse der pilotphase. *Nervenarzt* 2005; **76**: 967–75.
- 28 Larocca N, Kalb R, Scheinberg L, Kendall P. Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis. *Journal of Chronic Diseases* 1985; **38**: 203–10.
- 29 Edgley K, Sullivan MJ, Dehoux E. A survey of multiple sclerosis: II. Determinants of employment status. *Canadian Journal of Rehabilitation* 1991; **4**: 127–32.

- 30 Browne P, Chandraratna D, Angood C, *et al.* Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; **83**: 1022–4.
- 31 Flachenecker P ZU. Epidemiologie. In: Schmidt R, Hoffmann F, Faiss J, Köhler W, Zettl U (Hrsg.), eds. *Multiple Sklerose*. Urban & Fischer/Elsevier, 2018: 11–7.
- 32 Romberg A, Virtanen A, Aunola S, Karppi SL, Karanko H, Ruutiainen J. Exercise capacity, disability and leisure physical activity of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; **10**: 212–8.
- 33 Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2012; **8**: 487–97.
- 34 Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Medicine*. 1999; **27**: 179–91.
- 35 Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, *et al.* Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *New England Journal of Medicine* 2007; **356**: 2603–13.
- 36 Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004; **127**: 844–50.
- 37 Herndon R. Multiple Sclerosis Immunology, Pathology and Pathophysiology-9781888799620 | Demos Medical Publishing.
<https://www.springerpub.com/multiple-sclerosis-9781888799620.html>
(Zuletzt abgerufen am 01.04.2020)
- 38 Amboss. Definitionen.
[https://next.amboss.com/de/article/WROPNf?q=multiple sklerose#Zfc37457ca8f0aea91134b8e6e325e935](https://next.amboss.com/de/article/WROPNf?q=multiple%20sklerose#Zfc37457ca8f0aea91134b8e6e325e935) (Zuletzt abgerufen am 20.12.2021)

- 39 Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; **14**: 314–24.
- 40 Flachenecker P, Zettl UK. Krankheitsverlauf und Prognose, 7. Auflage. Elsevier, 2018 DOI:10.1016/b978-3-437-22084-5.00007-x.
- 41 Hardt C. Genetik und Umweltfaktoren, 7. Auflage. Elsevier, 2018 DOI:10.1016/b978-3-437-22084-5.00003-2.
- 42 Köhler W, Hoffmann FA. Klinik, 7. Auflage. Elsevier, 2018 DOI:10.1016/b978-3-437-22084-5.00006-8.
- 43 Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015; **15**: 1–9.
- 44 Romberg A, Virtanen A, Aunola S, Karppi SL, Karanko H, Ruutiainen J. Exercise capacity, disability and leisure physical activity of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; **10**: 212–8.
- 45 Confavreux C, Confavreux C, Vukusic R. Natural history of multiple sclerosis. A unifying concept. *BRAIN* 2006; : 561--563.
- 46 Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000; **343**: 1430–8.
- 47 Ebers G. Interactions of environment and genes in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2013; **334**: 161–3.
- 48 Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: An up-to-date review. *Immunological Reviews* 2012; **248**: 87–103.
- 49 Rumrill PD, Battersby JC, Kaleta DA. Multiple sclerosis: Etiology, incidence and prevalence. *Work*. 1996; **6**: 141–51.

- 50 Dean G, Kurtzke JF. On the Risk of Multiple Sclerosis According to Age at Immigration to South Africa. *British Medical Journal* 1971; **3**: 725–9.
- 51 Alter M, Halpern L, Kurland LT, Bornstein B, Leibowitz U, Silberstein J. Multiple Sclerosis in Israel: Prevalence Among Immigrants and Native Inhabitants. *Archives of Neurology* 1962; **7**: 253–63.
- 52 Elian M, Nightingale S, Dear G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1990; **53**: 906–11.
- 53 Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, Coulson AH, Lucia M v., Dudley JP. Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis in Japanese-Americans. *American Journal of Epidemiology* 1977; **105**: 303–10.
- 54 Pöhlau D, Gerken J, Schipper S. Komplementäre Therapien der multiplen Sklerose, 7. Auflage. Elsevier, 2018 DOI:10.1016/b978-3-437-22084-5.00021-4.
- 55 Martyn CN, Cruddas M, Compston DAS. Symptomatic Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1993; **56**: 167–8.
- 56 Zhang P, Wang R, Li Z, *et al*. The risk of smoking on multiple sclerosis: A meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. *PeerJ* 2016; **2016**: e1797.
- 57 Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; **22**: 1021–6.
- 58 Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, *et al*. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. *JAMA Neurology* 2015; **72**: 1117–23.
- 59 Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of Functional Suppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Experimental Medicine* 2004; **199**: 971–9.

- 60 Shi Y, Feng Y, Kang J, *et al.* Critical regulation of CD4+ T cell survival and autoimmunity by β -arrestin 1. *Nature Immunology* 2007; **8**: 817–24.
- 61 Stadelmann-Nessler C, Brück W. Pathologie und Pathophysiologie, 7. Auflage. Elsevier, 2018 DOI:10.1016/b978-3-437-22084-5.00004-4.
- 62 Krumbholz M, Meinl E. Immunpathogenese, 7. Auflage. Elsevier, 2018 DOI:10.1016/b978-3-437-22084-5.00005-6.
- 63 Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. In: *Brain Pathology*. 2007: 210–8.
- 64 Amboss. Therapie. [https://next.amboss.com/de/article/WROPNf?q=multiple sklerose#Zfc37457ca8f0aea91134b8e6e325e935](https://next.amboss.com/de/article/WROPNf?q=multiple%20sklerose#Zfc37457ca8f0aea91134b8e6e325e935) (Zuletzt abgerufen am 20.12.2021)
- 65 Dalgas U. Exercise therapy in multiple sclerosis and its effects on function and the brain. *Neurodegener Dis Manag* 2017; **7**: 35–40.
- 66 Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: Recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple Sclerosis*. 2008; **14**: 35–53.
- 67 Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; : CD003980.
- 68 Sandoval AEG. Exercise in multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013; **24**: 605–18.
- 69 Uhthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose: verkommenden Augenstörungen. Zweiter Theil. Vero Verlag, 2017
- 70 Brown TR, Kraft GH. Exercise and rehabilitation for individuals with multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2005; **16**: 513–55.

- 71 de Ruiter CJ, Jongen PJH, van der Woude LHV, de Haan A. Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve* 2001; **24**: 1173–80.
- 72 van Diemen HAM, van Dongen MMMM, Dammers JW HH, Polman CH. Increased visual impairment after exercise (Uhthoff's phenomenon) in multiple sclerosis: Therapeutic possibilities. *European Neurology* 1992; **32**: 231–4.
- 73 Kraft G, Philadelphia TB-PM and Rehabilitation, 2006 undefined. Comprehensive management of multiple sclerosis. .
- 74 Brown TR, Kraft GH. Exercise and Rehabilitation for Individuals with Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2005; **16**: 513–55.
- 75 Saltin B, Hermansen L. Esophageal, rectal, and muscle temperature during exercise. *J Appl Physiol* 1966; **21**: 1757–62.
- 76 White AT, Wilson TE, Davis SL, Petajan JH. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2000; **6**: 176–80.
- 77 Tallner A, Waschbisch A, Wenny I, *et al.* Multiple sclerosis relapses are not associated with exercise. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; **18**: 232–5.
- 78 Benecke MR, Pfitzner A. Effekte eines Ausdauertrainings unter normobaren Hypoxiebedingungen auf die Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose: Ergebnisse einer ran-domisierten prospektiven Studie. .
- 79 Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014; **343**: 3–7.
- 80 Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, *et al.* Exercise in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2017; **16**: 848–56.

- 81 Broekmans T, Roelants M, Feys P, *et al.* Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; **17**: 468–77.
- 82 Briken S, Gold SM, Patra S, *et al.* Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: A randomized, controlled pilot trial. *Multiple Sclerosis Journal* 2014; **20**: 382–90.
- 83 Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, *et al.* Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis* 2010; **16**: 480–90.
- 84 Kjølhed T, Siemonsen S, Wenzel D, *et al.* Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal* 2018; **24**: 1356–65.
- 85 Dalgas U, Stenager E. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: Can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2012; **5**: 81–95.
- 86 S. R, R. F, V. DC, *et al.* Exercise attenuates the clinical, synaptic and dendritic abnormalities of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiology of Disease* 2009; **36**: 51–9.
- 87 Kjølhed T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; **18**: 1215–28.
- 88 Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, *et al.* Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 1999; **53**: 743–50.
- 89 Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002; **8**: 161–8.

- 90 Heesen C, Gold SM, Hartmann S, *et al.* Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2003; **17**: 473–81.
- 91 Gehlsen G, Beekman K, Assmann N, Winant D, Seidle M, Carter A. Gait characteristics in multiple sclerosis: Progressive changes and effects of exercise on parameters. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1986; **67**: 536–9.
- 92 Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Physical Therapy* 1984; **64**: 653–7.
- 93 Kileff J, Ashburn A. A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderated disability multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 2005; **19**: 165–9.
- 94 Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, *et al.* Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; **62**: 2058–64.
- 95 Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1996; **39**: 432–41.
- 96 Ponichtera-Mulcare JA, Mathews T, Barrett PJ, Gupta SC. Change in aerobic fitness of patients with multiple sclerosis during a 6-month training program. *Sports Medicine, Training and Rehabilitation* 1997; **7**: 265–72.
- 97 Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zálišová M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; **12**: 227–34.

- 98 Rodgers MM, Mulcare JA, King DL, Mathews T, Gupta SC, Glaser RM. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 1999; **36**: 183–8.
- 99 Schapiro RT, Petajan JH, Kosich D, Molk B, Feeney J. Role of Cardiovascular Fitness in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 1988; **2**: 43–9.
- 100 K.-H. S, S.M. G, J. W, *et al.* Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; **225**: 11–8.
- 101 van den Berg M, Dawes H, Wade DT, *et al.* Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: A pilot randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; **77**: 531–3.
- 102 Sutherland G, Andersen MB, Stoové MA. Can aerobic exercise training affect health-related quality of life for people with multiple sclerosis? *Journal of Sport and Exercise Psychology* 2001; **23**: 122–35.
- 103 Vollmer TL, Benedict R, Bennett S, *et al.* Exercise as prescriptive therapy in multiple sclerosis: A consensus conference white paper. *International Journal of MS Care* 2012; **14**: 2–16.
- 104 Vollmer TL, Benedict R, Bennett S, *et al.* Exercise as prescriptive therapy in multiple sclerosis: A consensus conference white paper. *International Journal of MS Care* 2012; **14**: 2–16.
- 105 Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; **14**: 1091–8.

- 106 Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, *et al.* Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; **74**: 1041–7.
- 107 Marrie RA, Horwitz RI, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurologica Scandinavica* 2011; **124**: 135–41.
- 108 Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: Frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Multiple Sclerosis* 2009; **15**: 385–92.
- 109 Vollmer TL, Benedict R, Bennett S, *et al.* Exercise as prescriptive therapy in multiple sclerosis: A consensus conference white paper. *International Journal of MS Care* 2012; **14**: 2–16.
- 110 Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis*. 2008; **14**: 129–35.
- 111 White LJ, McCoy SC, Castellano V, Ferguson MA, Hou W, Dressendorfer RH. Effect of resistance training on risk of coronary artery disease in women with multiple sclerosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2006; **66**: 351–6.
- 112 Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, *et al.* Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. *Archives of Neurology* 2010; **67**: 71–9.
- 113 Garber AJ. Obesity and type 2 diabetes: Which patients are at risk? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012; **14**: 399–408.
- 114 Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: A systematic review of longitudinal studies, 1996–2011. *American Journal of Preventive Medicine*. 2011; **41**: 207–15.

- 115 Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2006; **16**: 3–63.
- 116 Berlin AA, Kop WJ, Deuster PA. Depressive mood symptoms and fatigue after exercise withdrawal: The potential role of decreased fitness. *Psychosomatic Medicine* 2006; **68**: 224–30.
- 117 Garner DJP, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve* 2003; **27**: 456–64.
- 118 Kent-Braun JA, Ng A v., Castro M, *et al*. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology* 1997; **83**: 1998–2004.
- 119 Tantucci C, Massucci M, Piperno R, Grassi V, Sorbini CA. Energy cost of exercise in multiple sclerosis patients with low degree of disability. *Mult Scler* 1996; **2**: 161–7.
- 120 Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002; **8**: 161–8.
- 121 Armstrong LE, Winant DM, Swasey PR, Seidle ME, Carter AL, Gehlsen G. Using isokinetic dynamometry to test ambulatory patients with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1983; **63**: 1274–9.
- 122 Lambert CP, Archer RL, Evans WJ. Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2001; **33**: 1613–9.
- 123 Ponichtera JA, Rodgers MM, Glaser RM, Mathews TA, Camaione DN. Concentric and eccentric isokinetic lower extremity strength in persons with

- multiple sclerosis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 1992; **16**: 114–22.
- 124 Carroll CC, Gallagher PM, Seidle ME, Trappe SW. Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005; **86**: 224–9.
- 125 Ng A v., Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve* 2004; **29**: 843–52.
- 126 Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG. Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 1994; **17**: 1162–9.
- 127 Chen WY, Pierson FM, Burnett CN. Force-time measurements of knee muscle functions of subjects with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1987; **67**: 934–40.
- 128 de Haan A, de Ruitter CJ, van der Woude LHV, Jongen PJH. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve* 2000; **23**: 1534–41.
- 129 Rice CL, Vollmer TL, Bigland-Ritchie B. Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 1992; **15**: 1123–32.
- 130 Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG. Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 1995; **18**: 1403–11.
- 131 Giesser BS. Exercise in the management of persons with multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2015; **8**: 123–30.
- 132 Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: Recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple Sclerosis*. 2008; **14**: 35–53.

- 133 Motl RW, Goldman M. Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2011; **123**: 98–104.
- 134 Ranadive SM, Yan H, Weikert M, *et al.* Vascular dysfunction and physical activity in multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2012; **44**: 238–43.
- 135 Mojtahedi MC, Snook EM, Motl RW, Evans EM. Bone health in ambulatory individuals with multiple sclerosis: impact of physical activity, glucocorticoid use, and body composition. *J Rehabil Res Dev* 2008; **45**: 851–61.
- 136 Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Özkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: Effect of ambulatory status and functional capacity. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2005; **23**: 309–13.
- 137 Stuifbergen AK. Physical activity and perceived health status in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 1997; **29**: 238–43.
- 138 Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: What we know and would like to know. *Multiple Sclerosis*. 2006; **12**: 679–87.
- 139 Narayana PA, Govindarajan KA, Goel P, *et al.* Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study. *NeuroImage: Clinical* 2013; **2**: 120–31.
- 140 Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; **15**: 2–8.
- 141 Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nature Reviews Neurology*. 2009; **5**: 256–66.

- 142 Filippi M, Rovaris M, Inglese M, *et al.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1489–96.
- 143 Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; **41**: 685–91.
- 144 Benedict RHB, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2011; **7**: 332–42.
- 145 Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, *et al.* Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005; **76**: 519–26.
- 146 Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and Cognitive Impairment in Disability-Free Early Multiple Sclerosis. *Behavioural Neurology* 2003; **14**: 39.
- 147 McNicholas N, O’Connell K, Yap SM, Killeen RP, Hutchinson M, McGuigan C. Cognitive dysfunction in early multiple sclerosis: a review. *QJM* 2018; **111**: 359–64.
- 148 Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; **245**: 41–6.
- 149 van Schependom J, D’Hooghe MB, Cleynhens K, *et al.* Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis Journal* 2015; **21**: 83–91.
- 150 Julian LJ. Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2011; **29**: 507–25.

- 151 Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 2008; **14**: 1250–61.
- 152 DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2004; **26**: 550–62.
- 153 Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. *European Neurology* 2007; **57**: 193–202.
- 154 Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, DeLuca J. The Relationship Between Cognitive Deficits and Everyday Functional Activities in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology* 2008; **22**: 442–9.
- 155 McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005; **20**: 705–18.
- 156 Olivares T, Nieto A, Sánchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; **11**: 191–7.
- 157 Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1995; **59**: 77–82.
- 158 Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, Kalmar JH, Moore NB, DeLuca J. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2006; **21**: 229–38.

- 159 Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. Neuropsychological assessment, 4th ed. New York, NY, US: Oxford University Press, 2004.
- 160 DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The Nature of Memory Impairments in Multiple Sclerosis: Acquisition versus Retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1994; **16**: 183–9.
- 161 DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1998; **20**: 376–90.
- 162 Thornton AE, Raz N, Tucker KA. Memory in multiple sclerosis: Contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2002; **8**: 395–409.
- 163 Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, *et al.* Memory Dysfunction in Multiple Sclerosis: Its Relation to Working Memory, Semantic Encoding, and Implicit Learning. *Neuropsychology* 1993; **7**: 364–74.
- 164 Audoin B, van Au Duong M, Ranjeva JP, *et al.* Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human Brain Mapping* 2005; **24**: 216–28.
- 165 Rendell PG, Jensen F, Henry JD. Prospective memory in multiple sclerosis. 2017. DOI:10.1017/S1355617707070579.
- 166 Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; **104**: 221–7.
- 167 Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary

- progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 2001; **14**: 32–44.
- 168 Lengenfelder J, Chiaravalloti ND, Ricker JH, DeLuca J. Deciphering components of impaired working memory in multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2003; **16**: 28–39.
- 169 Loring DW, editor. *INS dictionary of neuropsychology*. New York, NY, US: Oxford University Press, 1999.
- 170 Cutajar R, Ferriani E, Scandellari C, *et al.* Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2000; **6 Suppl 2**: S186-90.
- 171 Brassington JC, Marsh N v. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*. 1998; **8**: 43–77.
- 172 Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2002; **16**: 445–55.
- 173 Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology* 2003; **16**: 283–8.
- 174 Parmenter BA, Zivadinov R, Kerényi L, *et al.* Validity of the Wisconsin card sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) sorting tests in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2007; **29**: 215–23.
- 175 Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: Relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2001; **7**: 665–74.
- 176 Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004; **10**: 948–56.

- 177 Channon S, Baker JE, Robertson MM. Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychol Med* 1993; **23**: 87–91.
- 178 Benedict RH, Shapiro A, Priore R, Miller C, Munschauer F, Jacobs L. Neuropsychological counseling improves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2000; **6**: 391–6.
- 179 Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: Clinically meaningful cognitive decline. *Clinical Neuropsychologist* 2010; **24**: 1131–45.
- 180 Benedict RHB, Wahlig E, Bakshi R, *et al*. Predicting quality of life in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences* 2005; **231**: 29–34.
- 181 Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology* 2001; **58**: 1602–6.
- 182 Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; **41**: 692–6.
- 183 Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008; **14**: 691–724.
- 184 Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2000; **6**: 91–8.

- 185 Weiland TJ, Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2014; **336**: 211–9.
- 186 Lubrini G, Ríos Lago M, Periañez JA, *et al.* The contribution of depressive symptoms to slowness of information processing in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2016; **22**: 1607–15.
- 187 Therapie S. Symptomatische Therapie. *Multiple Sklerose* 2018; : 213–59.
- 188 Sandroff BM. Exercise and cognition in multiple sclerosis: The importance of acute exercise for developing better interventions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2015; **59**: 173–83.
- 189 Amato MP, Langdon D, Montalban X, *et al.* Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: Position paper. *Journal of Neurology*. 2013; **260**: 1452–68.
- 190 O’Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: A Review of the Literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008; **89**: 761–9.
- 191 Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; **2014**. DOI:10.1002/14651858.CD009131.pub3.
- 192 Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: The role of plasticity. *Frontiers in Neurology*. 2015; **6**: 67.
- 193 Motl RW, Sandroff BM, Deluca J. Exercise Training and Cognitive Rehabilitation. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2016; **30**: 499–511.
- 194 Bouchard C, Shephard RJ. Physical activity, fitness, and health: The model and key concepts. In: *Physical activity, fitness, and health: International*

proceedings and consensus statement. Champaign, IL, England: Human Kinetics Publishers, 1994: 77–88.

- 195 Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*. 2016; **26**: 271–94.
- 196 Goverover Y, Arango-Lasprilla JC, Hillary FG, Chiaravalloti N, Deluca J. Application of the spacing effect to improve learning and memory for functional tasks in traumatic brain injury: A pilot study. In: *American Journal of Occupational Therapy*. American Occupational Therapy Association, Inc, 2009: 543–8.
- 197 Goverover Y, Hillary FG, Chiaravalloti N, Arango-Lasprilla JC, Deluca J. A functional application of the spacing effect to improve learning and memory in persons with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2009; **31**: 513–22.
- 198 Chiaravalloti ND, Goverover Y, Costa SL, DeLuca J. A pilot study examining speed of processing training (SPT) to improve processing speed in persons with multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2018; **9**: 685.
- 199 Flavia M, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; **288**: 101–5.
- 200 Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *European Neurology* 2008; **60**: 304–9.
- 201 Klaren RE, Hubbard EA, Motl RW, Pilutti LA, Wetter NC, Sutton BP. Objectively Measured Physical Activity Is Associated with Brain Volumetric Measurements in Multiple Sclerosis. *Behavioural neurology* 2015; **2015**: 482536.

- 202 Leavitt V, Cohen A, Farag A, Cirnigliaro C, Chiaravalloti N, Sumowski J. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in persons with multiple sclerosis: pilot findings from a randomized controlled trial. 2013; **80** CC-.
- 203 Kalron A, Zeilig G. Efficacy of exercise intervention programs on cognition in people suffering from multiple sclerosis, stroke and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *NeuroRehabilitation*. 2015; **37**: 273–89.
- 204 Velikonja O, Čurić K, Ožura A, Jazbec SŠ. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; **112**: 597–601.
- 205 Beier M, Bombardier CH, Hartoonian N, Motl RW, Kraft GH. Improved physical fitness correlates with improved cognition in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014; **95**: 1328–34.
- 206 Zimmer P, Bloch W, Schenk A, *et al.* High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; **24**: 1635–44.
- 207 Sandroff BM, Balto JM, Klaren RE, Sommer SK, DeLuca J, Motl RW. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase* 2016; **22**: 443–50.
- 208 Sandroff BM, Dlugonski D, Pilutti LA, Pula JH, Benedict RHB, Motl RW. Physical activity is associated with cognitive processing speed in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014; **3**: 123–8.
- 209 Sandroff BM, Motl RW, DeLuca J. The influence of cognitive impairment on the fitness-cognition relationship in multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2017; **49**: 1184–9.

- 210 Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008; **9**: 58–65.
- 211 Physiologist JA, April F, Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-ambrose T, Arthur F. Exercise , brain , and cognition across the life span *Physiology and Pathophysiology of Physical Inactivity Exercise , brain , and cognition across the life span. Journal of Applied Physiology* 2011; : 1505–13.
- 212 Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science* 2003; **14**: 125–30.
- 213 Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends in Cognitive Sciences*. 2007; **11**: 342–8.
- 214 Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *Journal of Applied Physiology*. 2006; **101**: 1237–42.
- 215 Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, *et al*. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine* 2010; **72**: 239–52.
- 216 Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. In: *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 2010: 182–93.
- 217 Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, *et al*. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101**: 3316–21.
- 218 Hillman CH, Motl RW, Pontifex MB, *et al*. Physical activity and cognitive function in a cross-section of younger and older community-dwelling individuals. *Health Psychology* 2006; **25**: 678–87.

- 219 Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health report* 1985; **100**: 126–31.
- 220 ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, *et al.* Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine* 2015; **49**: 248–54.
- 221 Klaren RE, Hubbard EA, Motl RW, Pilutti LA, Wetter NC, Sutton BP. Objectively Measured Physical Activity Is Associated with Brain Volumetric Measurements in Multiple Sclerosis. *Behavioural neurology* 2015; **2015**: 482536.
- 222 Kjolhede T, Dalgas U, Gade AB, *et al.* Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sports* 2016; **26**: 824–34.
- 223 Prakash RS, Snook EM, Erickson KI, *et al.* Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; **34**: 1238–44.
- 224 Sandroff BM, Motl RW. Comparison of ActiGraph activity monitors in persons with multiple sclerosis and controls. *Disability and Rehabilitation* 2013; **35**: 725–31.
- 225 Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Research* 2010; **1341**: 41–51.
- 226 Sandroff BM, Motl RW. Fitness and cognitive processing speed in persons with multiple sclerosis: a cross-sectional investigation. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; **34**: 1041–52.

- 227 Sandroff BM, Hillman CH, Motl RW. Aerobic Fitness Is Associated with Inhibitory Control in Persons with Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2015; **30**: 329–40.
- 228 Sandroff BM, Pilutti LA, Benedict RHB, Motl RW. Association between physical fitness and cognitive function in multiple sclerosis: Does disability status matter? *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2015; **29**: 214–23.
- 229 Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*. 2016; **26**: 271–94.
- 230 Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, *et al.* Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; **62**: 2058–64.
- 231 Romberg a, Romberg a, Virtanen a, *et al.* Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology* 2004; **63**: 2034–8.
- 232 Tumani H, Uttner I. Influences on cognition by immunosuppression and immunomodulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2007; **254**: 1169-72.
- 233 Amboss. EDSS.
<https://next.amboss.com/de/article/WR0PNf?q=edss#Za4e9fbe652dc20d9f4fac0b27bf59a2> (Zuletzt abgerufen am 20.12.2021)
- 234 Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, NegaGharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, Oberste M, Motl RW, Sandroff BM, Bansi J, Baker JS, Heesen C, Zimmer P, Javelle F.resh R, Kaviani M, Oberste M, Motl RW, JF. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler* 2021 Nov;**27(13)**:1977-1993.

- 235 Orban A, Garg B, Sammi MK, *et al.* Effect of High-Intensity Exercise on Multiple Sclerosis Function and 31P MRS Outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2019; published online Jan. DOI:10.1249/MSS.0000000000001914.
- 236 Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; **98**: 353–67.
- 237 Sandroff BM. Exercise and cognition in multiple sclerosis: The importance of acute exercise for developing better interventions. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; **59**: 173–83.
- 238 Dalgas U. Exercise therapy in multiple sclerosis and its effects on function and the brain. *Neurodegener Dis Manag* 2017; **7**: 35–40.
- 239 Velikonja O, Curic K, Ozura A, Jazbec SS. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; **112**: 597–601.
- 240 Pompeu JE, Mendes FA dos S, Silva KG da, *et al.* Effect of Nintendo Wii™Based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson’s disease: A randomised clinical trial. *Physiotherapy (United Kingdom)* 2012; **98**: 196–204.
- 241 Carter AM. The effects of a pragmatic exercise intervention in people with multiple sclerosis. Dissertation Abstracts International Section C: Worldwide. 2018; **75**.
- 242 Hoang P, Lord S, Gandevia S, Schoene D, Smith S. Effects of a home-based step training program on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis-a randomized controlled trial. *Multiple sclerosis* 2015; **21**: 11.
- 243 Sandroff BM, Hillman CH, Benedict RHB, Motl RW. Acute effects of varying intensities of treadmill walking exercise on inhibitory control in persons with

- multiple sclerosis: A pilot investigation. *Physiology and Behavior* 2016; **154**: 20–7.
- 244 Sandroff BM, Hillman CH, Benedict RHB, Motl RW. Acute effects of walking, cycling, and yoga exercise on cognition in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis without impaired cognitive processing speed. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2015; **37**: 209–19.
- 245 Dalgas U. Rehabilitation and multiple sclerosis: hot topics in the preservation of physical functioning. *J Neurol Sci* 2011; **311 Suppl**: S43-7.
- 246 Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, *et al.* Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018; **90**: 278–88.
- 247 Balcer LJ. Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. In: *Journal of Neuro-Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 296–301.
- 248 Sebastiao E, McAuley E, Shigematsu R, Adamson BC, Bollaert RE, Motl RW. Home-based, square-stepping exercise program among older adults with multiple sclerosis: results of a feasibility randomized controlled study. *Contemp Clin Trials* 2018; **73**: 136–44.
- 249 Comi G, Filippi M, Martinelli V, *et al.* Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1995; **132**: 222–7.
- 250 Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; **63**: 335–9.
- 251 Fatigue, Cognition, and Mental Effort. - PsycNET.
<https://psycnet.apa.org/record/2005-07385-003> (Zuletzt abgerufen am 13.02.2021)

- 252 Johnson SK, Lange G, DeLuca J, Korn LR, Natelson B. The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and depression. *Applied Neuropsychology* 1997; **4**: 145–53.
- 253 Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; **55**: 934–9.
- 254 Arnett PA. Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS Spectrums* 2005; **10**: 372–82.
- 255 Landrø NI, Celius EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences* 2004; **217**: 211–6.
- 256 Fischer JS. Using the Wechsler Memory Scale-Revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychologist* 1988; **2**: 149–72.
- 257 Good K, Clark CM, Oger J, Paty D, Klonoff H. Cognitive impairment and depression in mild multiple sclerosis. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1992; **180**: 730–2.
- 258 Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005; **20**: 967–81.
- 259 Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004; **10**: 948–56.
- 260 Depression and mood disorders in multiple sclerosis. - PsycNET.
<https://psycnet.apa.org/record/1991-21919-001> (Zuletzt abgerufen am 28.02.2021)

- 261 Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, *et al.* Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *NeuroReport* 2000; **11**: 1153–8.
- 262 Berg D, Supprian T, Thomae J, *et al.* Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal* 2000; **6**: 156–62.
- 263 Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; **62**: 586–90.
- 264 Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, *et al.* Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of Neurology* 2001; **248**: 416–21.
- 265 Kalron A, Zeilig G. Efficacy of exercise intervention programs on cognition in people suffering from multiple sclerosis, stroke and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *NeuroRehabilitation* 2015; **37**: 273–89.
- 266 DA J, OM R, DF P. Physiological changes in skeletal muscle as a result of strength training. *Q J Exp Physiol* 1989; **74**.
DOI:10.1113/EXPPHYSIOL.1989.SP003268.
- 267 Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; **15**: 62.
- 268 Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev* 2016; **26**: 271–94.
- 269 Swank C, Thompson M, Medley A. Aerobic exercise in people with multiple sclerosis: its feasibility and secondary benefits. *Int J MS Care* 2013; **15**: 138–45.
- 270 White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports Medicine*. 2004; **34**: 1077–100.

- 271 Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, *et al.* Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013; **94**: 1829-1836.e7.
- 272 Dalgas U. Rehabilitation and multiple sclerosis: Hot topics in the preservation of physical functioning. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; **311**: S43-7.
- 273 Beatty WW, Goodkin DE, Monson N. Clinical and Demographic Predictors of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis: Do Diagnostic Type, Disease Duration, and Disability Matter? *Archives of Neurology* 1990; **47**: 305–8.
- 274 Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; **11**: 469–76.
- 275 Takemasa S. Factors affecting QOL of the home-bound elderly disabled. *Kobe J Med Sci* 1998; **44**: 99–114.
- 276 Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1989; **46**: 1113–9.
- 277 Rao SM, Khatri B. Memory Disturbance in Chronic Progressive Multiple Sclerosis Article. *JAMA Neurology* 1984.
DOI:10.1001/archneur.1984.04210080033010.
- 278 Engeroff T, Ingmann T, Banzer W. Physical Activity Throughout the Adult Life Span and Domain-Specific Cognitive Function in Old Age: A Systematic Review of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Sports Medicine*. 2018; **48**: 1405–36.
- 279 Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Research International* 2017; **2017**.
DOI:10.1155/2017/9016924.

- 280 Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004; **85**: 1694–704.
- 281 Tomporowski P. Effects of acute bouts of exercise on cognition Physically Active Learning View project. 2003. DOI:10.1016/S0001-6918(02)00134-8.
- 282 Lambourne K, Tomporowski P. The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: A meta-regression analysis. *Brain Research* 2010; **1341**: 12–24.
- 283 Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: A meta-analysis. 2012.
DOI:10.1016/j.brainres.2012.02.068.
- 284 Sandroff B. The acute effects of varying intensities of treadmill walking exercise on cognition in persons with multiple sclerosis. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering. 2016; **77**.
- 285 Ploughman M. Exercise is brain food: The effects of physical activity on cognitive function Over-the-counter anti-oxidant therapies for use in multiple sclerosis: A systematic review View project Using transcranial magnetic stimulation to detect cognitive, motor, and fatigue outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. View project Exercise is brain food: The effects of physical activity on cognitive function. *Developmental Neurorehabilitation* 2008; **11**: 236–40.
- 286 Ploughman M, Windle V, Maclellan CL, White N, Doré JJ. Dale Corbett Focal Ischemia in Rats Brain-Derived Neurotrophic Factor Contributes to Recovery of Skilled Reaching After. 2009; **40**: 1490–5.

287 Klinische Scoring- Instrumente- EDSS.

<https://next.amboss.com/de/article/WR0PNf?q=edss#Za4e9fbe652dc20d9f4facc0b27bf59a2>. (Zuletzt abgerufen am 20.12.2021)

6 Anhang

6.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Sämtliche Abbildungen und Tabellen entnommen aus:

Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials.²³⁴

6.2 EDSS nach Amboss²⁸⁷

EDSS-Wert Behinderung

- | | |
|-----|---|
| 0,0 | Normale neurologische Untersuchung; In allen Funktionssystemen (FS) Grad 0 |
| 1,0 | Keine Behinderung, minimale Symptome (Grad 1) in einem FS |
| 1,5 | Keine Behinderung, minimale Symptome (Grad 1) in mehr als einem FS |
| 2,0 | Minimale Behinderung (Grad 2) in einem FS |
| 2,5 | Minimale Behinderung (Grad 2) in zwei FS |
| 3,0 | Mäßige Behinderung (Grad 3) in einem FS oder Leichte Behinderung (Grad 2) in drei bis vier FS, uneingeschränkt gehfähig |
| 3,5 | Voll gehfähig, aber Mäßige Behinderung (Grad 3) in einem FS und leichte Behinderung (Grad 2) in ein bis zwei FS oder Mäßige Behinderung (Grad 3) in zwei FS oder Leichte Behinderung (Grad 2) in fünf FS |
| 4,0 | Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 500 m, aktiv während etwa 12 Stunden pro Tag trotz ausgeprägter Behinderung (Grad 4) in einem FS (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Grade, welche die Grenzen der vorhergehenden Stufen überschreiten |
| 4,5 | Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 300 m, ganztägig arbeitsfähig, gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung |

- Ausgeprägte Behinderung (Grad 4) in einem FS (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Grade, welche die Grenzen der vorhergehenden Stufen überschreiten
- 5,0 Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 200 m, Behinderung ist so schwer, dass tägliche Arbeit beeinträchtigt wird
- Grad 5 in einem FS (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Grade, welche 4,0 überschreiten
- 5,5 Ohne Hilfe und Pause gehfähig für 100 m, Behinderung ist so schwer, dass tägliche Arbeit beeinträchtigt wird
- Grad 5 in einem FS (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Grade, welche 4,0 überschreiten
- 6,0 Vorübergehende oder ständige Unterstützung (Stützen, Schiene) auf einer Seite erforderlich, um etwa 100 m (mit oder ohne Pause) zu gehen
- Kombination von Grad 3+ in mehr als zwei FS
- 6,5 Ständige beidseitige Unterstützung erforderlich, um circa 20 m (ohne Pause) zu gehen
- Kombination von Grad 3+ in mehr als zwei FS
- 7,0 Unfähig, mehr als 5 m trotz Hilfe zu gehen
- Weitgehend an den Rollstuhl gebunden, bewegt Rollstuhl selbst, selbstständiges Ein- und Aussteigen möglich, ist circa 12 Stunden am Tag im Rollstuhl mobil
- Kombination von Grad 4+ in mehr als zwei FS; sehr selten Grad 5 allein in der Pyramidenbahnfunktion
- 7,5 Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als ein paar Schritte zu gehen, auf den Rollstuhl angewiesen, benötigt Hilfe beim Transfer, bewegt Rollstuhl selbst, kann aber keinen vollen Tag darin verbringen, benötigt möglicherweise Elektrorollstuhl
- Kombination von Grad 4+ in mehr als zwei FS

- 8,0 Weitgehend ans Bett oder einen Stuhl gebunden oder wird im Rollstuhl umhergefahren – ist aber große Teile des Tages außerhalb des Bettes, kann viele Verrichtungen selbstständig ausführen und die Arme effektiv nutzen
Kombinationen von Grad 4+ in mehreren FS
- 8,5 Für den Großteil des Tages ans Bett gebunden, kann einige Verrichtungen noch selbstständig ausführen und die Arme teilweise effektiv nutzen
Kombinationen von Grad 4+ in mehreren FS
- 9,0 Hilflos und bettlägerig, kann essen und kommunizieren
Kombinationen von Grad 4+ in den meisten FS
- 9,5 Völlig hilflos und bettlägerig, unfähig zu essen, zu schlucken und zu kommunizieren
Kombinationen von Grad 4+ in fast allen FS
- 10,0 Tod infolge MS