

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
(Direktor: Prof. Dr. C. Gerloff)  
im Neuro- und Kopfzentrum  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

# **Zytokinmuster unter Fitnessstraining bei MS-Patienten und Gesunden**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Sten Hartmann  
aus Magdeburg

Hamburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 6.2.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: PD Dr. C. Heesen  
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. G. Tiegs  
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. K.H. Schulz

*So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig.*

*Man muss sie für fertig erklären,*

*wenn man nach Zeit und Umständen das Mögliche getan hat.*

*Johann Wolfgang von Goethe, „Italienreise“ (1787)*

***Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet!***



# INHALTSVERZEICHNIS

0. Zusammenfassung	1
1. Einleitung	2
1.1 Allgemeines	2
1.2 Klinik und Verlaufsformen der Multiplen Sklerose	2
1.3 Symptome der Multiplen Sklerose	5
1.4 Pathogenese und Immunpathologie der Multiplen Sklerose	6
1.5 Multiple Sklerose und Sport	9
1.6 Sport und Zytokine	11
2. Fragestellungen der Studie	13
3. Material und Methoden	14
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.2 Probanden	15
3.3 Klinische Parameter	18
3.4 Belastungstest und Training	18
3.4.1 Stufentest	19
3.4.2 Dauertest	20
3.4.3 Training	22
3.5 Testung nach dem Training / der Wartezeit	25
3.6 Blutprobenentnahme und Asservation	25
3.7 Vollblutstimulation von IL- 10, TNF-a und IFN-gamma	25
3.8 NGF und BDNF	26
3.9 IL-6 und IL-6R	27
3.10 Statistische Auswertung	27
4. Ergebnisse	29
4.1 Auswertung der Akutbelastung bei MS-Patienten und Kontrollgruppe	29
4.1.1 Basalwerte	29
4.1.1.1 Basalwerte NGF und BDNF	29

4.1.1.2	Basalwerte IL-6 und IL-6R	30
4.1.2	Belastungsbezogene Werte	30
4.1.2.1	NGF und BDNF unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training	30
4.1.2.2	IL-6 und IL-6R unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training	32
4.2	Auswertung zum Trainingseffekt bei MS-Patienten	34
4.2.1	Basalwerte vor dem Training	34
4.2.1.1	Basalwerte NGF und BDNF vor dem Training	34
4.2.1.2	Basalwerte IL-6 und IL-6R vor dem Training	34
4.2.2	Belastungsbezogene Werte vor dem Training	35
4.2.2.1	NGF und BDNF unter Dauerbelastung vor dem Training	35
4.2.2.2	IL-6 und IL-6R unter Dauerbelastung vor dem Training	36
4.2.3	Basalwerte nach dem Training	38
4.2.3.1	Basalwerte NGF und BDNF nach dem Training	38
4.2.3.2	Basalwerte IL-6 und IL-6R nach dem Training	38
4.2.4	Belastungsbezogene Werte nach dem Training	38
4.2.4.1	NGF und BDNF unter Dauerbelastung nach dem Training	38
4.2.4.2	IL-6 und IL-6R unter Dauerbelastung nach dem Training	42
4.3	IFN-gamma, TNF-a und IL-10 nach dem Training	45
4.3.1	Basalwerte IFN-gamma, TNF-a und IL-10 nach dem Training	45
4.3.2	Belastungsbezogene Werte nach dem Training	46
5.	Diskussion	49
6.	Schlussfolgerungen	56
7.	Tabellen und Abbildungen	57
8.	Literaturverzeichnis	63
9.	Anhang: Verzeichnis der Tabellen / Verzeichnis der Abbildungen	74
10.	Danksagung	78
11.	Erklärung	79

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### **Abkürzung**

BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BMI	Body Mass Index
CAMBS	Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score
EDSS	Extended Disability Status Score
IL-6	Interleukin 6
IL-6R	Interleukin 6r
IL-10	Interleukin 10
MS	Multiple Sklerose
NGF	Nerve Growth Factor
PHA	Phytohämagglutinin
Th 1	T-Helferzellen Typ 1
Th 2	T-Helferzellen Typ 2
TNF	Tumornekrosefaktor





## 0. ZUSAMMENFASSUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Weltweit sind ca. 1,2 Millionen Menschen erkrankt. Die Ätiologie der Erkrankung konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. Eine familiäre Häufung ist seit langem bekannt, eine Verknüpfung mit Umweltfaktoren in der Kindheit wird vermutet.

Lange Zeit wurde über die Rolle von Stress bei der Auslösung der MS-Schübe diskutiert. In den letzten Jahren wurde klar, dass MS-Patienten von sportlichem Training im aeroben Bereich profitieren. Da ein Training auch Auswirkungen auf Immunparameter hat, war es ein Ziel dieser Studie zu klären, ob sich bei körperlicher Belastung die immunologische Antwort (IL-6, IL-6R, TNF- $\alpha$ , IL-10, IFN- $\gamma$ ) von Patienten mit MS im Gegensatz zu Gesunden unterscheidet und ob ein Fitnessstraining über einen Zeitraum von 8 Wochen diese Faktoren und ihre Funktionalität bei Patienten mit MS verändern kann.

Fünfzehn MS-Patienten absolvierten ein 8-wöchiges Training auf dem Fahrradergometer, dreizehn weitere Patienten waren Teil der MS-Kontrollgruppe. Zwanzig Probanden wurden für die gesunde Kontrollgruppe gewonnen.

Zur individuellen Anpassung der Schwere des Dauertests erfolgte ein ergometrischer Stufentest. Der 30-minütige Dauertest erfolgte bei 60% der  $VO_2$ max. Hierbei wurden unmittelbar vor und nach dem Test sowie 30 Minuten nach Beendigung des Testes Blutproben gewonnen. Die vollblutstimulierten Proben zeigten eine Induktion von IFN- $\gamma$  in allen Gruppen.

Neurotrophine wie NGF und BDNF scheinen eine wichtige Rolle bei der Plastizität und Reparatur im Gehirn zu spielen und werden durch Fitnessstraining im Gehirn induziert. Die Basalwerte von NGF waren bei MS-Patienten signifikant höher als bei Gesunden. Nach 30-minütigem Training wurde ein Anstieg von BDNF sowohl bei Gesunden als auch bei MS-Patienten beobachtet. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass moderates Training zur Induktion von Neurotrophinen genutzt werden kann, die möglicherweise eine regenerative Rolle im ZNS spielen.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 ALLGEMEINES

Die Multiple Sklerose ist die häufigste entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems in Nordeuropa und Nordamerika. Weltweit sind ca. 1,2 Millionen, in Europa ca. 350.000 Menschen erkrankt (Pozzilli et al., 2002). Nach einer Hochrechnung aus dem Jahre 2000 (Hein et al., 2000) rechnet man in Deutschland mit insgesamt 122.000 Erkrankten. Die Prävalenz in Deutschland beträgt ungefähr 149 pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz liegt mit steigender Tendenz bei 61 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (Haupts, 2001). Das typische Manifestationsalter der MS liegt zwischen dem 15. und dem 40. Lebensjahr, wobei Frauen doppelt so häufig wie Männer betroffen sind (Mitrovic et al., 1999).

Trotz jahrzehntelanger intensiver Forschung konnte die Ätiologie der Erkrankung bisher nicht vollständig geklärt werden, man geht jedoch von einer multifaktoriellen Erkrankung aus.

Eine familiäre Häufung der MS ist seit langem bekannt (Oksenberg et al., 2001).

Eine Verknüpfung von MS mit Umweltfaktoren der Kindheit in bestimmten geografischen Regionen wird vermutet. Migrationsstudien konnten zeigen, dass das Erkrankungsrisiko für MS bei Migration vor dem 15. Lebensjahr gleich dem des neuen Heimatlandes ist. Bei späterer Migration bleibt dagegen das Risiko des Ursprungslandes bestehen (Compston et al., 1997).

## 1.2 KLINIK UND VERLAUFSFORMEN DER MULTIPLER SKLEROSE

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS. Sie verläuft in der Mehrzahl der Fälle in Schüben.

Historisch beschrieb J. M. Charcot 1868 erstmals die Symptome Nystagmus, skandierendes Sprechen und Intentionstremor als Zeichen disseminierter Entmarkungsherde, heute als „Charcot-Trias“ bekannt.

Weitere typische klinische Merkmale der MS wie temporale Abblässung der Papillen im Augenhintergrund, Paraspastik und das Fehlen von Bauchhautreflexen sind als „Trias von Marburg“ bekannt.

Klinische Datenanalysen haben jedoch gezeigt, dass allein das disseminierte Symptombild und der Verlauf in Schüben und Remissionen als kennzeichnende Kriterien zu werten sind. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Entmarkungsherde findet sich eine klinisch sehr variable Symptomatik.

Zu Beginn der Erkrankung lassen sich häufig Gangstörungen, Paresen und Sensibilitätsdefizite an den unteren Extremitäten beobachten, weiterhin Störungen der Augenmotilität, Sehstörungen und Koordinationsstörungen. Miktions- und Defäkationsstörungen sowie Störungen in der Sexualfunktion treten im weiteren Krankheitsverlauf neben psychischen Veränderungen auf (Kesselring, 1997).

Um einen Schub bei der MS von physiologischen Schwankungen unterscheiden zu können, ist als Schub das Auftreten eines neuen oder das Wiederauftreten eines früher vorhandenen Krankheitssymptoms definiert, das mindestens 24 Stunden anhält.

Die Symptome dürfen dabei nicht durch hohe Temperaturen, Infekte, Begleiterkrankungen oder Erschöpfung durch körperliche bzw. seelische Belastung ausgelöst worden sein. Neue, länger als 24 Stunden anhaltende oder deutlich verstärkte alte Symptome die länger als 24 Stunden andauern und auf eine neue Läsion im ZNS oder auf eine Reaktivierung von Läsionen die sich früher schon einmal bemerkbar gemacht haben, zurückgeführt werden können, sind als Ausdruck eines Schubes zu werten (Poser et al., 1980). Seit dem letzten Schub müssen mindestens 4 Wochen vergangen sein (Poser et al., 1983). Hiermit wird der akute Schub von einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptome durch äußere Einflüsse abgegrenzt.

Diese Unterscheidung ist für die klinische Beurteilung von Bedeutung.

Die Verlaufsformen der MS werden nach einem Konsensus (Lublin et al. 1996) wie folgt unterschieden:

- Schubförmig remittierend (relapsing remitting – RR):  
Zeitlich klar abgrenzbarer Krankheitsschub mit kompletter oder inkompletter Remission; keine Krankheitsprogression im Schubintervall
- Sekundär chronisch-progredienter Verlauf (secondary progressive – SP):  
initial schubförmiger Verlauf mit Übergang in einen chronisch progredienten Verlauf; temporäre Verbesserungen oder superponierte Schübe können auftreten, es gibt aber kein progressionsfreies Intervall
- Primär chronisch-progredienter Verlauf (primary progressive – PP):  
chronisch progredienter Verlauf von Krankheitsbeginn an; kein Auftreten von Schüben; gelegentlich temporäre Verbesserungen oder Plateaus
- Schubförmig-progredienter Verlauf (relapsing progressive – RP):  
primär progrediente Verlaufsform in Kombination mit eindeutig abgrenzbaren Schüben

Bei ca. 80% der Patienten verläuft die MS schubförmig-remittierend. Der schubförmig-remittierende Verlauf geht bei den meisten Patienten nach Jahren in den sekundär chronisch-progredienten Verlauf über. 50% der Patienten, bei denen die MS zuerst schubförmig verlief, zeigen nach ca. 10 Jahren einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf. Hierbei können noch Schübe auftreten, allerdings ist das chronische Fortschreiten der Symptome charakteristisch (Poser et al., 1983). Bei ca. 10% der Patienten verläuft die MS von Anfang an chronisch progredient, dies ist vor allem bei Patienten mit einem höheren Manifestationsalter der Erkrankung beobachtet worden.

Der krankheitsspezifische Grad der Behinderung wird mit der EDSS-Skala nach Kurtzke (1983) beurteilt. Sie reicht von 0 (= normaler neurologischer Untersuchungsbefund) bis 10 (= Tod durch MS).

Bei dieser nichtlinearen Skala sind Patienten mit EDSS-Werten bis 4 uneingeschränkt gehfähig (s. Kapitel 3.3.).

### 1.3 SYMPTOME DER MULTIPLLEN SKLEROSE

Neben den von Charcot beschriebenen Symptomen der MS wie Nystagmus, der skandierenden Sprache und dem Intentionstremor, welche vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auftreten, sind vor allem spastische Paresen, Sensibilitäts- und Blasenstörungen sowie in einem Drittel der Fälle eine Optikusneuritis als Frühsymptom zu nennen. Weitere häufige Symptome sind die so genannte Fatigue und das Uhthoff-Phänomen.

#### *Fatigue:*

76% bis 92% der Patienten mit MS leiden häufig unter Müdigkeit, die sie in täglichen Aktivitäten deutlich einschränkt (Krupp et. al., 1997). Dies kann dazu führen, dass es nicht möglich ist, längere Zeit die gleichen oder ähnliche leichte motorische und geistige Funktionen auszuüben, ohne dabei zu ermüden. Sie wird als ein überwältigendes Gefühl von Energielosigkeit, Müdigkeit oder Erschöpfung erlebt, welches vor Beginn der Erkrankung nicht bestand und über das bis zu 90% der Patienten berichten (Krupp et al., 1988, 2002).

Dieses Symptom erfordert eine besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf körperliche Trainingsmaßnahmen, da es Motivation und Durchführung beeinflusst.

Fatigue ist sogar in Erholungsphasen oder Ruhepausen spürbar. Patienten mit Fatigue haben das Gefühl, dass überproportional hohe Anstrengungen erforderlich sind, um bestimmte Handlungen auszuführen (Krupp et al., 1996).

#### *Uhthoff-Phänomen:*

Eine weitere Besonderheit bei Patienten mit MS ist das Uhthoff-Phänomen. Eine Erhöhung der Körpertemperatur durch äußere (z.B. Umgebungstemperatur) oder innere Ursachen (z.B. körperliche Aktivität) führt hierbei zu einer Leitungsverschlechterung der entmarkten Nervenfasern (Davis et al., 1973; Namerow 1971).

Aufgrund der damit verbundenen möglichen Verschlechterung bereits bestehender neurologischer Symptome wurde MS-Patienten in der Vergangenheit oft geraten, körperliche Aktivitäten zu vermeiden.

Viele Patienten befolgen diesen Rat, obwohl diese temperaturabhängigen Symptome keine erhöhte Krankheitsaktivität widerspiegeln und die subjektiven Symptome reversibel sind.

Die Fatigue und das Uhthoff Phänomen sind somit für viele Patienten ausschlaggebend, um körperliche Aktivitäten zu reduzieren oder ganz zu meiden.

#### **1.4 PATHOGENESE UND IMMUNPATHOLOGIE DER MULTIPLER SKLEROSE**

Eine wichtige Rolle für die Reizleitung im ZNS haben die Oligodendrozyten, die Myelinscheiden um Axone bilden und somit als eine Art Isolator dienen.

Das Hauptmerkmal der Pathophysiologie der MS sind Läsionen der weißen Substanz des ZNS. Diese Entmarkungsherde werden auch Plaques genannt. Bei einem akuten Schub lassen sich histologisch in der weißen Substanz verstreut liegende perivaskuläre entzündliche Infiltrate nachweisen. Diese Infiltrate bestehen hauptsächlich aus antigenspezifischen autoreaktiven T-Zellen und Makrophagen (Martino et al., 1998). Eine Schädigung der Myelinscheiden kommt durch wiederholte Episoden von akuten Entzündungsreaktionen im ZNS zustande. Sie führt damit zur Störung der neuronalen Erregungsleitung. Bei der chronisch verlaufenden MS findet in den inaktiven Herden kein aktiver Myelinabbau statt, vielmehr kommt es zu einer reaktiven fibrillären Gliose der Astrogliazellen (Lassmann, 1997). Diese Verhärtung gab der Krankheit den Namen Multiple Sklerose. In diesen chronisch inaktiven Läsionen ist die Zahl der Oligodendrozyten deutlich reduziert oder sie fehlen komplett.

Man unterscheidet zwischen aktiven und inaktiven Entzündungsherden. Zur Kennzeichnung der aktiven Entzündungsherde werden vor allem drei Kriterien herangezogen:

- eine erhöhte Zelldichte
- eine unscharfe Begrenzung der Plaques von der Umgebung und
- die Präsenz von Abbauprodukten (Neutralfett) in den Makrophagen.

Die Entmarkungsherde treten vor allem an bestimmten Prädilektionsstellen auf. Bevorzugt betroffen sind periventrikuläre Herde im Hirnstamm, im Kleinhirn, im Rückenmark sowie am Nervus und Tractus opticus. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Entmarkungsmuster der Plaques bei verschiedenen MS-Patienten sehr heterogen ist (Lucchinetti et al., 2000).

Die im Rückenmark auftretenden Plaques finden sich meist in den hinteren Arealen der weißen Substanz. Es konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Lymphozyten in diesen Plaques T-Lymphozyten (Th1) sind.

Eine Rolle bei der Demyelinisierung der Nervenfasern des ZNS spielen Makrophagen. Sie zerstören die Myelinscheiden, wenn sie durch inflammatorische T-Helferzellen (Th1) aktiviert wurden (Voskuhl et al., 1993; Miller et al., 1995).

Bei aktiven MS-Läsionen spielt neben der Entmarkung vor allem die axonale Schädigung eine wichtige Rolle. Die genauen Mechanismen hierfür sind noch weitgehend unbekannt. In einer Studie von Bitsch et al. (2000) konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Axonschädigung und der Anzahl von Makrophagen und CD8-positiven T-Lymphozyten in den Läsionen gezeigt werden.

Für das Konzept der Immunpathogenese der MS ist das Modell der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (EAE) von Bedeutung. Sie wird durch Immunisierung von Versuchstieren (z.B. Ratten) mit homogenisiertem ZNS-Material oder Komponenten davon (z.B. myelinbasiertes Protein – MBP) oder durch Übertragung aktivierter enzephalitogener T-Zellen erzeugt. Die EAE ähnelt der MS (Lassmann et al., 1997; Wekerle et al., 1994).

Aufgrund dieser Studien wird eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen

- den proinflammatorischen T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1) mit Produktion von Zytokinen wie Interleukin 2 (IL-2), Interferon gamma (IFN-gamma) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- a) und
- den antiinflammatorischen Lymphozyten vom Typ 2 (Th2) mit Produktion der Zytokine IL-4, IL-6 und IL-10

zugunsten der Th1-Zellen auch bei der Pathogenese der MS vermutet (Van Boxel-Dezaire et al., 1999). IL-6 wirkt dabei entzündungsmodulierend. Eine Gabe von autoreaktiven T-Lymphozyten die die o.g. antiinflammatorischen Zytokine

produzieren kann im Tiermodell vor einer Induktion der EAE schützen (Ramirez & Mason, 2000).

Es ist bekannt, dass der IL-6 - Serumspiegel von MS-Patienten deutlich höher ausfällt als bei Gesunden (Stelmasiak et al., 2001).

Im Verlauf der letzten Jahre zeigte sich, dass die Pathogenese der MS deutlich heterogener und komplexer ist, als früher angenommen wurde (Laman et al., 1998; Lucchinetti et al., 2000). So gibt es vermutlich sowohl primär antikörpervermittelte als auch primär degenerative Formen der MS (sogenannte primäre Oligodendrozytendegeneration). Diese Typen sind klinisch und mittels Zusatzdiagnostik (Serum-, Liquorparameter, MRT) bislang nicht zu differenzieren.

### ***Zytokine und Wachstumsfaktoren***

*Zytokine* sind biologisch aktive Hormone, meistens Glykoproteine, die auf Zellen mit entsprechenden Rezeptoren verschiedene biologische Effekte erzielen. (Abbas et al., 1993). Alle Zytokine sind zellregulatorische Eiweiße mit einem Molekulargewicht von unter 60 000 Dalton (meist unter 20 000 Dalton).

Der Begriff *Interleukine* wird für Zytokine verwendet, die hauptsächlich Zellinteraktionen beeinflussen.

Je nach Ursprung des Zytokins werden auch andere Begriffe verwendet:

- Monokine sind Interleukine, die von Makrophagen / Monozyten gebildet werden
- Lymphokine sind Interleukine, die von Lymphozyten gebildet werden (Peter et al. 1996).

Die *Interleukine* werden lokal produziert und haben nur sehr kurze Halbwertszeiten von Sekunden bis Minuten. Sie sind bereits in pikomolaren Konzentrationen wirksam. Sie wirken parakrin (d.h. in der Nähe ihres Produktionsortes) und oft autokrin (d.h. sie wirken auf die produzierende Zelle selbst).

Die Zytokine interagieren mit hochspezifischen Zellrezeptoren und induzieren zellspezifische oder allgemeine Effekte (Freisetzung von Mediatoren, Expression



von Differenzierungsmolekülen, Regulation der Expression bestimmter Zelloberflächenmoleküle).

Zytokine haben meistens pleiotrope Wirkung, das heißt sie haben mehrere gleiche oder unterschiedliche Wirkungen auf eine oder mehrere Zellarten. Bezüglich ihrer Funktion können Zytokine vereinfacht wie folgt zusammengefasst werden:

Zytokine	Wirkung	In dieser Studie verwendet
IL-1, IL-8, <b>TNF-a</b>	Entzündungsfördernd	<b>TNF-a</b>
<b>IL-10</b> , IL-13	Entzündungshemmend	<b>IL-10</b>
G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-5, IL-7	Hämatopoese fördernd	
IL-2, IL-4, <b>IL-6</b> , <b>IL-10</b> , IL-12, IL-13, IL-15, <b>IFN-gamma</b> , TGF- $\beta$	Immunregulatorisch	<b>IL-6</b> , <b>IL-10</b> , <b>IFN-gamma</b>
IFN-alpha, IFN- $\beta$ , IFN- ? (Viren), <b>TNF-a</b> (Bakterien)	Antiinfektiös	<b>TNF-a</b>
<b>IFN-gamma</b> , <b>TNF-a</b> , TGF- $\beta$	Anti-proliferativ	<b>IFN-gamma</b> , <b>TNF-a</b>

Tab. 1: Zytokinwirkungen nach KAYSER et al. 1998

Die markierten Zytokine wurden in der vorliegenden Studie untersucht.

## 1.5 MULTIPLE SKLEROSE UND SPORT

Studien zu der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (EAE) haben gezeigt, dass akute sportliche Betätigung während der Anfangsphase der Erkrankung keinen wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat (Le Page et al., 1996).

Theoharides et al. (2007) wies nach, dass akuter Stress die Blut-Hirn-Schranken-Durchlässigkeit erhöht und die Zeit bis zum Auftreten der EAE verkürzen kann.

Weiterhin zeigten Tierversuche, dass körperliches Training das neuronale Überleben, die Hirnvaskularisierung, die Neurogenese sowie das Lernen und den Erhalt kognitiver Funktionen fördert (Mattson, 2000).

Die Produktion neurotropher Faktoren (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) im Hippokampus und anderen ZNS-Regionen kann bei Ratten durch ausgeprägte körperliche Aktivität induziert werden (Übersicht bei Cotman & Berchtold, 2002). Akuter Stress induziert vorübergehend Plasmaanstiege des Nerve Growth Factors (NGF) bei Tieren und Menschen (Alleva et al., 2001).

Zu erhöhten basalen NGF-Serumspiegeln kann auch die chronisch-psychische Belastung wie zum Beispiel durch die Pflege von Angehörigen bei den Pflegenden führen (Hadjiconstantinou et al., 2001). Die Effekte akuter körperlicher Belastung auf die NGF Freisetzung beim Menschen sind bisher nicht untersucht worden. Seit kurzem wird über den möglichen neuroprotektiven Effekt von Entzündungsreaktionen im ZNS bei MS diskutiert, der möglicherweise auch durch Nervenwachstumsfaktoren vermittelt ist (Hohlfeld et al., 2000 / 2006).

Der natürliche Krankheitsverlauf und das krankheitsbedingte Verhalten bei MS führen zu einem zunehmenden Verlust körperlicher Leistungsfähigkeit. Unterschiedliche Studien konnten bei Patienten mit MS jedoch eine Steigerung der körperlichen Fitness sowie eine Verminderung depressiver Verstimmungen durch ein Fitnesstraining nachweisen (Petajan et al., 1996; Svensson et al., 1994; Mostert & Kesselring, 2002).

Petajan und Mitarbeiter untersuchten 1996 in einer kontrolliert-randomisierten Studie ein multimodales bewegungstherapeutisches Programm bei Patienten mit MS (n=54). Nach diesen Ergebnissen ist für Patienten mit leichter bis mittlerer Behinderung (EDSS<6,0) ein sportmedizinisches Bewegungsprogramm durchführbar. Dennoch wurde dies bisher nicht in den Praxisalltag integriert.

Bei MS-Patienten, die ein moderates körperliches Training absolvierten, wurden keine Symptomverschlechterungen gefunden und die körperliche Fitness gesteigert. (Bjarnadottir et al., 2007; Rietberg et al., 2005).

Die Mechanismen der Wirkungen der objektiven und subjektiven Verbesserung der Leistungsfähigkeit durch ein solches Bewegungsprogramm sind größtenteils noch unklar.

## **1.6 SPORT UND ZYTOKINE**

Akute körperliche Belastung hat Effekte sowohl auf endokrine als auch auf immunologische Parameter. Diese sind abhängig von der Intensität und Dauer der Belastung (Pedersen & Hoffmann-Goetz, 2000). Akute körperliche Belastung verändert teilweise die Serumspiegel von Zytokinen (Rhind et al., 1995).

Im Hinblick darauf kann die immunologische Reaktion auf körperliche Akutbelastungen als Stresswirkungsmodell auf das Immunsystem aufgefaßt werden (Baum & Liesen, 1997). So steigen die Plasmakonzentrationen von Katecholaminen und Cortisol während körperlicher Belastung deutlich an, sinken aber schon nach 60 Minuten auf Baseline-Niveau (Goebel et al., 2000).

Die Immunreaktionen nach intensiver körperlicher Belastung ähneln denen bei Entzündungsprozessen, wie z.B. Mobilisation und Aktivierung von Leukozyten, Anstieg der proinflammatorischen Zytokine, zelluläre Infiltration und Gewebsschädigung (Brenner et al., 1999). Im Gegensatz dazu wurde beschrieben, dass entzündungsbezogene Symptome wie Vasodilatation, Leukozytenaggregation und organische Dysfunktionen nicht auftreten (Pedersen et al., 1998).

In den meisten Studien kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Interleukin-6-Konzentration (IL-6) im Blut (Northoff et al., 1994). Die Plasmaspiegel von IL-6 steigen schon nach 30 - minütigem Laufen an (Ostrowski et al., 1998b). Goebel et al. (2000) konnten schon nach einer Fahrradergometerbelastung von 15 bis 18 Minuten eine signifikante Erhöhung des IL-6 im Serum darstellen. Beim Tumor-Nekrose-Faktor-a (TNF-a) reicht hingegen eine Fahrradergometerbelastung von 18 Minuten nicht aus, um eine signifikante Veränderung zu erreichen. Es zeichnete sich lediglich ein Trend zur Erhöhung ab (Goebel et al., 2000).

Bei Gesunden werden durch massive körperliche Belastung die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  stimuliert. Weiterhin wird ein dramatischer Anstieg des inflammatorisch reagierenden IL-6 durch die Induktion von Zytokinen und Zytokinrezeptoren induziert (Ostrowski et al., 1999; Northoff et al., 1998).

Aufgrund der immunologischen Effekte körperlicher Aktivierung wurden im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis möglicherweise protektive Effekte der belastungsinduzierten antiinflammatorischen Veränderungen diskutiert (Shepard & Shek, 1997).

Hoffmann-Goetz & Pedersen (1994) beschrieben, dass beim Menschen durch physischen Stress ein endokrines und immunologisches Muster induziert wird, ohne dass wesentliche individuelle Unterschiede bestehen. Bisherige Untersuchungen bei psychischem Stress ergeben widersprüchliche Erkenntnisse.

Da akuter Stress in Form von akuter körperlicher Belastung besser zu standardisieren und somit zu reproduzieren ist als psychischer Stress (Hoffmann-Goetz und Pedersen, 1994), untersuchen wir in dieser Studie die endokrinen und immunologischen Veränderungen durch physischen Stress bei MS-Patienten.

## 2. FRAGESTELLUNGEN DER STUDIE

Bislang wurden nach Fitnesstraining bei MS-Patienten nur verbesserte Fitness und subjektive Parameter untersucht. Über endokrinologische und immunologische Effekte von körperlicher Belastung bei MS-Patienten ist bisher wenig bekannt.

Ziel der Studie war es daher zu klären:

1. ob sich bei körperlicher Belastung die endokrine Antwort (Cortisol, Katecholamine, Prolaktin) und die immunologische Antwort (IL-6, IL-6R, TNF-a, IL-10, IFN-gamma) von Patienten mit MS im Gegensatz zu Gesunden unterscheidet und
2. ob ein Fitnesstraining über einen Zeitraum von 8 Wochen diese Faktoren und ihre Funktionalität bei Patienten mit Multipler Sklerose verändern kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich die immunologischen Faktoren Interleukin-6, Interleukin-6R, Interleukin-10, TNF-a und IFN-gamma sowie NGF und BDNF untersucht.

Stellvertretend für die Th1-Antwort untersuchten wir die Zytokine IFN-gamma und TNF-a und für die Th2-Antwort IL-10.

Die endokrinen Parameter werden in einer weiteren Dissertation behandelt (Mladek, 2006).

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

Untersucht wurden eine Gruppe von MS-Patienten mit bzw. ohne körperliches Training und eine gesunde Kontrollgruppe.

#### **3.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE UNTERSUCHUNGSGRUPPE**

Die MS-Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

1. Keine Steroidtherapie in den letzten 4 Wochen
2. Grad der Behinderung mit EDSS-Werten  $< 5,0$
3. Keine immunsuppressive Therapie mit Mitoxantron in den letzten 4 Wochen
4. Kein Interferon oder IVIG am Tag vor der Untersuchung
5. Den Versuchsablauf und dessen Erfordernisse und Risiken verstehen
6. Die Patienten mussten in der Lage sein, Standfahrrad zu fahren.

Unser Ziel war es, zwei Gruppen mit je 10 bis 15 Patienten im randomisierten Wartekontrolldesign ( $n = 20 - 30$ ) und eine gesunde Kontrollgruppe (alters- und geschlechtsparallelisiert) zur Baseline-Untersuchung ( $n = 15 - 20$ ) zu rekrutieren.

Als Ausschlusskriterien galten:

1. Minderjährigkeit,
2. Schwangerschaft,
3. eine unsichere Diagnose,
4. größere neuropsychologische Defizite oder psychiatrische Auffälligkeiten,
5. andere schwere Begleiterkrankungen.

Bei Vorliegen einer MS galten als Ausschlusskriterien zusätzlich:

6. ein aktueller Schub,
7. anamnestisch gesicherte deutliche Symptomverstärkung oder Schubauslösung durch körperliche Belastung.

### 3.2 PROBANDEN

Für die Studie konnten wir 50 Patienten nach eingehender neurologischer Untersuchung rekrutieren. Der größte Teil der Patienten entstammt der MS-Sprechstunde des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf, einen anderen Teil konnten wir durch einen Hinweis in der Hamburger Beilage der Zeitschrift der Deutschen Multiple-Sklerose-Gesellschaft (DMSG) gewinnen.

19 Patienten der rekrutierten Gruppe konnten sich aus verschiedenen Gründen nicht an der Studie beteiligen.

31 Patienten nahmen an der Studie ohne Einschränkungen teil. Nach Beginn der Untersuchungsreihe fielen weitere 3 Patienten aus der Studie heraus, da sie eine deutliche Symptomverstärkung unter Ergometerbelastung gemäß den Ausschlusskriterien boten.

Zum Vergleich der Daten hinsichtlich Leistungsfähigkeit und immunologischer Parameter wurde eine Kontrollgruppe gewonnen. Diese bestand aus gesunden Personen der normalen Bevölkerung. Die Auswahl dieser gesunden Probanden erfolgte orientierend am Matched-pairs-Verfahren, um eine Vergleichbarkeit der Ausgangsparameter zum MS-Kollektiv zu gewährleisten. Die Vergleichbarkeit zwischen der MS-Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe kann anhand des Alters, des Geschlechtes und der körperlichen Voraussetzungen Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass Index (BMI) betrachtet werden.

Um statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festzustellen, wurden diese nach der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA bezüglich Alter, Größe, Gewicht und BMI untersucht (Signifikanz jeweils angegeben). Geschlechtsunterschiede wurden mit Hilfe der Pearson-Chi-Quadrat Testung untersucht.

#### *Daten des Patientenkollektives der Akutbelastung*

Die Prüfung des Vergleichs der zwischen Patienten und Kontrollgruppe nach Alter, Geschlecht, Körperhöhe und –gewicht sowie BMI zeigt Tabelle 2.

MS-Patienten (n=28) und Gesunde (n=20) unterschieden sich nicht signifikant im Alter voneinander ( $p=0,98$ ). Bei den körperlichen Voraussetzungen der Patienten unterschieden sich die beiden Gruppen in der Körperhöhe ( $p=0,69$ ) ebenfalls nicht

signifikant voneinander. Beim BMI sind ( $p=0,40$ ) gleichfalls keine signifikanten Unterschiede zu erkennen (Tabelle 2).

Auch beim Vergleich der beiden Gruppen (MS/Gesunde) nach dem Geschlecht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den körperlichen Voraussetzungen zwischen MS-Patienten und Kontrollgruppe (Tabelle 2).

Der EDSS-Wert der MS-Patientengruppe betrug im Durchschnitt 2,27 und der Median 2,0; das Minimum lag bei 0, das Maximum bei 4,5.

Die mittlere Erkrankungsdauer der MS-Patienten lag bei 9,93 Jahren  $\pm$  7,86 Jahre (SD).

			<b>Alter in Jahren</b>	<b>Höhe in cm</b>	<b>Gewicht in kg</b>	<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>
<b>MS- Patienten</b>	weiblich (n=19)	Mittelwert	40,03	169,55	64,59	22,54
		$\pm$ SD	9,42	6,11	8,73	3,51
	männlich (n=9)	Mittelwert	40,53	179,83	77,22	23,79
		$\pm$ SD	10,61	6,91	12,23	2,89
	gesamt (n=28)	Mittelwert	40,19	172,86	68,65	22,94
		$\pm$ SD	9,62	7,93	11,46	3,32
<b>gesunde Kontroll- gruppe</b>	weiblich (n=14)	Mittelwert	39,71	167,86	67,21	23,74
		$\pm$ SD	8,73	5,86	10,39	2,48
	männlich (n=6)	Mittelwert	41,57	180,17	76,58	23,66
		$\pm$ SD	10,77	3,60	7,30	2,90
	gesamt (n=20)	Mittelwert	40,27	171,55	70,02	23,72
		$\pm$ SD	9,13	7,77	10,36	2,54

Tab. 2: Probandencharakteristik zum Zeitpunkt der Akutbelastung: Alter, Körperhöhe, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) - Mittelwert und Standardabweichung (SD)

Weil es ein weiteres Ziel der Studie war, den Einfluss eines Fitnessstrainings auf immunologische und endokrinologische Parameter herauszufinden, wurde die MS-Gruppe in 2 Gruppen geteilt.

- Die Trainingsgruppe mit einem 8-wöchigen Fitnessstraining
- Die Wartegruppe, die zunächst nicht am Fitnessstraining teilnahm. Sie bekam nach Abschluss der Studie die Möglichkeit, ebenfalls ein Training durchzuführen.



Die Zuweisung zu den beiden Gruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip, wobei die kurzfristige Verfügbarkeit zur Teilnahme am Training berücksichtigt werden musste.

#### *Charakterisierung des Patientenkollektives der Trainings-/Wartegruppe*

Die Untersuchung der Vergleichbarkeit der körperlichen Voraussetzungen der beiden Gruppen zeigte folgende Ergebnisse.

Trainingsgruppe (n=15) und Wartegruppe (n=13) unterscheiden sich anhand des Altersunterschiedes nicht signifikant voneinander ( $p=0,73$ ) (Tabelle 2). Bei den körperlichen Voraussetzungen der Patienten unterschieden sich die beiden Gruppen in der Körpergröße ( $p=0,53$ ) und dem Körpergewicht ( $p=0,32$ ) ebenfalls nicht signifikant voneinander. Beim BMI waren ( $p=0,42$ ) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu erkennen (Tabelle 3).

Auch hinsichtlich des Geschlechts ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3).

			<b>Alter in Jahren</b>	<b>Höhe in cm</b>	<b>Gewicht in kg</b>	<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>
<b>MS trainiert</b>	weiblich (n=11)	Mittelwert	40,05	168,77	62,93	22,13
		± SD	9,20	4,92	7,86	2,90
	männlich (n=4)	Mittelwert	38,32	180,75	76,75	23,36
		± SD	7,95	9,74	12,84	2,18
	gesamt (n=15)	Mittelwert	39,59	171,97	66,61	22,46
		± SD	8,64	8,23	10,93	2,71
<b>MS wartet</b>	weiblich (n=8)	Mittelwert	40,01	170,63	66,87	23,10
		± SD	10,36	7,69	9,86	4,36
	männlich (n=5)	Mittelwert	42,30	179,10	77,60	24,13
		± SD	13,01	4,77	13,24	6,59
	gesamt (n=13)	Mittelwert	40,89	173,88	71,00	23,50
		± SD	10,97	7,78	12,03	3,96

Tab. 3: Probandencharakteristik zum Zeitpunkt des Trainings:  
Alter, Körperhöhe, Körpergewicht, BodyMassIndex (BMI) jeweils Mittelwert und Standardabweichung (SD)

Die Trainingsgruppe hatte einen EDSS-Mittelwert von 2,03; die Wartegruppe hatte einen EDSS-Mittelwert von 2,54. Die geringen Unterschiede der Schweregrade der Erkrankungen aufgrund der EDSS-Mittelwerte waren statistisch nicht signifikant.

### **3.3 KLINISCHE PARAMETER**

Alle Patienten wurden vor Beginn der Studie mindestens einmal in der MS-Sprechstunde des UKE neurologisch auf ihre Eignung für die Studie untersucht. Dabei wurde nach der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (Kurtzke, 1983) ihr EDSS-Wert ermittelt.

Desweiteren wurde nach dem Cambridge Multiple Sclerosis Basis Score (CAMBS; Mumford und Compston 1993) der Krankheitsgrad erfasst für

- Behinderung (disability) (0 - 5 = voll unabhängig – total abhängig),
- Schubverhalten (relapse) (0-5 = stabil – Schub mit Krankenhauseinweisung),
- Progression (progression) (0-5 = stabil – starke Progression) und
- Auswirkung der Behinderung im Alltag (handicap) (0-5 = kein Effekt auf das Alltagsleben – starke Behinderung im Alltag).

### **3.4 BELASTUNGSTESTS UND TRAINING**

Um den individuellen Fitnessgrad der Patienten zu bestimmen, absolvierten diese zuerst einen Stufentest auf dem Fahrradergometer. Dieser war notwendig, um bei dem eine Woche später stattfindenden Dauertest eine äquivalente individuelle körperliche Belastung, und damit einen ähnlichen körperlichen Stress zu erzielen.

Es wurden sportmedizinische Einstufungsuntersuchungen zu Beginn der Studie durchgeführt. Sie begannen jeweils mit einem Aufklärungsgespräch über den Inhalt und den Ablauf der einzelnen Studienabschnitte.

Außerdem erhoben wir die Anamnese hinsichtlich gesundheitlicher Besonderheiten, Medikamenteneinnahme sowie einiger Lebensgewohnheiten im Hinblick auf Aktivitäten im Alltag. Die sportliche Freizeitaktivität der einzelnen Patienten wurde nach Art und Häufigkeit hinterfragt. Dabei sind keine Informationen ermittelt worden, die sich auf die körperliche Leistungsfähigkeit auswirken könnten.

Alle Patienten unterschrieben nach der Aufklärung eine Einwilligung zur Mitwirkung in dieser Studie.

### **3.4.1 STUFENTEST**

Die Leistungsdiagnostik auf dem Fahrradergometer (Excalibur Sport incl. Workload programmer Vers. 1.52., 1991, Lode, NE-Groningen) begann mit einem 12-Kanal-Ruhe-EKG (Cardiax Vers. 3.01, 1991-2000, IMED Co. Ltd., 1119 Budapest, Ungarn) und einer Blutdruckmessung im Liegen und im Sitzen. Das Ruhe-EKG wurde von Ärzten des Instituts für Sport- und Bewegungsmedizin hinsichtlich kardialer Auffälligkeiten bewertet. Diese Ärzte entschieden über den Beginn der Belastungsuntersuchung.

Die Spirometrie wurde mit dem Gerät „Meta-Max“ (Spirometer Meta Max mit Meta Soft Vers. 1.5.1. und Ergometersteuerung Vers. 1.2.0, 1998-2000, Cortex Biophysik GmbH, 04229 Leipzig) durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Atemmaske, durch die sie während der Belastung atmeten.

Nachdem mittels Kapillar-Blut aus dem Ohrläppchen ein Ruhe-Laktat-Wert abgenommen wurde, begann die Belastungsphase:

- Die Anfangsbelastung lag für alle Probanden bei 25 Watt.
- Die Steigerung betrug nach jeder Minute 12,5 Watt.

Das primär für Leistungssportler verwendete Belastungsprogramm „STEP 17“ des Fahrradergometers wurde so modifiziert, dass die Belastungserhöhung von ursprünglich 50 Watt pro 3 Minuten auf 25 Watt herabgesetzt wurde.

Die Patienten wurden unter Überwachung der Vitalparameter (EKG, Herzfrequenz, Blutdruck) und unter genauer Beobachtung sonstiger gesundheitlicher Probleme zur Ausbelastung animiert. An die Maximalbelastung schloss sich eine definierte Erholungsphase von 5 Minuten an.

Während der Belastung und der anschließenden Erholungsphase wurde kontinuierlich ein 12-Kanal EKG abgeleitet und über die Atemmaske wurden die Kohlendioxid und Sauerstoffkonzentrationen der Ein- und Ausatemluft durch das Gerät „Meta-Max“ bestimmt.

Die Spirometrie war notwendig, um bei Ausbelastung die relative maximale Sauerstoffaufnahmekapazität (rel.  $\text{VO}_2$  max.) zu ermitteln. Die relative  $\text{VO}_2$  max. beschreibt die mit dem Spirometer gemessene Gesamtaufnahme von Sauerstoff pro kg Körpergewicht.

Kurz vor jeder zweiten Leistungserhöhung wurde alle 2 Minuten erneut der Laktat-Wert im Kapillar-Blut des Ohrläppchens bestimmt (Eppendorf EBIOplus No. 6668 00338, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, 22331 Hamburg) und der Blutdruck manuell gemessen.

In der Erholungsphase maßen wir den Blutdruck im Abstand von einer Minute. Während der Belastungsphase wurden die Patienten mit Hilfe der Borg-Skala (Borg, 1974), (Abb. 20) aufgefordert, ihr subjektives Empfinden über die momentane Anstrengung zu beurteilen (von 6 = sehr sehr leicht bis 19 = sehr sehr anstrengend).

Gründe für den vorzeitigen Abbruch bei diesem Leistungstest nach dem Stufentest-Modell waren sowohl pathologische Veränderungen der Vitalparameter als auch Verschlechterungen der MS-spezifischen Symptome (z.B. zunehmende Sehstörung, Parästhesien). Bei Belastungsabbruch wurden die Patienten nach dem für sie limitierenden Faktor befragt.

Als Ausbelastungskriterium wurde neben respiratorischem Quotienten und Laktatanstieg hauptsächlich die Plateaubildung der  $\text{VO}_2$  max. benutzt.

### **3.4.2 DAUERTEST**

Mit Hilfe der relativen  $\text{VO}_2$  max., die aus dem Stufentest bekannt war, wurde die individuelle Dauerleistung als Zielgröße des Tests ermittelt. Wir wählten hierfür die Wattleistung, die im Stufentest bei 60% der relativen  $\text{VO}_2$  max. erreicht worden war. Mit dieser Dauerbelastung wurde eine körperliche Stresssituation geschaffen, die sich insbesondere bei immunologischen und endokrinologischen Parametern auswirken sollte.

Alle Dauertests fanden in der Zeit von 14 bis 17 Uhr statt, um die circadiane Rhythmik der zu untersuchenden Blutparameter als Einflussgrößen weitgehend konstant zu halten.

Der Dauertest wurde jeweils über ein halbe Stunde durchgeführt, wobei die ersten 5 Minuten als Warm-up genutzt wurden. In dieser Zeit war es den Patienten möglich, die Leistung in eigenem Ermessen bis auf die für die Dauerbelastung vorgegebene Leistung zu steigern. Während der Dauerbelastung musste diese Leistung dann möglichst konstant erbracht werden. Länger andauernde Leistungsabfälle oder ein Abbruch der Belastung bei einer Gesamt-Belastungsdauer unter 25 Minuten wurden nicht toleriert und führten zum Ausschluss aus der Studie.

Die Herzfrequenz der Patienten wurden während des Tests mit Hilfe eines Funk-Brustgurtes (Accurex Plus, Polar Electro GmbH, 64572 Büttelborn) und eines entsprechenden Empfängers im Fahrradergometer (Rehavit 2500, Ergometer Dietz GmbH, 33330 Gütersloh) überwacht.

Am Anfang und am Ende der Belastung wurde jeweils der Laktat-Wert im Kapillarblut bestimmt, um die metabolische Reaktion des Organismus auf die Belastung zu überprüfen.

Während des Dauertestes fanden jeweils drei Blutentnahmen statt, für die jeweils eine Venenpunktion im Arm erfolgte:

- vor der Belastung,
- direkt nach Beendigung der Belastung und
- eine halbe Stunde nach Beendigung der Belastung.

Hierbei wurden jeweils 27 ml Blut mit einem Vacutainer-System (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, U.S.A.) gewonnen. Um eine mögliche Zytokininduktion zu vermeiden (Seiler et al., 1994), wurde auf die Anlage einer Venenverweilkanüle verzichtet.

In der Pause zwischen den beiden letzten Blutabnahmen wurden den Patienten sechs Fragebögen vorgelegt, die die psychische Komponente erfassen sollten. Diese Fragebögen wurden von den Patienten unter standardisierten Bedingungen im Sitzen ausgefüllt. Dies ist das Thema einer weiteren Dissertation (Bartsch, 2005).

### **3.4.3 TRAINING**

Nach dem Dauertest begannen die Probanden der Trainingsgruppe maximal eine Woche später mit dem achtwöchigen Training. Die Patienten der Wartegruppe absolvierten ohne Training nach ca. 8 Wochen erneut einen Stufentest und einen Dauertest.

Das Training fand auf Fahrradergometern (Rehavit 2500, Ergometer Dietz GmbH, 33330 Gütersloh) statt und wurde durch Diplomanden des Fachbereichs Sportwissenschaft der Uni Hamburg betreut.

Die Teilnehmer der Trainingsgruppe nahmen jeweils zwei Mal wöchentlich einen Trainingstermin von 30 Minuten wahr.

Beim Training handelte es sich um ein Intervalltraining, basierend auf der maximalen Leistung, die die Teilnehmer während des ersten Stufentestes erreicht hatten.

Nach der Hälfte der gesamten Trainingszeit, d.h. nach vier Wochen bzw. nach dem achten Trainingstermin, wurde die zu erreichende Trainingsleistung gegenüber der ersten Hälfte des Trainingsprogramms bei den 50% bzw. 75% Intervallen jeweils um 5 Watt gesteigert.

Das Intervall-Training lief wie folgt ab (Tabelle 4):

1. – 8. Trainingstermin	Wattleistung entsprechend			
	25% VO <sub>2</sub> max.	50% VO <sub>2</sub> max.	75% VO <sub>2</sub> max.	25% VO <sub>2</sub> max.
Warm-up	5 min			
1. Zyklus		1 min	2 min	2 min
2. Zyklus		1 min	2 min	2 min
3. Zyklus		1 min	2 min	2 min
4. Zyklus		1 min	2 min	2 min
5. Zyklus		1 min	2 min	2 min
6. Zyklus		1 min	2 min	
Cool-down	5 min			
9.-16. Trainingstermin	Wattleistung entsprechend			
	25% VO <sub>2</sub> max.	50% VO <sub>2</sub> max. +5 Watt	75% VO <sub>2</sub> max. +5 Watt	25% VO <sub>2</sub> max.
Warm-up	5 min			
1. Zyklus		1 min	2 min	2 min
2. Zyklus		1 min	2 min	2 min
3. Zyklus		1 min	2 min	2 min
4. Zyklus		1 min	2 min	2 min
5. Zyklus		1 min	2 min	2 min
6. Zyklus		1 min	2 min	
Cool-down	5 min			

Tab. 4: Belastungsverlauf im Trainingsprogramm

Jeweils beim ersten und beim letzten Trainingstermin (Trainingsgruppe), oder beim ersten und zweiten Belastungstest (Wartegruppe) wurden einige koordinative Tests durchgeführt:

1. Der Nine-Hole Peg Test zur Überprüfung der Fingerfertigkeit (Mathiowetz et al. 1978)
2. Der „Two Leg Static Test“ mit dem „Kinesthetic Ability Trainer“ zur Messung der Fähigkeit des Stillstehens und Ausbalancierens auf einer kleinen, in alle Richtungen beweglichen Platte für die Zeit von 20 Sekunden (Hansen et al. 2000).
3. Teile der Kurzfassung eines Bewegungskoordinationstests für Kursteilnehmer. Hier wurden koordinative Übungen wie Balancieren auf einem Brett und

koordiniertes Bewegungen des Spielbeins im Einbeinstand gefordert (Bös & Wydra, 1984)

4. „Jump and Reach“ - Hochsprung aus dem Stand (Fetz, 1993)

Das koordinative Testprogramm zur Überprüfung der neuronalen Plastizität ist Bestandteil einer Diplomarbeit des Fachbereichs Sportwissenschaft der Universität Hamburg (Witte, 2002).

Untersuchungsdesign											
Studienphase	1		2						3		
Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>MS-Trainingsgruppe, n=15</b>											
Stufentest	x									x	
Dauertest		x									x
Blutabnahme		x									x
Training (8 Wochen)			x	x	x	x	x	x	X	x	
<b>MS-Wartegruppe, n=13</b>											
Stufentest	x									x	
Dauertest		x									x
Blutabnahme		x									x
Wartezeit			x	x	x	x	x	x	X	x	
<b>Gesunde Kontrollgruppe, n=20</b>											
Stufentest	x										
Dauertest		x									
Blutabnahme		x									

Tab. 5: Untersuchungsdesign



### **3.5 TESTUNG NACH DEM TRAINING / DER WARTEZEIT**

Nach Abschluss des Trainings (maximal 10 Tage später) wurden der Stufentest und der Dauerbelastungstest sowie die Blutentnahmen und die Beantwortung der Fragebögen wie am Anfang der Studie wiederholt.

Die Probanden der Wartegruppe wurden nach 8-9 Wochen den gleichen Tests wie die Trainingsgruppe unterzogen (Tab. 5).

### **3.6 BLUTPROBENENTNAHME UND ASSERVATION**

Zur Untersuchung der Immunparameter erfolgten insgesamt 3 Venenpunktionen. Es wurde je eine Blutprobe von 27ml in verschiedene endotoxinfreie Röhrchen abgenommen:

- direkt vor Beginn des Dauertestes (prä Stress)
- nach 30 Minuten, d.h. direkt nach Beendigung des Dauertestes (Stress) und
- 30 Minuten nach Beendigung des Dauertestes (post Stress)

Die Proben wurden bis auf die Vollblutstimulationen (siehe 3.7) bei 3500 U/min und 10°C zentrifugiert und unverzüglich bei -80°C eingefroren.

### **3.7 VOLLBLUTSTIMULATION VON IL- 10, TNF-a UND IFN-gamma**

Für die Vollblutstimulationen wurden 400 µl Vollblut in 3200 µl RPMI ohne oder mit Phytohämagglutinin (PHA) in 5 ml Röhrchen gebracht.

Für die Stimulation von TNF-a und IFN-gamma verwendeten wir PHA in einer Konzentration von 5 µg/ml, für die Stimulation von IL-10 in einer Konzentration von 25 µg/l. Außerdem verarbeiteten wir noch unstimulierte Kontrollröhrchen.

Die Röhrchen wurden verschlossen und für 24 Stunden bei 37,6°C inkubiert. Danach wurden die inkubierten Röhrchen zentrifugiert, geöffnet und der Überstand bei -80°C eingefroren.

Zur Bestimmung verwendeten wir ELISA Tests der Bender Med. Systems, Wien – Österreich (human IL-10 ELISA, TNF-a ELISA Version 2, human IFN-gamma ELISA). Die Tests wurden nach der Anleitung des Herstellers verwendet. Alle Proben wurden in Doppelbestimmungen analysiert. Die ELISA-Bestimmung erfolgte mit 450nm bei einem Filter von 630nm.

Die Sensitivität des TNF-a ELISA war mit einer Genauigkeit von Intraassay 6,9% und Interassay 7,4%, die Nachweisgrenze lag bei 5 pg/ml. Für IL-10 lag die Nachweisgrenze bei 2 pg/ml, die Intraassay-Genauigkeit bei 5% und die Interassay-Genauigkeit bei 6%. Die Sensitivität für IFN-gamma lag bei 1,5 pg/ml, mit einer Intraassay-Genauigkeit von 4,5% und die Interassay-Genauigkeit von 5,7%.

### **3.8 NGF UND BDNF**

Die Chemikalien für die Analyse stammen von der Firma Merck (Darmstadt). Je 140 µl Plasma wurden mit Probelösung verdünnt und das endogene NGF wurde mit einem hochsensitiven und hochspezifischem Zwei-Seiten-Immunoessay bestimmt wie es von Hellweg beschrieben wurde (Hellweg et al., 1989; Hellweg et al., 2001).

Es wurden 96-Well Mikrotiterplatten (Firma Dynatech Laboratories Inc., Virginia) mit 50 µl monoklonalem Anti-mouse-β-NGF Antikörpern 27/21 (Chemicon, Hofheim) in einer Konzentration von 1,0 µg/ml bestückt. Parallel dazu wurden Platten mit IgG<sub>1</sub> (MOPC 21, Sigma Chemie, Deisenhofen) bestückt, um nichtspezifische Signale zu evaluieren. Nach Inkubation bei 2 Stunden Raumtemperatur wurden die Platten dreimalig mit 200 µl Pufferlösung gewaschen. Entgegen vorhergehenden Untersuchungsprotokollen (Hellweg et al. 1989) enthielt diese Untersuchungsreihe keine Gelatine und die Proben (50 µl) wurden bei 4°C über Nacht inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen wurde das immobilisierte Antigen mit 0,75 mU eines monoklonalen Antikörpers 27/21 und β-D-Galactosidase (Chemicon, Hofheim) für 1 ½ Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platten wurden mit

Pufferlösung 1 Stunde gewaschen, danach erfolgte eine zweimalige Waschung mit Substratlösung. Um die Enzymreaktion zu starten, erfolgte die Zugabe von 50 µl Substratpufferlösung mit 0,2 mM 4-Methylumbelliferyl-β-D-Galactosidase. Nach erneuter Inkubation über Nacht wurde die Enzymreaktion mit 200 µl Stopplösung pro Vertiefung beendet. Das fluoreszierende Reaktionsprodukt 4-Methylumbelliferone wurde mit Hilfe eines Photometers (Labsystems Flouroskan II) bestimmt. Die NGF-Konzentrationen wurden aus der Regressionslinie des Standard-NGFs bestimmt. Jede Probe wurde unter gleichen Bedingungen inkubiert. Die gemessenen NGF-Konzentrationen wurden mit den mittleren Erholungswerten des zugegebenen Maus-NGF (125 pg/ml) korrigiert, welche in jeder Probe bestimmt wurden.

Nach demselben Prinzip wurden die BDNF-Serum Konzentrationen mit einem modifizierten ELISA (Promega, Madison, WI, USA) bestimmt. Der Test hat eine Nachweisgrenze von 1 pg/ml und keine Kreuzreaktivität mit anderen Neutrophinen.

### **3.9 IL-6 UND IL-6R**

Für die Bestimmung von IL-6 und IL-6R wurden handelsübliche ELISA-Kits (Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN) nach den Vorgaben des Herstellers verwendet.

### **3.10 STATISTISCHE AUSWERTUNG**

Zur statistischen Auswertung verwendeten wir SPSS Version 10.0.7. deutsch.

Baseline-Unterschiede bei den Parametern wurden mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA berechnet. Aufgrund der teilweise hohen Baseline-Unterschiede bei den Parametern wurde die Auswertung mit Hilfe der Differenzen zum Baseline-Wert durchgeführt. Hierfür verwendeten wir das „Allgemeine Lineare Modell der Messwiederholungen“ mit der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit als dem

Zwischensubjektfaktor und der Zeit als Innersubjektfaktor (Baseline vs. 30 Minuten vs. 60 Minuten).

Die Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen, ein Wert  $p < 0,1$  wurde als Ausdruck eines Trends interpretiert.

## 4. ERGEBNISSE

Die Auswertung der Daten erfolgt in zwei Stufen getrennt nach den Ergebnissen

- der Akutbelastung und
- des Trainingseffektes

### 4.1 AUSWERTUNG DER AKUTBELASTUNG BEI MS-PATIENTEN UND KONTROLLGRUPPE

Um festzustellen, ob es schon vor dem Training eine veränderte Konzentration der Zytokine gibt, wurde das gesamte MS-Kollektiv mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Auswertung der Akutbelastung bezieht sich auf den Vergleich zwischen MS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe im Prä-Test. Die Gruppen erwiesen sich hinsichtlich körperlicher Voraussetzungen und Alter als vergleichbar (siehe Material und Methoden).

Weiterhin gab es keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechtsverteilung (MS-Patienten: 19 Frauen, 9 Männer; Kontrollgruppe: 14 Frauen, 6 Männer; Chi-Quadrat=0,025;  $p=0,565$ ) zwischen den Gruppen.

Unter den Patienten waren 20 mit schubförmiger, 1 mit primär chronisch progredienter MS, und 4 Patienten sekundär chronisch progredienter MS. Der Mittelwert des EDSS-Scores lag bei  $2,3 \pm 1,23$ . Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 9,5 Jahren.

#### 4.1.1 BASALWERTE

##### 4.1.1.1 Basalwerte NGF und BDNF

Die Basalwerte von NGF und BDNF sind in der Abbildung 5 im Anhang dargestellt. Es konnten bei MS-Patienten signifikant höhere NGF-Baseline-Werte festgestellt werden als bei der gesunden Kontrollgruppe (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,43)=4,27$ ;  $p=0,045$ ).

Beim BDNF war hingegen ein nicht signifikanter Trend zu erhöhten Werten bei den Patienten zu erkennen (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,42)=0,08$ ;  $p=0,78$ ) (Tabelle 6 – siehe Anhang).

#### **4.1.1.2. Basalwerte IL-6 und IL-6R**

Die Basalwerte von IL-6 und IL-6R sind in der Tabelle 6 im Anhang dargestellt. Für IL-6 konnte kein signifikanter Unterschied in den Baseline-Werten zwischen MS-Patienten und Gesunden festgestellt werden (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,44)=0,459$ ;  $p=0,50$ ). Für IL-6R fanden wir ebenfalls keinen signifikanten Baseline-Wert-Unterschied (einfaktorielle ANOVA -  $F(1,46)=0,76$ ;  $p=0,39$ ) - (Angaben in Mittelwert  $\pm$  SD) (Tabelle 7 – siehe Anhang).

### **4.1.2 BELASTUNGSBEZOGENE WERTE**

#### **4.1.2.1 NGF und BDNF unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training**

Nach 30 Minuten einer akuten und standardisierten Belastung bei 60% der  $VO_2\max$  fanden wir für BDNF einen signifikanten Anstieg und nach 60 Minuten einen Abfall ( $p=0,03$ ) (Abb. 1 und im Anhang Tabelle 6). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,85$ ) und für die Zeit-Gruppen-Interaktion ( $p=0,83$ ).

Die Auswertung der NGF-Werte (Tabelle 6) nach der standardisierten akuten Belastung zeigte nur einen Trend der Veränderung im Zeiteffekt ( $p=0,09$ ). Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,37$ ). Auch für die Zeit-Gruppen-Interaktion ( $p=0,14$ ) konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (Abb. 1 und im Anhang Tabelle 8).

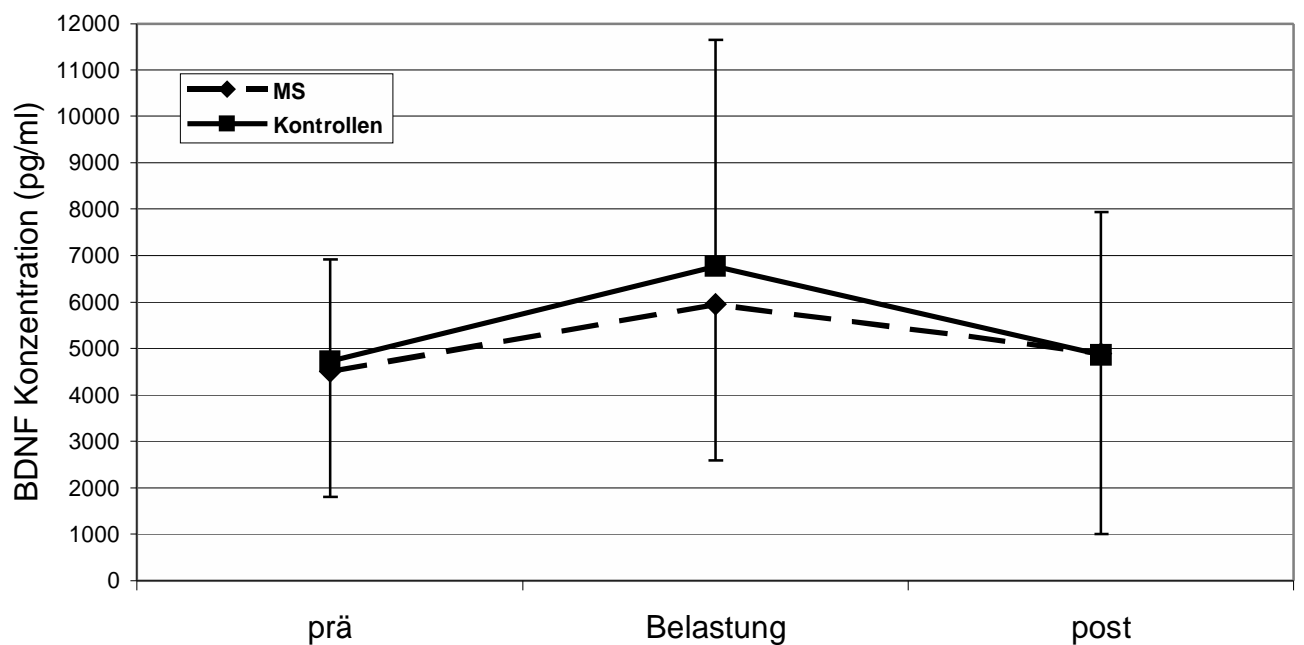
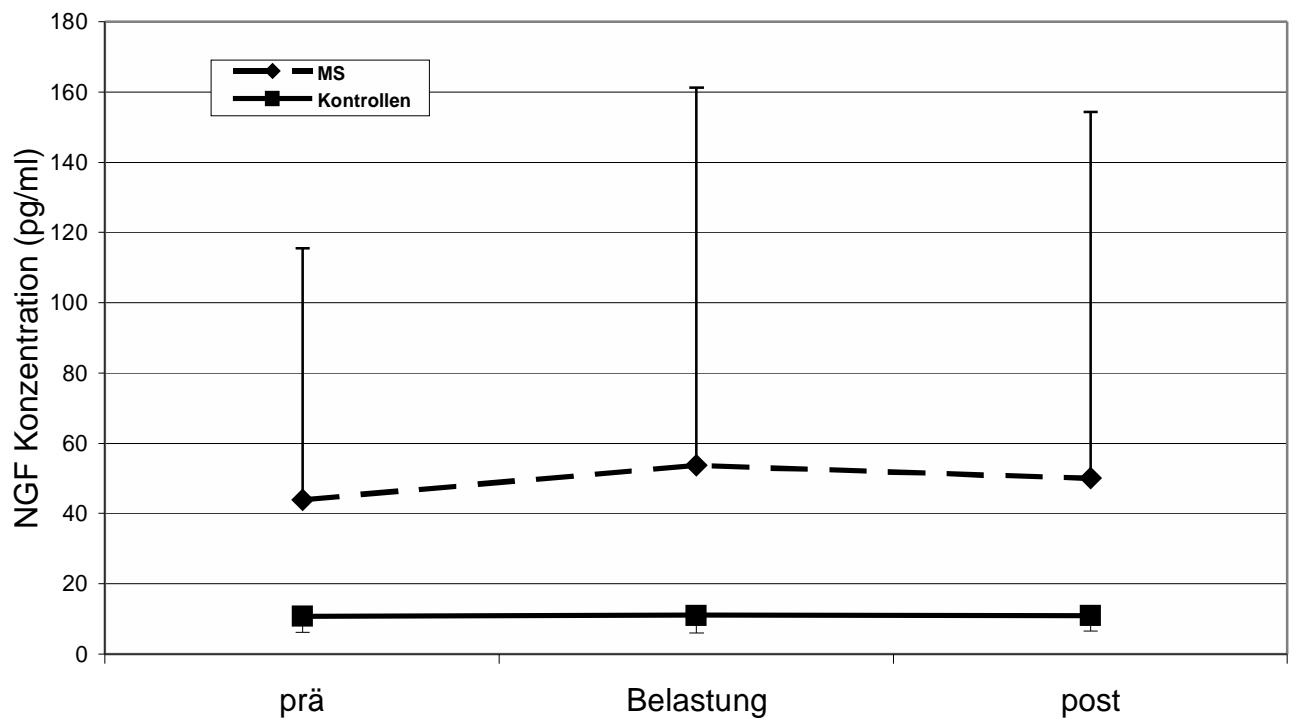


Abb. 1: NGF (MS: n=25; Kontrolle: n=20) und BDNF (MS: n=24; Kontrolle: n=20) unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training – Vergleich MS-Patienten und Kontrollgruppe. Angabe in Mittelwert und Standardabweichung.

#### **4.1.2.2 IL-6 und IL-6R unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training**

Für IL-6 ergab sich auf Grund der Werte von Tab. 7 ein signifikanter Zeiteffekt ( $p < 0,001$ ) (Abb. 2 und im Anhang Tab. 8). Für den Gruppeneffekt konnten wir keine signifikanten Ergebnisse ausweisen ( $p = 0,65$ ). Die Zeit-Gruppen-Interaktion war ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,82$ ).

Bei IL-6R ließ sich nach akuter Belastung ein signifikanter Zeiteffekt ausmachen ( $p < 0,001$ ). Ein signifikanter Gruppeneffekt konnte ebenso wenig nachgewiesen werden ( $p = 0,106$ ), wie einen Effekt der Zeit-Gruppen-Interaktion ( $p = 0,272$ ) (Abb. 2 und im Anhang Tab. 8)

Daraus folgt, dass für IL-6 und BDNF signifikante Anstiege über die Testzeit der Akutbelastung auftraten. Diese Anstiege wurden bei MS-Patienten und Gesunden in etwa gleichem Umfang festgestellt.



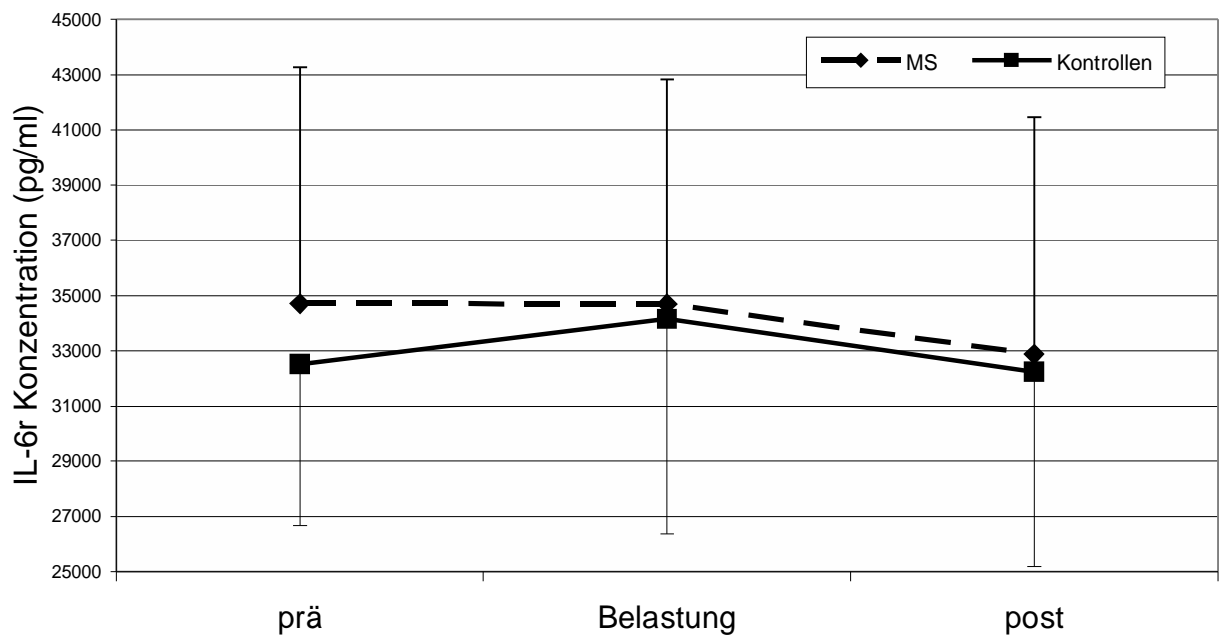
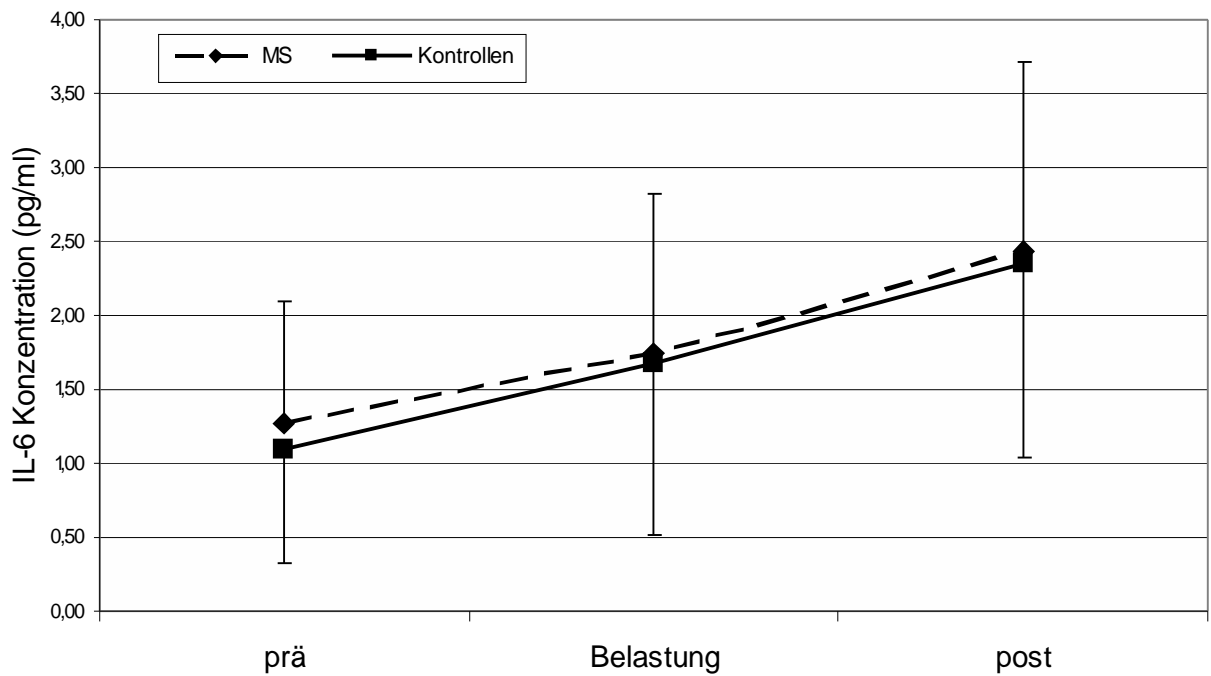


Abb. 2: IL-6 (MS: n=26; Kontrolle: n=20) und IL-6R (MS: n=28; Kontrolle: n=20) unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training – Vergleich MS-Patienten und Kontrollgruppe. Angabe in Mittelwert und Standardabweichung.

## **4.2 AUSWERTUNG ZUM TRAININGSEFFEKT BEI MS-PATIENTEN**

Die Auswertung bezieht sich auf die Gruppe von MS-Patienten, die trainiert hat (n=15) und auf die Wartegruppe, die kein Training absolviert hat (n=13).

### **4.2.1 BASALWERTE VOR DEM TRAINING**

#### **4.2.1.1 Basalwerte NGF und BDNF vor dem Training**

Die beiden Gruppen „MS-trainiert“ (MST) und „MS-wartet“ (MSW) unterschieden sich vor dem Training nicht signifikant voneinander. Im Trend konnte jedoch ein Unterschied mit erhöhten NGF-Basalwerten in der Trainingsgruppe der MS-Patienten festgestellt werden (MST:  $64,36 \pm 91,66$  pg/ml; MSW:  $18,84 \pm 6,23$  pg/ml), (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,25)=3,18$ ;  $p=0,09$ ). Bei den BDNF-Basalwerten gab es einen Trend mit höheren Werten in der Wartegruppe (MST:  $3750,02 \pm 2606,62$  pg/ml; MSW:  $5741,17 \pm 2690,77$  pg/ml) (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,22)=3,39$ ;  $p=0,079$ ) (Tabelle 9).

#### **4.2.1.2 Basalwerte IL-6 und IL-6R vor dem Training**

Bei den Baseline-Werten für IL-6 (MST:  $1,20 \pm 0,94$  pg/ml; MSW:  $1,32 \pm 0,78$  pg/ml) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,23)=0,103$ ;  $p=0,75$ ) (Tabelle 10).

Die Untersuchungen zu IL-6R ergaben keinen signifikanten Unterschied im Baseline-Wert zwischen den beiden Gruppen (MST:  $32953,73,39 \pm 8284,09$  pg/ml; MSW:  $36727,15 \pm 8770,86$  pg/ml) (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,26)=1,369$ ;  $p=0,253$ ) (Tabelle 10).

## 4.2.2 BELASTUNGSBEZOGENE WERTE VOR DEM TRAINING

### 4.2.2.1 NGF und BDNF unter Dauerbelastung vor dem Training

Nach einer kontrollierten 30-minütigen Belastung bei 60% der  $VO_{2max}$  wurde für NGF (Abb. 3) ein Anstieg im Trend gefunden ( $p=0,084$ ). Im Hinblick auf einen Gruppeneffekt konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,30$ ). Bei der Zeit-Gruppen-Interaktion ließ sich keine Signifikanz nachweisen ( $p=0,26$ ) (Tabelle 11).

Bei der Betrachtung der Effekte für BDNF (Abb. 4) ließ sich ein Trend im Gruppeneffekt ( $p=0,08$ ) darstellen. Für den Zeiteffekt ließ sich keine Signifikanz nachweisen ( $p=0,38$ ). Für die Zeit-Gruppen-Interaktion fand sich nach der 30-minütigen Belastung ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,22$ ) (Tabelle 11).

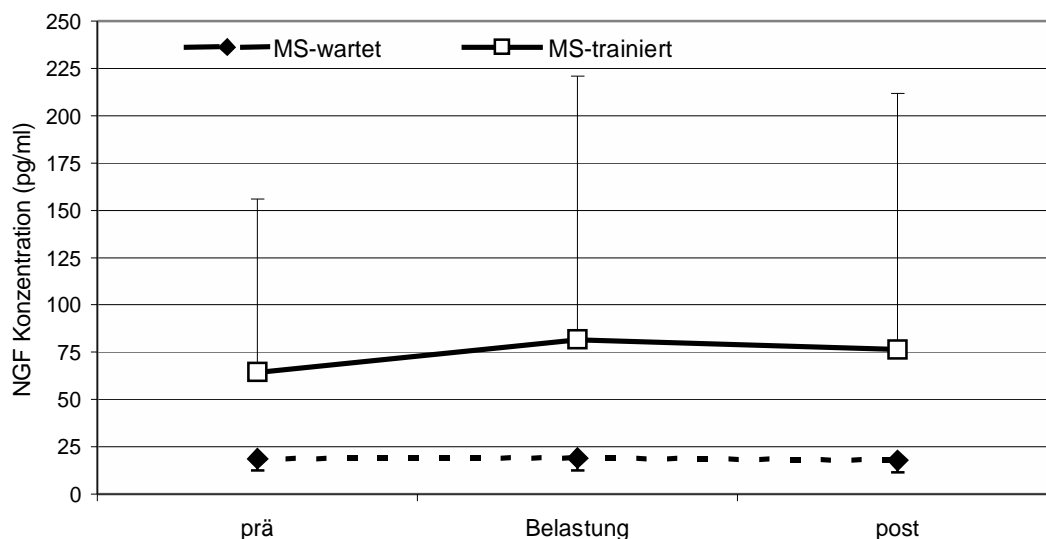


Abb. 3: NGF unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert

Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

MS-wartet (n=13) und MS-trainiert (n=14); Zeiteffekt  $p=0,084$

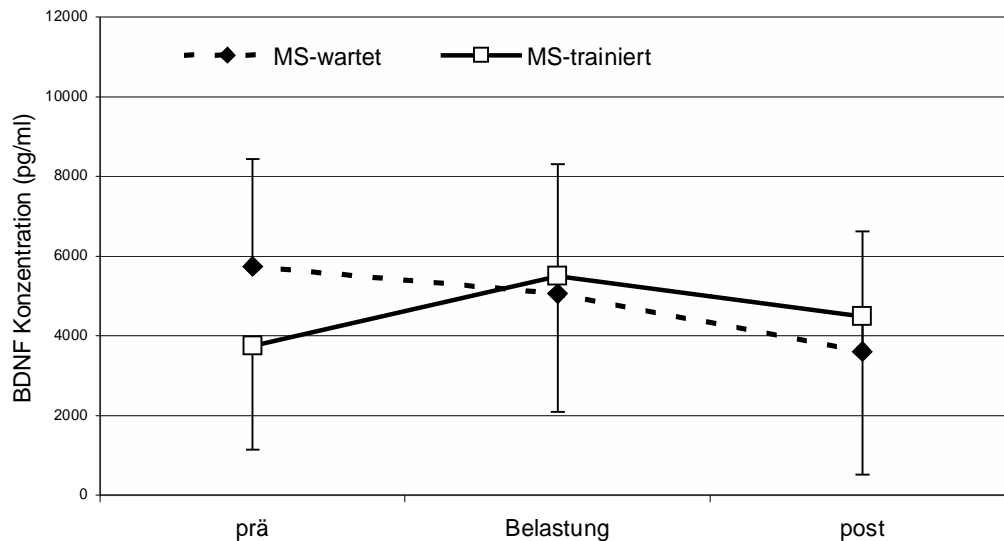


Abb. 4: BDNF unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert  
Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml  
MS-wartet (n=12) und MS-trainiert (n=12)

#### 4.2.2.2 IL-6 und IL-6R unter Dauerbelastung vor dem Training

Für IL-6 (Abb. 5) ließ sich nach der 30-minütigen Belastung bei 60% der  $VO_2max$  ein signifikanter Zeiteffekt darstellen ( $p < 0,001$ ). Für den Gruppeneffekt ließ sich kein signifikanter Unterschied finden ( $p = 0,80$ ). Die Zeit-Gruppen-Interaktion war ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,93$ ) (Tabelle 11).

Nach der standardisierten Belastung ließ sich für IL-6R (Abb. 6) ein signifikanter Zeiteffekt nachweisen ( $p = 0,008$ ). Ein Gruppeneffekt ließ sich für IL-6R nicht nachweisen ( $p = 0,36$ ). Die Zeit-Gruppen-Interaktion war nicht signifikant ( $p = 0,51$ ) (Tabelle 11).

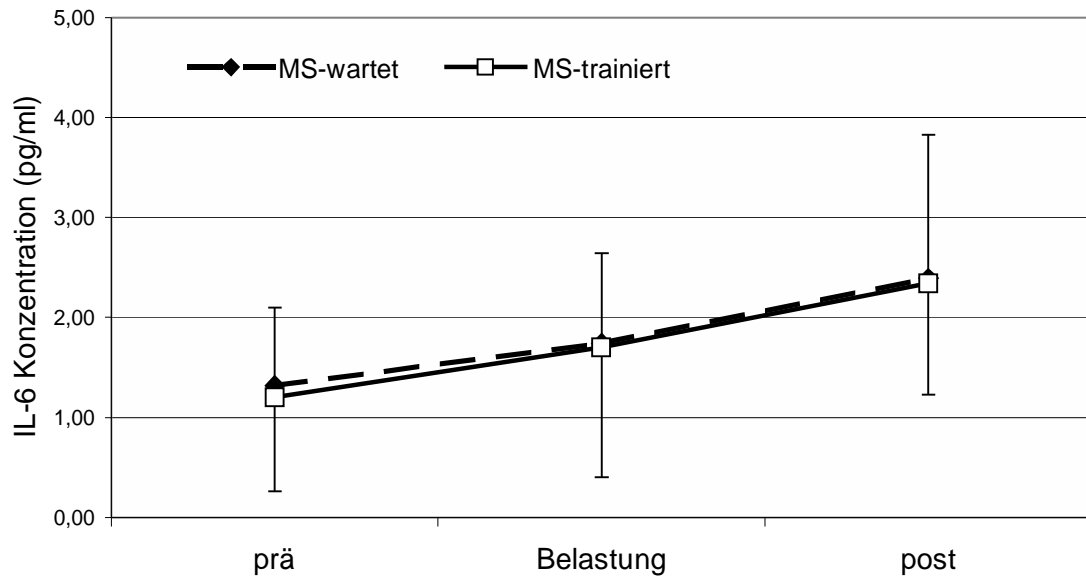


Abb. 5: IL-6 unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert

Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

MS-wartet (n=12) und MS-trainiert (n=13); Zeiteffekt  $p < 0,001$

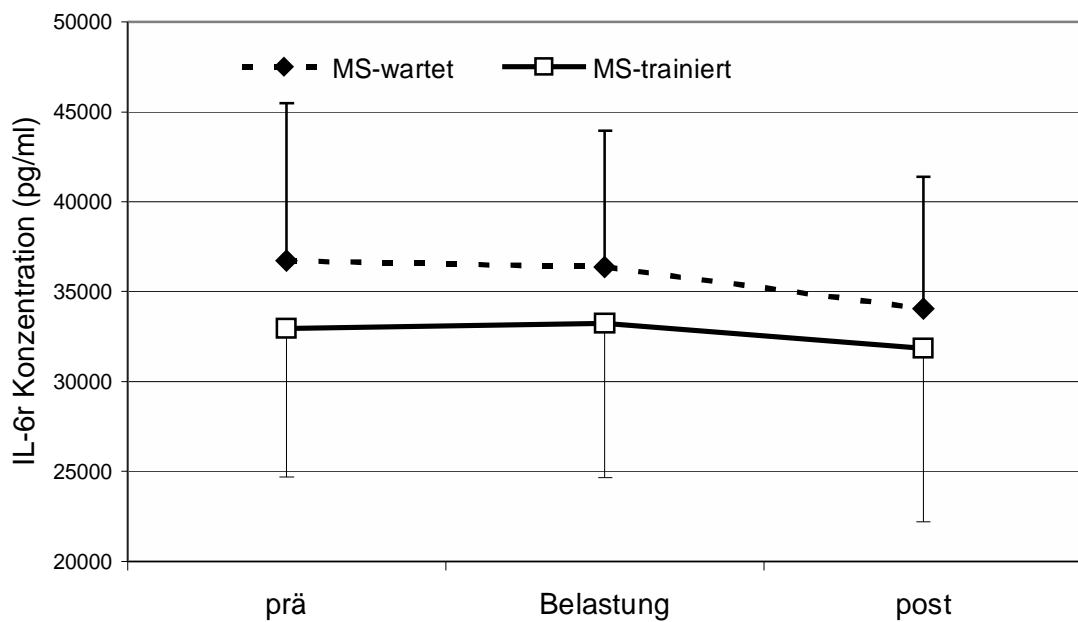


Abb. 6: IL-6R unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert

Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

MS-wartet (n=13) und MS-trainiert (n=15); Zeiteffekt  $p = 0,008$

## **4.2.3 BASALWERTE NACH DEM TRAINING**

### **4.2.3.1 Basalwerte NGF und BDNF nach dem Training**

Die beiden Gruppen „MS-wartet“ (MSW) und „MS-trainiert“ (MST) unterschieden sich hinsichtlich der Basalwerte auch nach dem Training nicht signifikant voneinander.

Im Trend konnten erhöhte NGF-Basalwerte der Trainingsgruppe festgestellt werden (MST:  $46,17 \pm 61,65$  pg/ml; MSW:  $15,96 \pm 5,75$  pg/ml), die jedoch nicht signifikant waren (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,25)=3,09$ ;  $p=0,09$ ). Bei den BDNF-Basalwerten gab es keinen signifikanten Unterschied (MST:  $5993,92 \pm 5916,83$  pg/ml; MSW:  $4119,46 \pm 2174,66$  pg/ml; (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,22)=1,06$ ;  $p=0,31$ ) (Tabelle 12).

### **4.2.3.2 Basalwerte IL-6 und IL-6R nach dem Training**

Bei den Baseline-Werten für IL-6 (MST:  $1,04 \pm 0,89$  pg/ml; MSW:  $1,89 \pm 2,12$  pg/ml) konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Basalwerte festgestellt werden (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,23)=1,77$ ;  $p=0,20$ ) (Tabelle 13).

Die Untersuchungen zu IL-6R ergaben keinen Baseline-Wert-Unterschied zwischen den beiden Gruppen (MST:  $37866,53 \pm 10691,21$  pg/ml; MSW:  $37045,77 \pm 12129,28$  pg/ml) (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,26)=0,036$ ;  $p=0,85$ ) (Tabelle 13).

## **4.2.4 BELASTUNGSBEZOGENE WERTE NACH DEM TRAINING**

### **4.2.4.1 NGF und BDNF unter Dauerbelastung nach dem Training**

Nach einer kontrollierten 30-minütigen Belastung bei 60% der  $VO_2max$  fanden wir nach einem 8-wöchigen Training für NGF keinen signifikanten Zeiteffekt ( $p=0,31$ ). Im Hinblick auf einen Gruppeneffekt konnten wir auch hier keinen signifikanten Unterschied feststellen ( $p=0,55$ ) (Abb. 7 und im Anhang Tab. 13).

Bei der Zeit-Gruppen-Interaktion ließ sich keine Signifikanz nachweisen ( $p=0,20$ ).

Ein signifikanter Zeiteffekt ließ sich für BDNF ( $p=0,45$ ) nicht darstellen. Eine Signifikanz ließ sich für den Gruppeneffekt nicht nachweisen ( $p=0,68$ ). Für die Zeit-Gruppen-Interaktion fanden wir nach der 30-minütigen Belastung ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,51$ ) (Abb. 8 und Tab. 13 im Anhang).

Stellt man die Werte der Patientengruppen mit und ohne Training (MST/MSW) im Prä- und Post-Test gegenüber (Abb.11), so zeigt sich das bei NGF direkt nach körperlicher Belastung in allen Gruppen ein Anstieg und 30 Minuten nach Belastung ein Abfall nachgewiesen werden konnte der allerdings nicht signifikant war.

Bei BDNF konnte der vor dem Training nachgewiesene Trend im Zeiteffekt nach dem Training nicht mehr nachgewiesen werden.

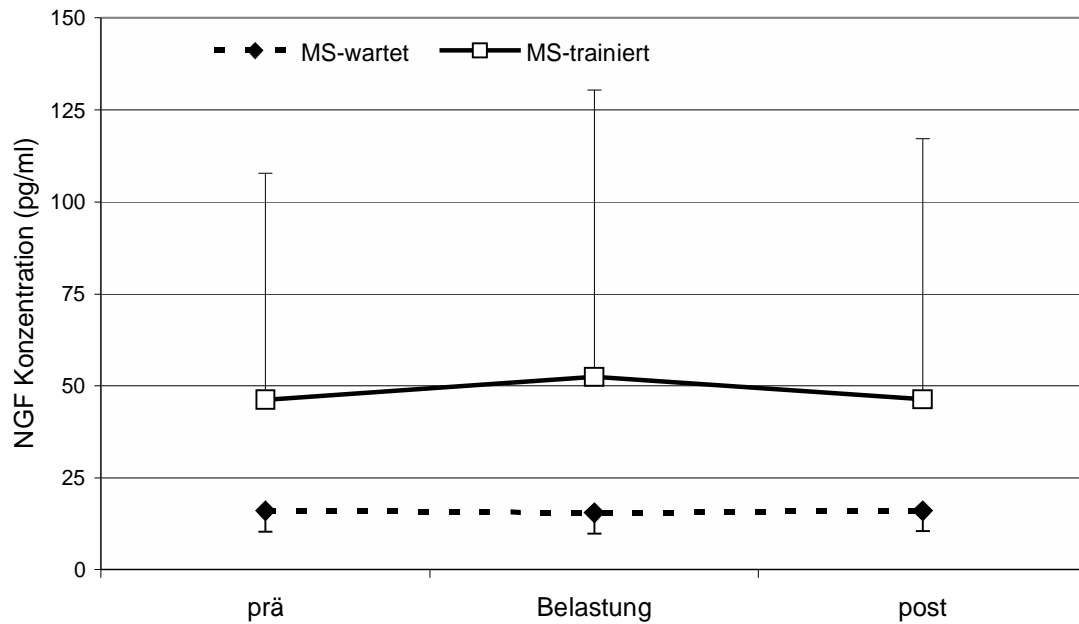


Abb. 7: NGF unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert; Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml MS-wartet (n=13) und MS-trainiert (n=14)

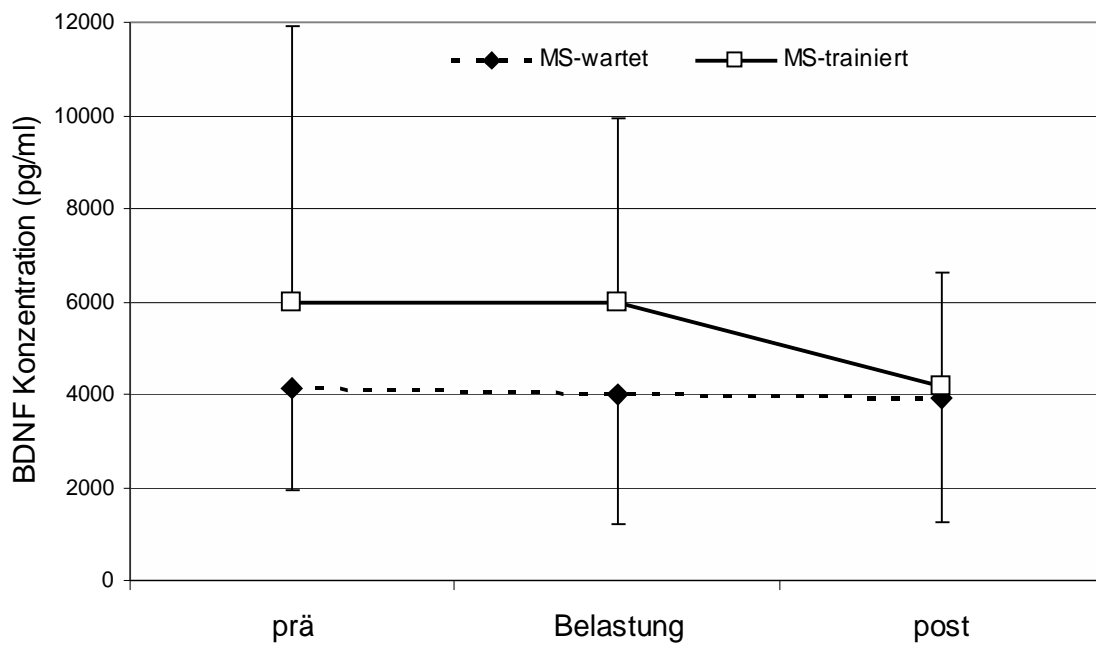


Abb. 8: BDNF unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert; Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml MS-wartet (n=12) und MS-trainiert (n=12)



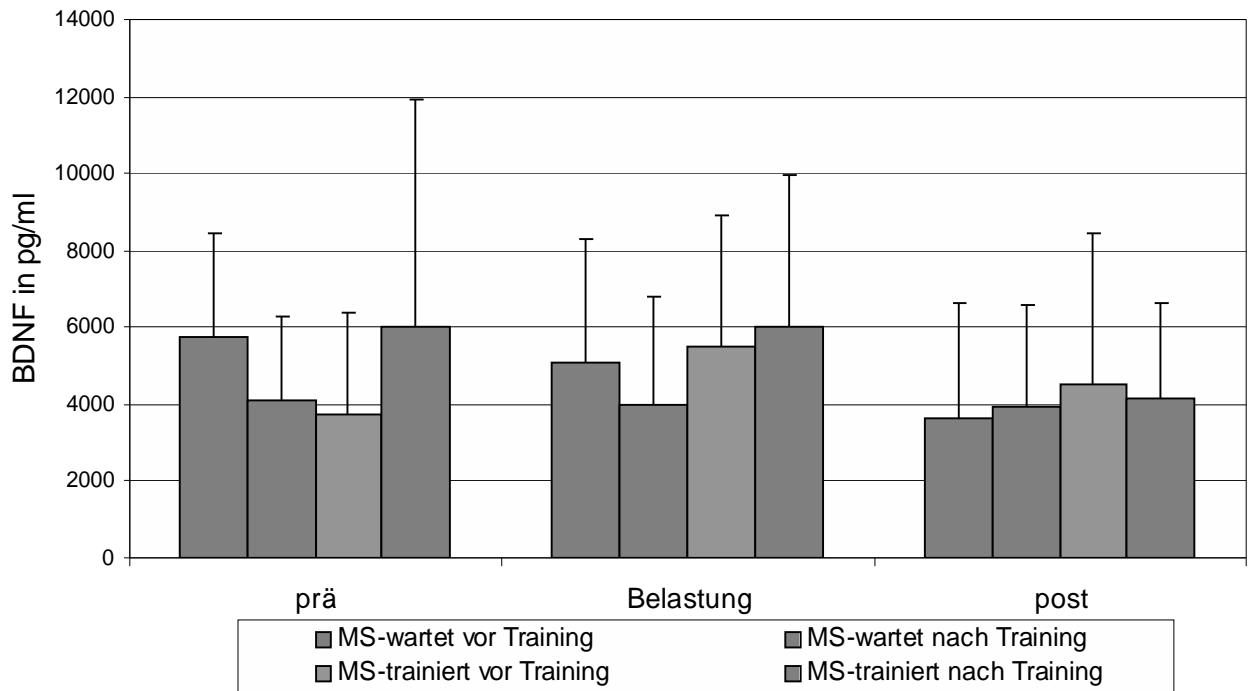
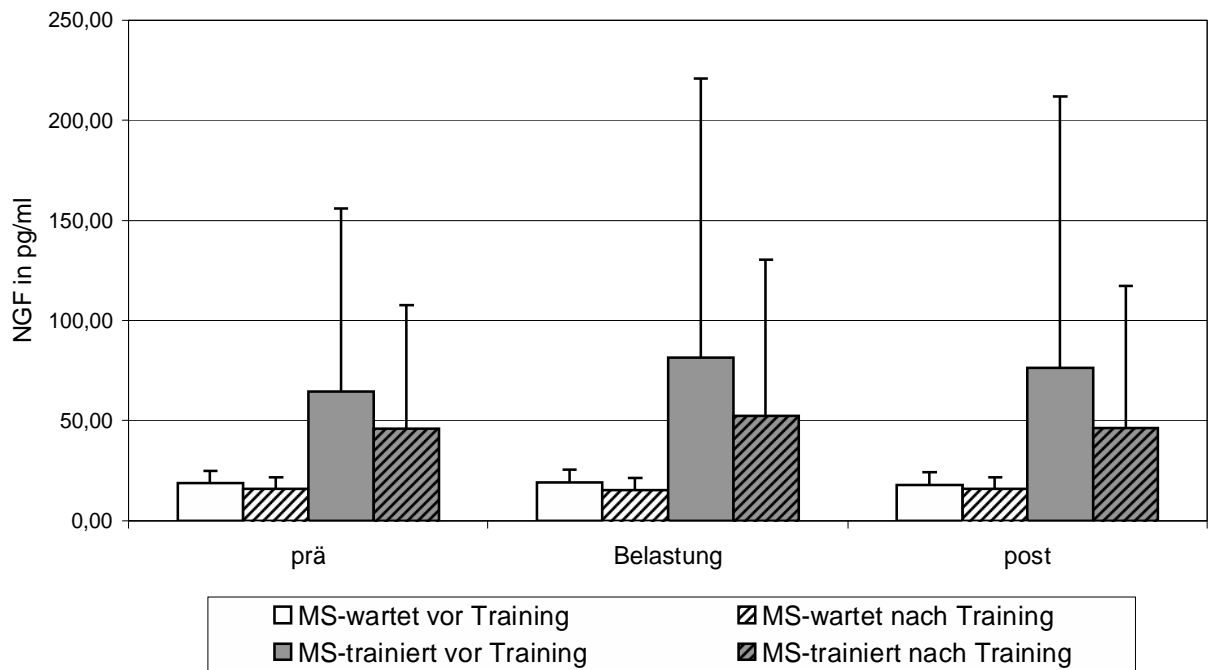


Abb. 11: NGF und BDNF – Warte- und Trainingsgruppe vor und nach dem Training  
Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

#### **4.2.4.2 IL-6 und IL-6R unter Dauerbelastung nach dem Training**

Für IL-6 ließ sich nach der 30-minütigen Belastung bei 60% der  $VO_2$ max ein signifikanter Zeiteffekt darstellen ( $p < 0,001$ ). Für den Gruppeneffekt ließ sich kein signifikanter Unterschied finden ( $p = 0,91$ ). Die Zeit-Gruppen-Interaktion war ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,75$ ) (Abb. 9 und im Anhang Tabelle 14).

Nach der standardisierten Belastung ließ sich für IL-6R kein Zeiteffekt mehr nachweisen ( $p = 0,90$ ). Ein Gruppeneffekt ließ sich für IL-6R ebenfalls nicht nachweisen ( $p = 0,29$ ). Die Zeit-Gruppen-Interaktion war nicht signifikant ( $p = 0,55$ ) (Abb. 10 und im Anhang Tabelle 14).

Stellt man die Werte der Patientengruppen mit und ohne Training (MST/MSW) im Prä- und Post-Test gegenüber (Abb.12), so zeigt sich das bei IL-6 durch das Training bis auf den signifikanten Zeiteffekt vor und nach dem Training keine wesentlichen Veränderungen hervorgerufen werden konnten. Bei IL-6R ist keine signifikante Veränderung zu verzeichnen.

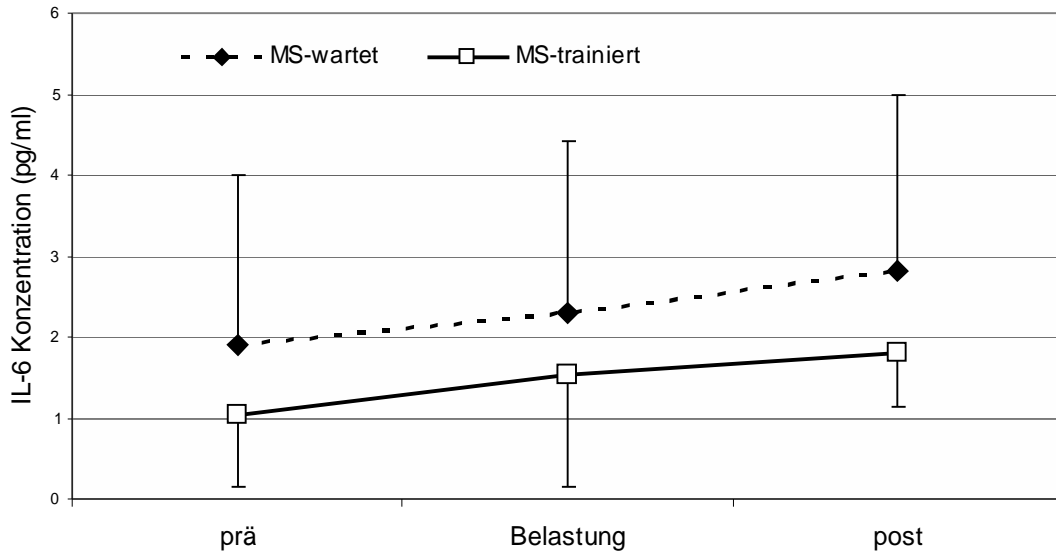


Abb.9: IL-6 unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert; Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml  
 MS-wartet (n=12) und MS-trainiert (n=13); Zeiteffekt  $p < 0,001$

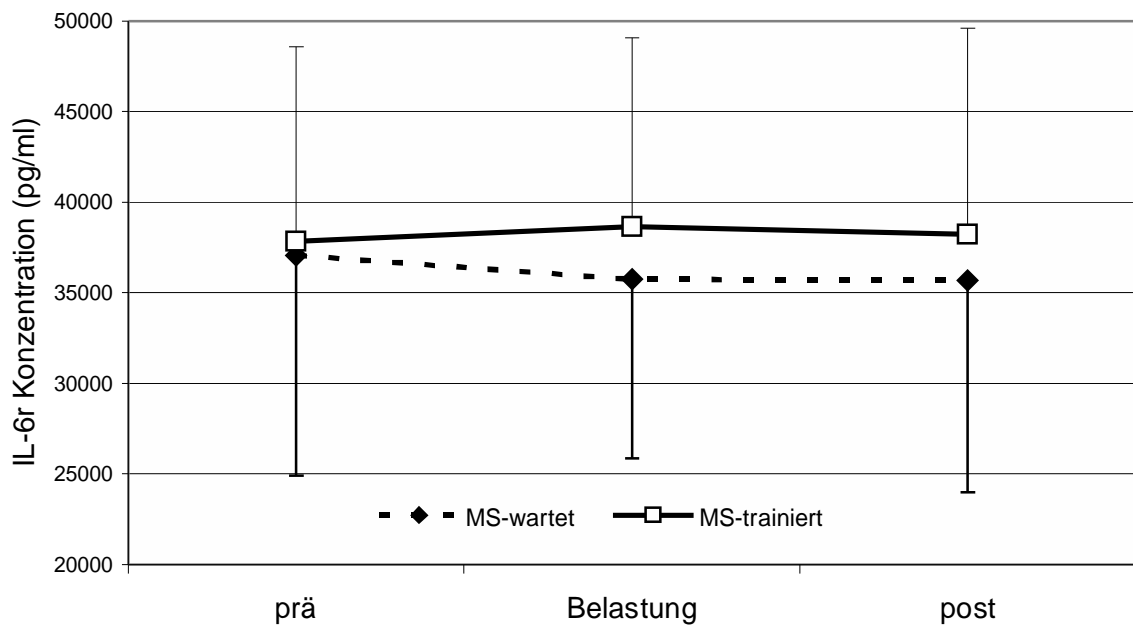


Abb.10: IL-6R unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS-wartet und MS-trainiert; Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml  
 MS-wartet (n=13) und MS-trainiert (n=15)

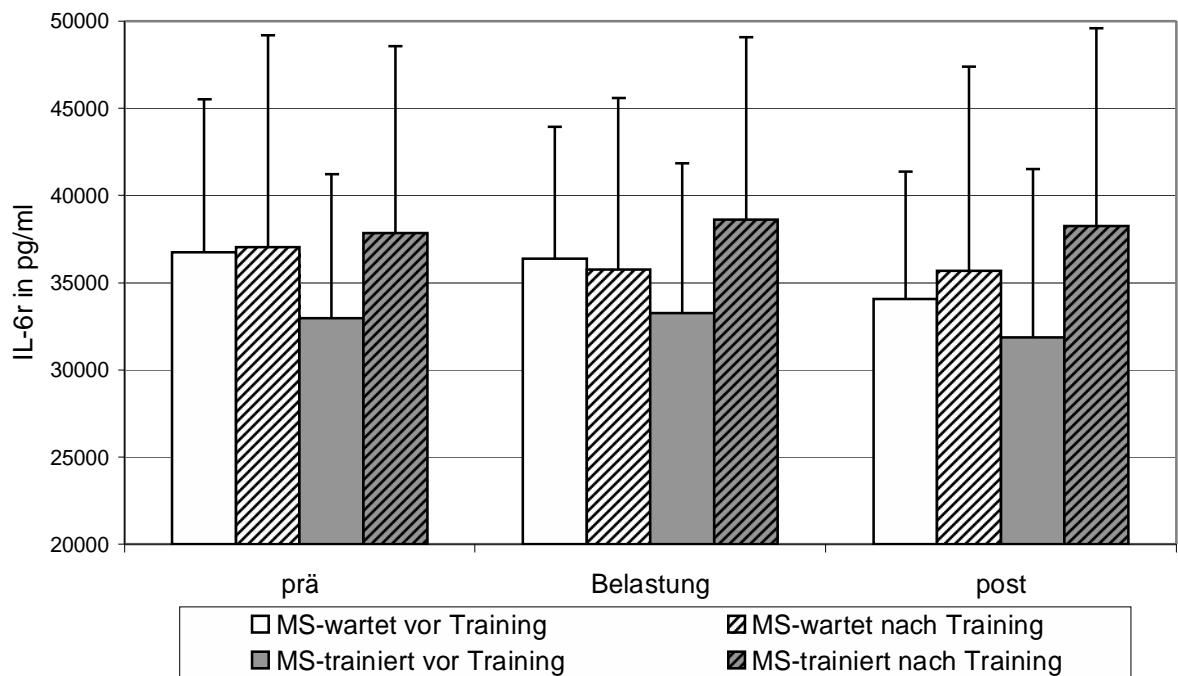
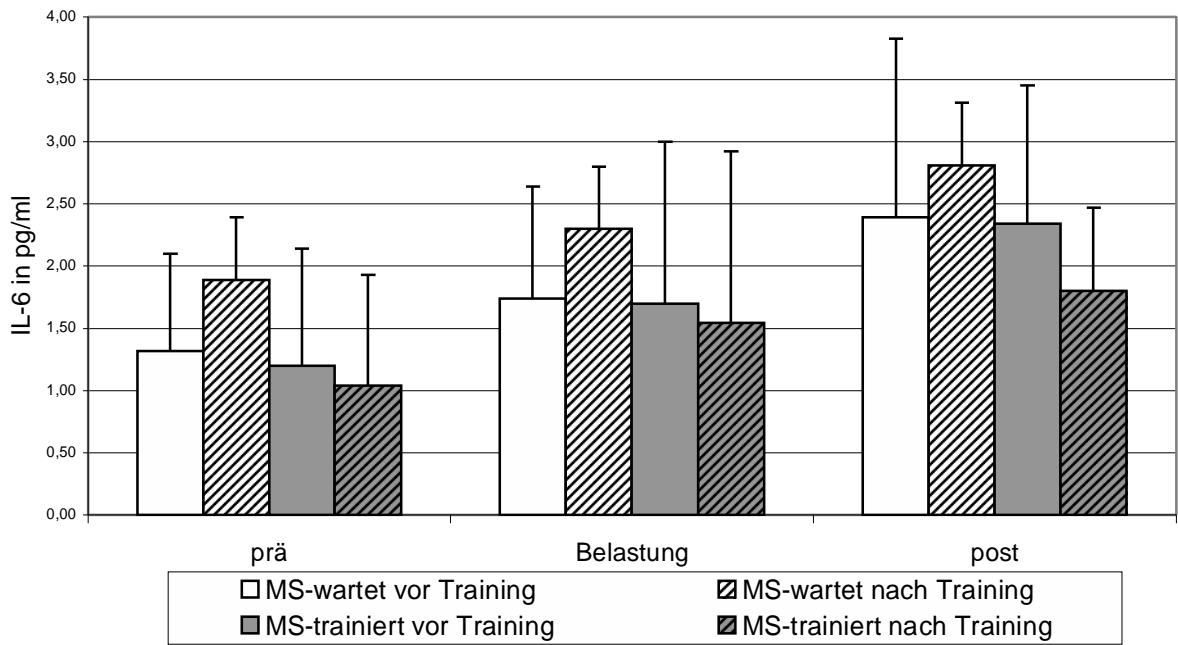


Abb. 12: IL-6 und IL-6R – Warte- und Trainingsgruppe vor und nach dem Training  
Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

### 4.3 IFN-gamma, TNF-a UND IL-10 NACH DEM TRAINING

#### 4.3.1 BASALWERTE IFN-gamma, TNF-a UND IL-10 NACH DEM TRAINING

Die Basalwerte für IFN-gamma, TNF-a und IL-10 konnten aufgrund eines anfänglichen Fehlers in der Probenverarbeitung nur für die Zeit nach dem Training bestimmt werden. Die Werte sind im Anhang in Tabelle 15 dargestellt.

Bei den basalen IFN-gamma Werten (MST:  $12,38 \pm 18,66$  pg/ml; MSW:  $8,00 \pm 9,97$  pg/ml) konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Basalwerte festgestellt werden (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,23)=0,459$ ;  $p=0,51$ ) (Abb. 13).

Die Untersuchungen zu TNF-a ergaben keinen Baseline-Werte-Unterschied zwischen den beiden Gruppen (MST:  $45,31 \pm 65,24$  pg/ml; MSW:  $71,76 \pm 98,10$  pg/ml) (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,20)=0,572$ ;  $p=0,458$ ) (Abb. 13).

Für IL-10 konnte ein Trend in den Baseline-Werten festgestellt werden (MST:  $34,42 \pm 16,44$  pg/ml; MSW:  $54,12 \pm 37,15$  pg/ml) (einfaktorielle ANOVA;  $F(1,25)=3,41$ ;  $p=0,08$ ) (Abb. 13 und im Anhang Tabelle 15).

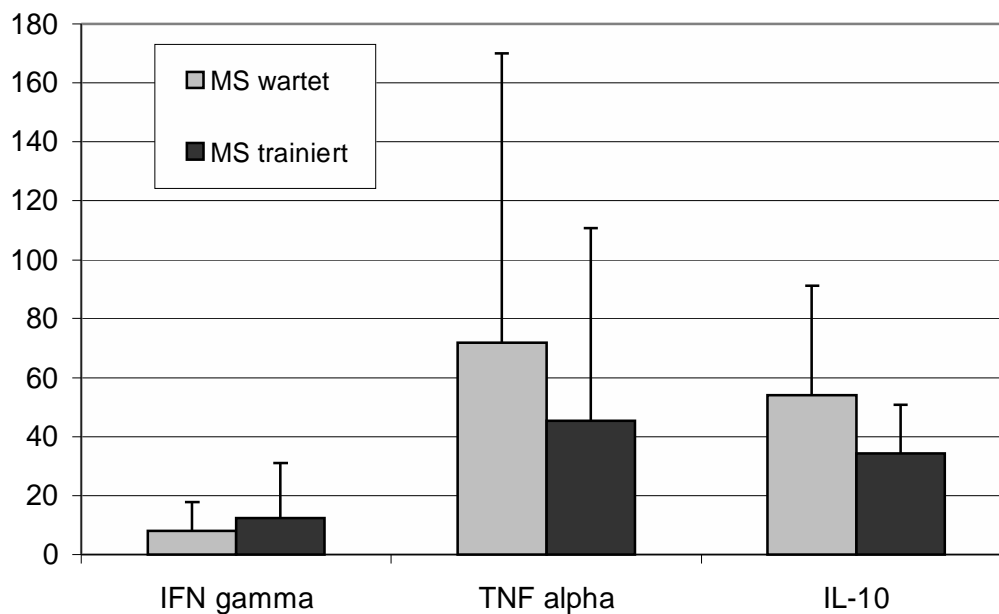


Abb. 13: Basalwerte nach dem Training für IFN-gamma, TNF-a und IL-10 in pg/ml  
Vergleich MS wartet und MS trainiert  
Mittelwert und Standardabweichung (SD)

#### 4.3.2 BELASTUNGSBEZOGENE WERTE NACH DEM TRAINING

Für IFN-gamma ließ sich nach 30-minütigen Belastung bei 60% der VO<sub>2</sub>max ein signifikanter Zeiteffekt darstellen (p<0,01). Ein signifikanter Gruppeneffekt ließ sich für IFN-gamma nicht finden (p=0,71). Die Zeit-Gruppen-Interaktion war ebenfalls nicht signifikant (p=0,91) (Abbildung 14 / Tabelle 16).

Nach der standardisierten Belastung ließ sich für TNF-a kein Zeiteffekt nachweisen (p=0,79). Der Gruppeneffekt für TNF-a (p=0,32) war ebenso wenig signifikant wie für die Zeit-Gruppen-Interaktion (p=0,41) (Abbildung 15 / Tabelle 16).

Für IL-10 wurde kein signifikanter Gruppeneffekt (p=0,10), oder signifikanter Zeiteffekt (p=0,32) nachgewiesen. Bei der Zeit-Gruppen-Interaktion (p=0,05) war hingegen für IL-10 ein Trend zu erkennen (Abbildung 16 / Tabelle 16).

POST-TRAINING			baseline	30 min	60 min
MS-trainiert	IFN-gamma (n=15)	Mittelwert	12,38	28,37	24,91
		± SD	18,66	37,83	32,81
	TNF-a (n=12)	Mittelwert	45,31	95,22	40,71
		± SD	65,24	165,72	55,98
	IL-10 (n=15)	Mittelwert	34,42	44,42	39,82
		± SD	16,44	19,12	15,19
MS-wartet	IFN-gamma (n=10)	Mittelwert	8,00	19,72	19,62
		± SD	9,97	19,99	23,61
	TNF-a (n=10)	Mittelwert	71,76	52,26	65,90
		± SD	98,10	57,01	45,12
	IL-10 (n=12)	Mittelwert	54,12	51,49	55,72
		± SD	37,15	32,92	32,14

Tab. 15: Belastung post Training: IL-10, TNF-a und IFN-gamma - Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

POST-Training	Zeiteffekt	Gruppeneffekt	Zeit x Gruppen- interaktion
IFN gamma (10 MS-wartet/15 MS-trainiert)	F(2,22)=6,835	F(1,23)=0,143	F(2,22)=0,099
	p=0,005	p=0,709	p=0,907
TNF-a (10 MS-wartet/12 MS-trainiert)	F(2,19)=0,239	F(1,20)=1,046	F(2,19)=0,945
	p=0,790	p=0,319	p=0,406
IL-10 (12 MS-wartet/15 MS-trainiert)	F(2,24)=1,185	F(1,25)=2,901	F(2,24)=3,359
	p=0,323	p=0,10	p=0,052

Tab. 16: Belastung post Training: IL-10, TNF-a und IFN-gamma - Auswertung und Signifikanzen der Differenzwerte

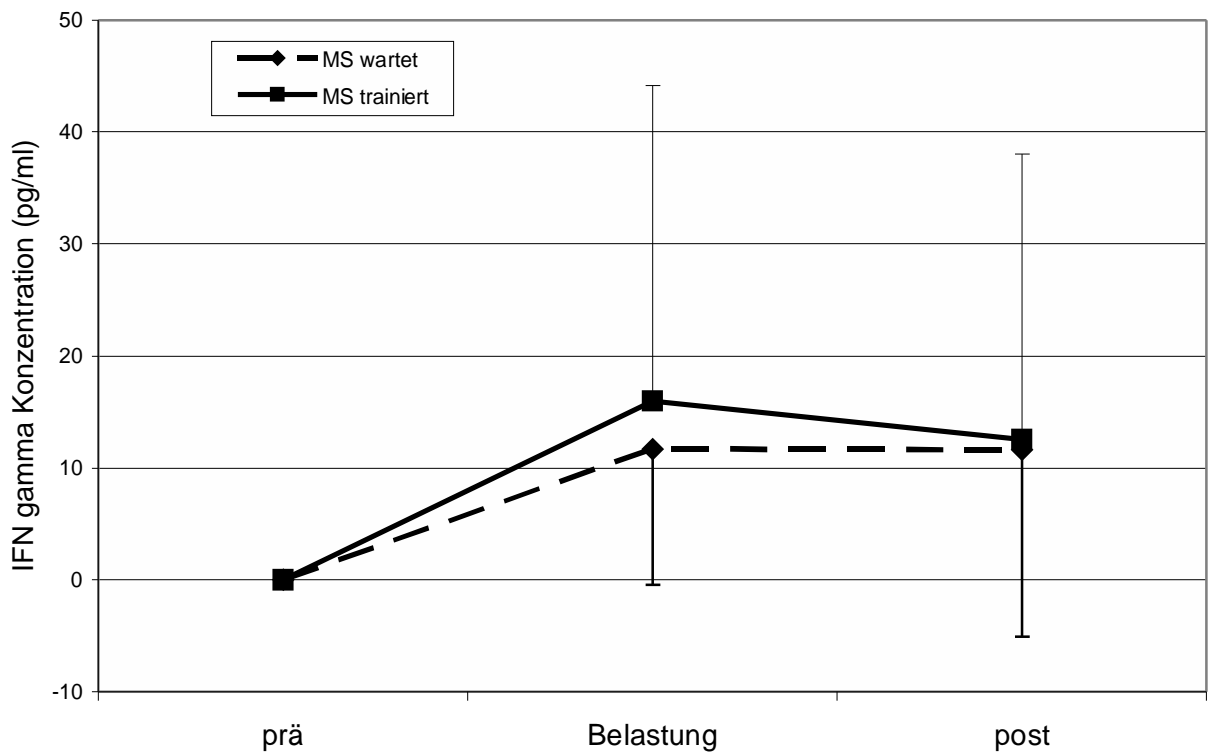


Abb. 14 Veränderungen der IFN-gamma Konzentration in pg/ml zu den Basalwerten unter körperlicher Kurzzeitbelastung nach dem Training Vergleich MS wartet und MS trainiert Mittelwert und Standardabweichung (SD).

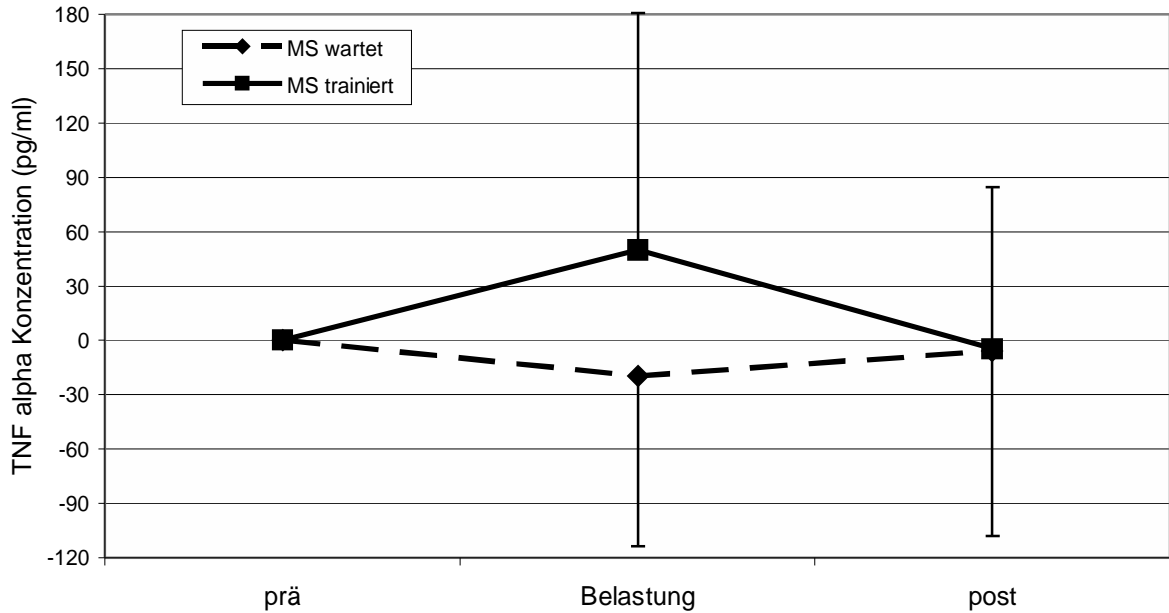


Abb. 15 Veränderungen zu den Basalwerten der TNF-a-Konzentration in pg/ml zu den Basalwerten unter körperlicher Kurzzeitbelastung nach dem Training  
 Vergleich MS wartet und MS trainiert  
 Mittelwert und Standardabweichung (SD).

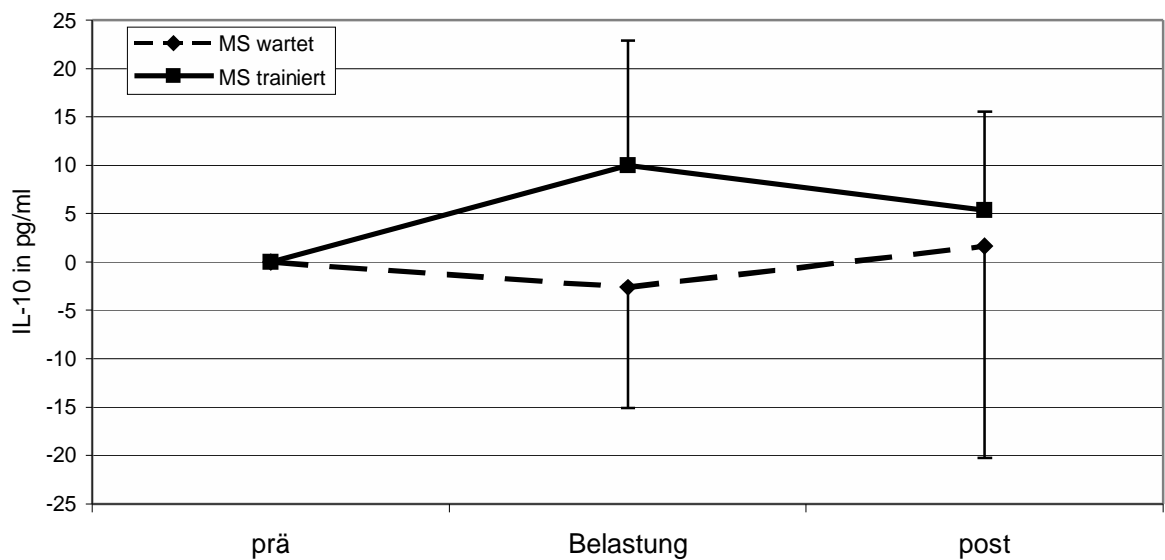


Abb. 16 Veränderungen zu den Basalwerten der IL-10 Konzentration in pg/ml zu den Basalwerten unter körperlicher Kurzzeitbelastung nach dem Training  
 Vergleich MS wartet und MS trainiert  
 Mittelwert und Standardabweichung (SD).



## 5. DISKUSSION

### ALLGEMEINES

In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass sich bei MS-Patienten sowohl die endokrine Antwort als auch die Immunantwort auf akuten körperlichen Stress (Kurzzeitbelastung von 30 Minuten bei 60% der maximalen Sauerstoffaufnahmefähigkeit) nicht signifikant von der Antwort einer gesunden Kontrollgruppe unterschied.

Das galt auch für MS-Patienten nach einer achtwöchigen körperlichen Trainingsphase.

MS-Patienten fühlten sich zudem nach dem Training subjektiv leistungsfähiger (Bartsch, 2005).

Es ist davon auszugehen, dass es sich um eine hinreichend trainingswirksame körperliche Belastung handelte, da der Anstieg der Herzfrequenz und des Laktatwertes sowohl bei der gesunden Kontrollgruppe als auch bei MS-Patienten zeigte, dass alle Gruppen während der Belastung einem starken körperlichen Stress ausgesetzt waren (Witte, 2002).

Des Weiteren stiegen die Katecholamine an (Mladek, 2007), was als Indikator für ausreichende körperliche Belastung gewertet werden kann (Viu, 1992).

Die Belastung auf dem Fahrradergometer als eine ausdauernde konzentrische Muskelbelastung führt zur Induktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und IL-1 ebenso wie die von inflammatorischen (IL-6) und antiinflammatorischen Zytokinen (IL-10) (Ostrowski et al., 1999).

### BDNF UND NGF

In Übereinstimmung mit der Literatur, die erhöhte NGF-Basalwerte bei MS beschreibt (Stadelmann et al., 2002; Kerschensteiner et al., 1999; Valdo et al., 2002), wurde in dieser Studie bei MS-Patienten eine erhöhte Basalwertkonzentration für NGF im Vergleich zu Gesunden gefunden. Die NGF-Serum-

konzentration bei Gesunden zeigt im Verlauf von vier Wochen eine intraindividuelle Stabilität (Lang et al., 2003).

In den Basalwerten für BDNF wurden jedoch im Gegensatz zu den Studien von Sarichelli et al. (2002) und Gielen et al. (2003) keine Unterschiede gefunden. Allerdings wurde von Sarichelli der Unterschied zu Gesunden in den BDNF-Basalwerten nicht mit unstimulierten Proben von MS-Patienten festgestellt, die sich in einer Erkrankungsphase ohne Schub befanden, sondern mit stimulierten Proben. Die Unterschiede fanden sich dort wie auch bei Caggiula et al. (2005) nur bei MS-Patienten, die sich in einem Schub befanden. Da in der vorliegenden Studie unstimulierte Proben untersucht wurden und ein akuter Schub ein Ausschlusskriterium darstellte, steht dies jedoch nicht im Widerspruch zu Sarichelli.

Nach körperlicher Belastung wurde ein Trend zum Anstieg von NGF gefunden. Zugleich bestehen jedoch große interindividuelle Unterschiede der Reaktion auf akute körperliche Belastung, die sich in hohen statistischen Streuungswerten ausdrücken. Deshalb sollten weiterführende Untersuchungen zu dieser Fragestellung gegebenenfalls auch mit den hier untersuchten Patientengruppen durchgeführt werden, um mögliche Ursachen dieser Unterschiede aufzuklären.

Die Ergebnisse der Neutrophininduktion durch akute körperliche Belastung stimmen mit Voruntersuchungen von Alleva et al. (2001) überein. Diese ergaben, dass akuter Stress bei Tieren und Menschen den NGF-Spiegel erhöhen kann. In einer Studie an gesunden Menschen wurde ein Fallschirmsprung als akuter Stressor zur Neutrophininduktion genutzt (Aloe et al., 1994). Eine andere Studie fand signifikant induzierte NGF-Spiegel-Erhöhungen nach experimentellem akutem Stress durch Nikotinentzug bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (Lang et al., 2002).

Diese Studie zeigt, dass eine moderate akute körperliche Belastung eine Induktion von BDNF bewirken kann. BDNF kann die neurokognitiven Funktionen verbessern (Cotman & Brechtold, 2002). Somit könnte der Neurodegeneration und dem Abbau kognitiver Funktionen infolge MS entgegengewirkt werden. Insbesondere durch die BDNF-Induktion kann moderate körperliche Belastung bei MS somit neuronale Erholung und Steigerung der Plastizität des Gehirns bewirken.

## IL-6 UND IL-6R

Es gibt unterschiedliche Ursachen für einen IL-6 Anstieg:

- IL-6 wirkt immunmodulierend, indem es „Akute-Phase-Proteine“ induziert, die HPA-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal-axis) stimuliert und dabei die inflammatorische Antwort kontrolliert (Chrousos et al., 1995).
- Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen intensivem Training und IL-6 Anstieg durch lokale Muskelfaserzerstörungen gefunden, die die IL-6 Produktion anregen (Ostrowski et al., 1998a; Bruunsgaard et al., 1997; Rhode et al., 1997).
- Andererseits ist ein IL-6 Anstieg auch mit psychischem Stress beschrieben worden (Goebel et al., 2000).

In den Basalwerten wurde sowohl für IL-6 als auch für IL-6R kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesunden und den MS-Patienten gefunden. Dies steht im Gegensatz zu Stelmasiak et al. (2001). Der EDSS-Mittelwert bei der Studie von Stelmasiak lag aber mit 3,6 höher als in der vorliegenden Studie mit 2,3.

Auch Stelmasiak fand bei höheren EDSS-Werten höhere IL-6 Konzentrationen im peripheren Blut, jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem EDSS-Wert und der IL-6 Konzentration. Der geringere EDSS-Wert in dieser Studie könnte auf einen Zusammenhang zur niedrigen IL-6 Konzentration hinweisen.

Als Auswirkung der akuten körperlichen Belastung ergab sich in der vorliegenden Studie sowohl bei MS-Patienten als auch bei Gesunden ein signifikanter Anstieg von IL-6.

Die Studie von Heesen et al. (2002a) zeigte während der Einwirkung von psychologischem Stress einen Abfall von IL-6 und IL-6R in stimulierten Blutproben. Dieser war allerdings nicht signifikant. Hieraus lässt sich ableiten, dass akute körperliche Belastung im Gegensatz zu psychologischem Stress als Stressor besser geeignet sein könnte, um einen reproduzierbaren IL-6-Anstieg zu induzieren. Um die in dieser Studie und der vorgefundenen Literatur teils widersprüchlichen Ergebnisse zu interpretieren, müssen weitere Einflußfaktoren untersucht werden. Die unterschiedlichen Verlaufsformen der MS haben nach Duran et al. (2001)

keinen Einfluss auf die Zahl der zytokinproduzierenden Zellen. Hier lässt sich somit keine Ursache für differierende Ergebnisse von Zytokinen in den verschiedenen Studien finden. Die Interferontherapie, welche den IL-6-Spiegel anhebt, wie Nakatsuji et al. (2006) ca. 10 Stunden nach der Injektion von Interferon  $\beta$  beschrieben und der nach 24 Stunden wieder das Ausgangsniveau erreichte, traf für die vorliegende Studie nicht zu, da die Interferontherapie am Vortag als Ausschlusskriterium galt.

## IFN-GAMMA, TNF-ALPHA UND IL-10

IFN-gamma ist ein wichtiges Zytokin bei der Infektabwehr. Weiterhin bildet es ein Gegengewicht zu Immunsuppression und Endotoxintoleranz (Northoff et al., 1998). Dieser Regulationsmechanismus könnte die unterschiedlichen Effekte eines moderaten und eines extensiven Trainings – so zum Beispiel den protektiven Effekt eines moderaten Trainings und eine erhöhte Infektanfälligkeit nach extensiven Training oder „Übertraining“ – erklären (Rhind, 1995).

Die Zytokinausschüttung nach der Belastung zeigt bei dieser Studie ein deutliches Th-1-Zytokinmuster. Direkt nach der Belastung wurde IFN-gamma in allen Gruppen stark induziert. Shepard und Shek (1997) fanden nach milder körperlicher Belastung eine Erhöhung, nach extensiver Belastung dagegen eine Erniedrigung von IFN-gamma.

Der Abfall von IFN-gamma fiel bei den MS-Patienten der vorliegenden Studie mit Training tendenziell geringfügig höher aus als bei den untrainierten Patienten. Aus der Betrachtung der Korrelation zwischen Krankheitsdauer und IFN-gamma scheint es möglich, dass mit zunehmender Krankheitsdauer zu einer verstärkten Reaktion von IFN-gamma auf körperliche Belastung kommt.

Bei Gesunden beugt mäßiges Training Infekten vor, während massive körperliche Belastung zu mehr Infekten führen kann (Niemann & Nehlsen-Cannarella, 1994). Es ist denkbar, dass ähnliche Mechanismen auch für Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie der MS gelten: Eine mäßige Trainingsbelastung führt zur Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit, wogegen eine hohe

Belastung zu einer Verstärkung der autoaggressiven Entzündungsreaktion führt (Shepard & Shek, 1997).

Auch während Erkrankungsschüben der MS wurden Erhöhungen von TNF-a und IFN-gamma beschrieben (Caggiula, 2005). In der vorliegenden Studie galt jedoch ein akuter Schub als Ausschlusskriterium.

Studien zum TNF-a Spiegel während und nach körperlicher Belastung führten bei Gesunden zu unterschiedlichen Ergebnissen (Rhind et al., 1995; Ostrowski et al., 1998b; Starkie et al., 2005). Ostrowski untersuchte Marathonläufer und stellte einen starken Anstieg der TNF-a Serumspiegel in der ersten Stunde der Belastung fest. Die Serumspiegel von TNF-a fielen dann aber langsam wieder ab. Erhöhte Glukokortikoidspiegel stehen im Verdacht, die TNF-a-Spiegel nach körperlicher Belastung zu supprimieren (Rhind et al., 1995). Starkie et al. beschrieben unter dem Stressor Hitze bei 90-minütiger Belastung und 70% der VO<sub>2</sub>max keinen Anstieg für IL-6 und TNF-a. Außerdem wurde eine Induktion von Cortison während Ausdauerbelastung beschrieben (Howlett, 1987). Hier könnte die Erklärung für unterschiedliche TNF-a Ergebnisse in den Studien mit unterschiedlichen Belastungsmustern sein.

TNF-a und IL-10 wurden in dieser Studie durch körperliche Belastung nicht signifikant induziert. Trotzdem zeigten die Patienten ohne Training den Trend einer geringeren Zytokinantwort von IL-10 auf körperliche Belastung, während die Basalwerte für IL-10 und TNF-a höher waren als bei den trainierten Patienten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant, es zeigte sich lediglich ein Trend im Gruppeneffekt für IL-10. In der vorliegenden Studie wurde im Einklang mit Ostrowski et al. (1999) nach dem Training in der Trainingsgruppe im Gegensatz zur Wartegruppe der Trend zur Induktion von IL-10 beobachtet.

Der von Perella et al. (2006) gefundenen Zusammenhang zwischen niedrigen IL-10 Werten im peripheren Blut und einem akutem Krankheitsschub konnte in dieser Untersuchung ausgeschlossen werden, da ein akuter Schub als Ausschlusskriterium galt.

In einer Studie (Ostrowski et al. 1999) wurden IL-10 Antworten auf körperliche Belastungen dargestellt. Die Autoren zeigten im Vergleich zu Basalwerten, die sie

eine Woche vorher bestimmten, direkt nach körperlicher Belastung einen Anstieg von IL-10. Im Verlauf der nächsten zwei Stunden sank die Konzentration wieder ab.

Die traumatische Verletzung ist ein weiterer Stressfaktor, für den eine Korrelation mit einem IL-10 Anstieg nachgewiesen wurde. Die Empfindlichkeit für eine Infektion ist nach Verletzungen des Gehirns durch entstehende Immundepression erhöht (Woiciechowsky, et al. 1998). Woiciechowsky vermutet, dass die IL-10-Induktion als ein Immunsuppressor auf TH-1-vermittelte Immunfunktionen wirkt. In-vitro Studien zeigten, dass Katecholamine innerhalb von Minuten die Sekretion von IL-10 aus unstimulierten Monozyten triggern.

## EINORDNUNG DER ERGEBNISSE

Das Ziel, MS-Patienten durch körperliches Training zu aktivieren und dann gegebenenfalls zu stabilisieren, führte wegen der Zumutbarkeit der Belastungen zu Einschränkungen bei der Einbeziehung möglicher Personen in ein Trainingsprogramm.

Die Patienten sollten eine bestimmte Mindestbelastungsfähigkeit besitzen und sich nur begrenzt subjektiv beeinträchtigt fühlen. Somit wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem EDSS eingeschlossen. Außerdem wiesen die meisten Patienten eine schubförmige Verlaufsform mit einer geringen Krankheitsaktivität auf. Einige Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie nicht in der Lage waren, die geforderten Tests sicher abzuschließen.

Dies führte zu einer Verminderung der ursprünglichen Stichprobe um etwa ein Drittel.

Vergleiche dieser Studie mit Studien anderer Autoren sind somit nur möglich, wenn auch dort vergleichbare Rahmenbedingungen genannt werden. Bisher sind keine weiteren Studien bezüglich Multipler Sklerose, Fitness und Immunparametern bekannt, da ähnliche Studien nur mit gesunden Probanden veröffentlicht wurden.

Für diese Studie gilt, dass die Ergebnisse nur auf die Teilgruppe der MS-Patienten übertragen werden kann, die physisch gut belastbar sind und somit eine halbstündige Belastung auf einem Fahrradergometer bewältigen können.

Die Zytokinantwort auf akute körperliche Belastung zeigt sowohl bei Gesunden als auch bei trainierenden bzw. nicht trainierenden MS-Patienten erhebliche individuelle Unterschiede. Diese Unterschiede erweisen sich als zeitlich stabile individuelle Merkmale, wie Nachuntersuchungen nach vier Wochen ergaben (Lang et al., 2003). Die Ursache dafür wird in der genetisch festgelegten Fähigkeit zur Antwort auf bestimmte Reize (Auslöser) vermutet, die selbst bei Gesunden stark variiert (Santamaria et al., 1989). Eine hohe Streuung der Gruppenmittelwerte erschwert deshalb die Aussagen über signifikante Veränderungen als Reaktion auf Belastungen.

Weiterhin könnten die unterschiedlichen Entnahmezeiten der Blutproben bei den einzelnen Studien (circadiane Rhythmik) die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Stufen beeinträchtigen.

Einige Autoren haben Änderungen auch mehrere Stunden nach der körperlichen Belastung verfolgt und bei Immunparametern Veränderungen festgestellt (Drenth et al., 1998). Praktisch durchführbar war in dieser Studie mit ambulanten Patienten nur eine Beobachtung der Veränderungen eine halbe Stunde nach Belastung. Mit dieser Studie war daher keine Aussage über den weiteren Verlauf der Veränderungen möglich. Deshalb ist es schwierig übereinstimmende Ergebnisse zu finden.

Die Interpretation der Studienergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Literatur wird dadurch erschwert, dass noch eine relativ große Zahl von Studien mit unterschiedlichen Patienten- bzw. Zielgruppen und Design vorliegt oder in den Studien zu kleine Gruppen mit MS vorhanden sind.

Es stellt sich allerdings die Frage ob bei einer Autoimmunerkrankung wie der MS überhaupt eine Messgröße geben kann, die eindeutig als positiv oder negativ für den Krankheitsprozess bewertet werden kann. Gerade in den letzten Jahren wird deutlich, dass Entzündungsreaktionen im ZNS möglicherweise auch eine neuroprotektive Funktion bei MS haben können (Hohlfeld et al., 2000).

## 6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Studien zum körperlichen Training bei EAE, MS und anderen Autoimmunkrankheiten haben günstige oder keine Effekte auf den Erkrankungsverlauf gezeigt (Mostert/Kesselring, 2002; Petajan et al., 1996; Shepard und Shek, 1996). Bis heute ist nicht geklärt, ob Effekte auf einer Änderung der Immunmodulation durch das Training, oder durch körperliche Aktivierung nach einer langen Zeit der Schonung entstanden sind.
2. Zusammenfassend ergaben unsere Untersuchungen, dass MS-Patienten und besonders Patienten ohne Training eine geringere Zytokininduktion bei akutem körperlichen Stress zeigen. Diese geringere Antwort auf körperlichen Stress scheint auch nach einem achtwöchigen Intervall-Training, zweimal pro Woche nur teilweise wiederhergestellt zu sein. Da diese Schlussfolgerung auf gering signifikanten Veränderungen beruht, sind weitere Studien mit einer höheren statistischen Aussagekraft notwendig.
3. In weiterführenden Studien sollten die Patienten länger als 8 Wochen trainiert und beobachtet werden. Dabei sollte eine höhere Anzahl von Probanden einbezogen, sowie zusätzliche immunologische und endokrine Parameter bestimmt werden.
4. Die Ergebnisse könnten ein Indikator für einen immunmodulatorischen Effekt eines Trainings sein. Bei Gesunden hat ein moderater Trainingseffekt positive Auswirkungen. Erschöpfendes Training führt dagegen zum Anstieg des Infektionsrisikos (Nieman & Nehlsen-Canarella, 1994). Für Gesunde wird daher ein fast tägliches Training von ca. 30 Minuten empfohlen (Nieman, 2003). Möglicherweise hat ein analoger Mechanismus bei Krankheiten wie MS Einfluss auf die autoimmune Krankheitsaktivität. Moderates Training könnte dabei die Toleranz erhöhen, wogegen erschöpfendes Training den Entzündungsprozess vorantreiben könnte (Shepard & Shek, 1997).



## 7. TABELLEN & ABBILDUNGEN

### 7.1 TABELLEN

AKUTBELASTUNG			baseline	30 min	60 min
MS-Patienten	NGF (n=25)	Mittelwert	43,98	53,76	50,15
		± SD	71,51	107,57	104,25
	BDNF (n=24)	Mittelwert	4504,81	5953,73	4891,53
		± SD	2701,09	3364,44	3896,97
gesunde Kontrollgruppe	NGF (n=20)	Mittelwert	10,80	11,12	10,89
		± SD	4,65	5,03	4,38
	BDNF (n=20)	Mittelwert	4717,16	6761,28	4855,81
		± SD	2199,61	4883,38	3081,02

Tab. 6: Akutbelastung: NGF und BDNF – MS und gesunde Kontrollgruppe - Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

AKUTBELASTUNG			baseline	30 min	60 min
MS-Patienten	IL-6 (n=26)	Mittelwert	1,27	1,74	2,39
		± SD	0,83	1,09	1,31
	IL-6R (n=28)	Mittelwert	34705,68	34693,64	32885,57
		± SD	8570,11	8143,84	8569,66
gesunde Kontrollgruppe	IL-6 (n=20)	Mittelwert	1,10	1,68	2,35
		± SD	0,78	1,16	1,31
	IL-6R (n=20)	Mittelwert	32528,50	34150,80	32242,40
		± SD	5864,45	7783,09	7042,92

Tab. 7: Akutbelastung: IL-6 und IL-6R – MS und gesunde Kontrollgruppe - Mittelwert, Standardabweichung (SD) in pg/ml

<b>AKUTBELASTUNG</b>	<b>Zeiteffekt</b>	<b>Gruppeneffekt</b>	<b>Zeit x Gruppen- interaktion</b>
IL-6 (26 MS/20 gesund)	F(2,43) = 44,702	F(1,44) = 0,204	F(2,43) = 0,194
	p < 0,001	p = 0,654	p = 0,824
IL-6R (28 MS/20 gesund)	F(2,45) = 10,522	F(1,46) = 2,723	F(2,45) = 1,341
	p < 0,001	p = 0,106	p = 0,272
NGF (25 MS/20 gesund)	F(2,42) = 2,593	F(1,43) = 0,828	F(2,42) = 2,068
	p = 0,087	p = 0,368	p = 0,139
BDNF (24 MS/20 gesund)	F(2,41) = 3,90	F(1,42) = 0,036	F(2,41) = 0,185
	p = 0,028	p = 0,851	p = 0,832

Tab. 8: Akutbelastung: IL-6, IL-6R, BDNF und NGF - Auswertung und Signifikanzen der Differenzwerte

<b>PRÄ-TRAINING</b>			<b>baseline</b>	<b>30 min</b>	<b>60 min</b>
<b>MS- trainiert</b>	NGF (n=14)	Mittelwert	64,36	81,57	76,33
		± SD	91,66	139,44	135,50
	BDNF (n=12)	Mittelwert	3750,02	5501,15	4491,54
		± SD	2606,62	3415,61	3973,34
<b>MS- wartet</b>	NGF (n=13)	Mittelwert	18,84	19,09	17,94
		± SD	6,23	6,47	6,40
	BDNF (n=12)	Mittelwert	5741,17	5061,69	3607,90
		± SD	2690,77	3239,89	3012,70

Tab. 9: Belastung prä Training: NGF und BDNF - MS wartet und MS trainiert - Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

PRÄ-TRAINING			baseline	30 min	60 min
MS- trainiert	IL-6 (n=13)	Mittelwert	1,20	1,70	2,34
		± SD	0,94	1,30	1,11
	IL-6R (n=15)	Mittelwert	32953,73	33251,93	31865,20
		± SD	8284,09	8588,34	9673,20
MS- wartet	IL-6 (n=12)	Mittelwert	1,32	1,74	2,39
		± SD	0,78	0,90	1,44
	IL-6R (n=13)	Mittelwert	36727,15	36357,15	34062,92
		± SD	8770,86	7587,89	7298,57

Tab. 10: Belastung prä Training: IL-6 und IL-6R - MS wartet und MS trainiert - Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

PRÄ-TRAINING	Zeiteffekt	Gruppeneffekt	Zeit x Gruppen- interaktion
IL-6 (12 MS-wartet/13 MS-trainiert)	F(2,22)=16,919 p<0,001	F(1,23)=0,068 p=0,797	F(2,22)=0,065 0,937
IL-6R (13 MS-wartet/15 MS-trainiert)	F(2,25)=5,862 p=0,008	F(1,26)=0,874 p=0,358	F(2,25)=0,701 p=0,506
NGF (13 MS-wartet/14 MS-trainiert)	F(2,24)=2,745 p=0,084	F(1,25)=1,121 p=0,300	F(2,24)=1,412 p=0,263
BDNF (12 MS-wartet/12 MS-trainiert)	F(2,21)=1,009 p=0,382	F(1,22)=3,306 p=0,083	F(2,21)=1,617 p=0,222

Tab. 11: Belastung prä Training: IL-6, IL-6R, BDNF und NGF - Auswertung und Signifikanzen der Differenzwerte

POST-TRAINING			baseline	30 min	60 min
MS- trainiert	NGF (n=14)	Mittelwert	46,17	52,38	46,32
		± SD	61,65	78,03	70,84
	BDNF (n=12)	Mittelwert	5993,92	5993,80	4154,42
		± SD	5916,83	3949,90	2480,09
MS- wartet	NGF (n=13)	Mittelwert	15,96	15,49	15,99
		SD	5,75	5,72	5,55
	BDNF (n=12)	Mittelwert	4119,46	4000,42	3927,92
		± SD	2174,66	2801,94	2682,51

Tab. 12: Belastung post Training: NGF und BDNF - MS wartet und MS trainiert - Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

POST-TRAINING			baseline	30 min	60 min
MS- trainiert	IL-6 (n=13)	Mittelwert	1,04	1,54	1,80
		± SD	0,89	1,38	0,67
	IL-6R (n=15)	Mittelwert	37866,53	38637,40	38247,40
		± SD	10691,21	10435,13	11331,34
MS- wartet	IL-6 (n=12)	Mittelwert	1,89	2,30	2,81
		± SD	2,12	2,12	2,18
	IL-6R (n=13)	Mittelwert	37045,77	35745,08	35677,62
		± SD	12129,28	9862,65	11677,62

Tab. 13: Belastung post Training: IL-6 und IL-6R - MS wartet und MS trainiert - Mittelwert und Standardabweichung (SD) in pg/ml

POST-TRAINING	Zeiteffekt	Gruppeneffekt	Zeit x Gruppen- interaktion
IL-6	F(2,22)=13,934	F(1,23)=0,014	F(2,22)=0,298
(12 MS-wartet/13 MS-trainiert)	p<0,001	p=0,908	p=0,745
IL-6R	F(2,25)=0,103	F(1,26)=1,155	F(2,25)=0,615
(13 MS-wartet/15 MS-trainiert)	p=0,902	p=0,292	p=0,548
NGF	F(2,24)=1,242	F(1,25)=0,366	F(2,24)=1,715
(13 MS-wartet/14 MS-trainiert)	p=0,307	p=0,550	p=0,201
BDNF	F(2,21)=0,841	F(1,22)=0,171	F(2,21)=0,697
(12 MS-wartet/12 MS-trainiert)	p=0,445	p=0,683	p=0,509

Tab. 14: Belastung post Training: IL-6, IL-6R, BDNF und NGF - Auswertung und Signifikanzen der Differenzwerte

<b>Wert</b>	<b>Anstrengungsgrad</b>	
<b>6</b>	Sehr, sehr leicht	[ ]
<b>7</b>	Extrem leicht	[ ]
<b>8</b>	.....	[ ]
<b>9</b>	Sehr leicht	[ ]
<b>10</b>	.....	[ ]
<b>11</b>	Leicht	[ ]
<b>12</b>	.....	[ ]
<b>13</b>	Etwas anstrengend	[ ]
<b>14</b>	.....	[ ]
<b>15</b>	Anstrengend , schwer	[ ]
<b>16</b>	.....	[ ]
<b>17</b>	Sehr anstrengend	[ ]
<b>18</b>	.....	[ ]
<b>19</b>	Extrem anstrengend	[ ]
<b>20</b>	Sehr, sehr anstrengend	[ ]

Abb. 17: BORG-Skala

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abbas, A.K., Lichtmann, H.H.T., Pober, J.S.: Cellular and Molecular Immunology. 2nd Saunders (1993), Philadelphia.
2. Alleva, E., Santucci, D. (2001). Psychosocial versus „physical“ stress situations in rodents and humans: the role of neurotrophins. *Physiol. Behav.* 73: 313-320.
3. Aloe, L., Bracci-Laudiero, L., Alleva, E., Lambiase, E., Micera, A., Tirassa, P.: Emotional stress induced by parachute jumping enhances blood nerve growth factor levels and the distribution of nerve growth factor receptors in lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 10440-10444, 1994
4. Bartsch, K.: Effekte eines cardio-pulmonalen Ausdauertrainings auf Parameter der Lebensqualität bei MS-Patienten. Med. Dissertation. Universität Hamburg, 2005.
5. Baum, M., Liesen, H.: Sport und Immunsystem. *Orthopädie* 26: 976-980, 1997
6. Bayas, A., Rieckmann, P.: Multiple Sklerose und Sport. *Akt. Neurologie* 27: 258-261, 2000
7. Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlmann, T., Bruck, W.: Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000 Jun;123 ( Pt 6):1174-83
8. Bjarnadottir, O.H., Konradsdottir, A.D., Reynisdottir, K., Olafsson, E.: Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler* 2007 Jul;13(6):776-82

9. Bös, K., Wydra, G.: Ein Koordinationstest für die Praxis der Therapiekontrolle. *Zeitschrift für Krankengymnastik* 36 (12): 777-798, 1984
10. Borg, G., Noble, B.J.: Perceived Exertion. In: Wilmore, H., eds.: *Exercise and Sports*. London: Sciences Review. Academic Press 2: 131–153, 1974
11. Brenner, I.K., Natale, V.M., Vasiliou, P., Moldoveanu, A.I., Shek, P.N., Shepard, R.J.: Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response. *Eur J Physiol* 80: 452-460, 1999
12. Van Boxel-Dezaire, A.H., Hoff, S.C., van Oosten, B.W., Verweij, C.L., Drager, A.M., Ader, H.J. et al.: Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different stages in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 45: 695-703, 1999
13. Bruunsgaard, H., Galbo, H., Halkjaer-Kristensen, J., Johansen, T.L., MacLean, D.A., Pedersen, B.K.: Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 499.3: 833-841, 1997
14. Caggiula, M., Batocchi, P., Frisullo, G., Angelucci, F., Patanella, K., Sancricca, C., Nociti, V., Tonali, P.A., Mirabella, M.: Neutrophic factors and clinical recovery in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Scand.J. Immunol.* 62, 176-182, 2005
15. Charcot, J.M.: *Lectures on the diseases of the nervous system*. London. New Sydenham Society. S. 157-222, 1879
16. Chrousos, G.P.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332: 1351-1362, 1995
17. Cotman, C.W. & Berchtold, N.C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 25: 295-301.



18. Compston, A.: Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62; 553-561; 1997
19. Davis, F.A., Michael J.A.; Tomaszewski J.S.: Fluctuation of motor function in multiple sclerosis related to circadian temperature variations. *Dis Nerv Syst* 34: 33-36, 1973
20. Drenth, J.P., Krebbers, R.J., Bijzet, J., van der Meer, J.W.: Increased circulating cytokine receptors and ex-vivo interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 $\beta$  production but decreased tumor-necrosis factor alpha production after a 5-km run. *Eur. J. Clin. Invest.* 28: 866-872, 1998
21. Duran, I., Martinez-Caceres, E.M., Brieva, L., Tintore, M., Montalban, X.: Similar pro- and anti-inflammatory cytokine production in the different clinical forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001 Jun; 7(3):151-156
22. Fetz, F.: Standhochsprung (Jump and Reach). In: *Sportmedizinische Tests; praktische Anleitung zu sportmedizinischen Tests in Schule und Verein.* ÖBV. Pädagogischer Verlag, Wien; 20-24, 1993
23. Gielen, A., Khademi, M., Muhallab, S., Olsson, T., Piehl, F.: Increased brain-derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Scand. J. Immunol.* 57: 493-497, 2003
24. Goebel, M.U., Mills, P.J., Irwin, M.R., Ziegler, M.G.: Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-[alpha] Production After Acute Psychological Stress, Exercise, and Infused Isoproterenol: Differential Effects and Pathways. *Psychosom Med* 62: 591-598, 2000
25. Hadjiconstantinou, M., McGuire, L., Duchemin, A.M., Laskowski, B., Kiecolt-Glaser, J., Glaser, R.: Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress. *J. Neuroimmunol.* 116:102-6, 2001

26. Hansen, M.S., Dieckmann, B., Jensen, K., Jakobsen, B.W.: The reliability of balance test performed on the kinesthetic ability trainer (KAT 2000). *Knee Surg. Sport Traumatol. Arthrosc* 8: 180-185, 2000
27. Haupts, M.: Overestimation of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt* 2001 Feb;72(2): 161
28. Heesen, C., Schulz, H., Schmidt, M., Gold, S., Tessmer, W., Schulz, K.H. (2002a). Endocrine and cytokine responses to acute psychological stress in multiple sclerosis. *Brain Behavior and Immunity* 16: 282-287.
29. Heesen, C., Gold, S.M., Hartmann, S., Mladek, M., Reer, R., Braumann, K.M., Wiedemann, K., Schulz, K.H.: Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun* 2003 Dec;17(6): 473-481
30. Hein, T., Hopfenmuller, W.: Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt* 2000 Apr;71(4): 288-94
31. Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Lassmann, H., Wekerle, H.: The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 107: 161-166, 2000.
32. Hohlfeld, R., Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Lassmann, H., Wekerle, H.: The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 27 Suppl. 1: 1-7, 2006
33. Hoffmann-Goetz, L., Pedersen, B.K.: Exercise and the immune system: a model of the stress response. *Immunol. Today* 15, 283-387, 1994.
34. Howlett, T.A.: Hormonal response to exercise and training: a short review. *Clin. Endocrinol.* 26: 723-742, 1987

35. Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., Zinkernagel, R.M.: Grundlagen der Immunologie. In: „Medizinische Mikrobiologie.“, 9.Ed (1998) 43-131.
36. Kerschensteiner, M., Gallmeier, E., Behrens, L., Klinkert, W.E.F., Kolbeck, R., Hoppe, E., Oropeza-Wekerle, R.L., Bartke, I., Stadelmann, C., Lassmann, H., Wekerle, H., Hohlfeld, H.: Activated human T cells, B cells and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in vitro and in brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J. Exp. Med.*, 189, 865-870, 1999
37. Kesselring, J. Klinik. In: Kesselring, J.(Hrsg.) Multiple Sklerose. Kohlhammer, Stuttgart ; S. 96, 1997
38. Krupp, L.B., Alvarez, L.A., La Rocca N.G., Scheinberg L.C.: Fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 45: 435-437, 1988
39. Krupp, L.B., Pollina, D.A.: Measurement and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 9: 456-460, 1996
40. Krupp, L.B.: Mechanisms, measurement and management of fatigue in multiple sclerosis. In: Thompson, A.J., Polman, C., Reinhard, H., eds. *Multiple sclerosis: clinical challenges and controversies*. London: Martin Dunitz: 283–294, 1997
41. Krupp, L.B., Rizvi, S.A.: Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 58: S32-S39, 2002
42. Kurtzke, J.F.: Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452, 1983
43. Laman, J.D. , Thompson, E.J., Kappos, L.: Balancing the Th1/Th2 concept in multiple sclerosis. *Immunol. today* 19: 489-490, 1998

44. Lang, U., Gallinat, J., Kuhn, S., Jockers-Scherübl, M.C., Hellweg, R.: Nerve growth factor and smoking cessation. *Am. J. Psychiatry* 159, 674-675, 2002.
45. Lang, U., Gallinat, J., Danker-Hopfe, H., Bajbouj, M., Hellweg, R.: Nerve growth factor serum concentrations in healthy human volunteers: physiological variance and stability. *Neurosci Lett* 2003 Jun 19; 344(1): 13-16, 2003
46. Lassmann, H. (Pathologische Anatomie und experimentelle Modelle. In: Kesselring, J. (Hrsg.) *Multiple Sklerose*. Kohlhammer, Stuttgart: 18-45, 1997
47. Lublin, F.D., Reingold, S.C. for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis, 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 46, 907-911, 1996.
48. Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., Lassmann, H.: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 47, 707-17, 2000
49. Martino, G., Grohovaz, F., Brambilla, E., Codazzi, F., Consiglio, A., Clementi, E., Filippi, M., Comi, G., Grimaldi, L.M.: Proinflammatory cytokines regulate antigen-independent T-cell activation by two separate calcium-signaling pathways in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 1998 Mar;43(3):340-9
50. Mathiowetz, V., Weber, K., Kashman, N., Volland, G.: Adult norms for the nine hole finger dexterity. *The occupational therapy. J. Med. Research* 23: 24-38, 1978
51. Mattson, M.P.: Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain Res.* 886: 47-53, 2000

52. Mitrovic, B., Stock, G., Perez HD., Dinter H. Molekular Aspekte der Behandlung der Multiplen Sklerose. In: „Handbuch der molekularen Medizin“ Band 5, Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ganten, D., Ruckpaul, K. (Hrsg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999 S. 411-445
53. Miller, S.D., McRae, B.L., Vanderlugt, C.L. et al.: Evolution of the T-cell repertoire during the course of experimental immune-mediated demyelinating diseases. *Immunol Rev (Denmark)*, Apr 1995, 144: 225-244
54. Mostert, S., Kesselring, J.: Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 8: 161-168, 2002
55. Mumford, C., Compston, A.: Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach the CAMBS score. *J. Neurol.* 240: 209-215, 1993
56. Nakatsuji, Y., Nakano, M., Moriya, M., Kishigami, H., Tatsumi, C. et al.: Beneficial effect of interferon- $\beta$  treatment in patients with multiple sclerosis is associated with transient increase in serum IL-6 level in response to interferon- $\beta$  injection. *Cytokine* 36, 69-74, 2006
57. Namerow, N.S.: Temperature effect on critical flicker fusion in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 25: 269-275, 1971
58. Nieman, D.C., Nehlsen-Cannaralla, S.L.: The immune response to exercise. *Semin. Hematol.* 31: 166-179, 1994
59. Nieman, D.C.: Current perspective on exercise immunology, *Curr. Sports Med. Rep.*, Oct; 2(5): 239-242, 2003
60. Northoff, H., Weinstock, C., Berg, A.: The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 15: S167-171, 1994

61. Northoff, H., Berg, A.S., Weinstock, C.: Similarities and differences of the immune response to exercise and trauma: the IFN-gamma concept. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 497-504, 1998
62. Oksenberg, J.R., Barcellos, L.F.: The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000 May; 6 Suppl 2: 10-14, 2000
63. Ostrowski, K., Rohde, T., Zacho, M., Asp, S., Pedersen, B.K.: Evidence that interleukin-6 is produced in the human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol* 508.3: 949-953, 1998a
64. Ostrowski, K., Hermann, C., Bangash, A., Schjerling, P., Nielsen, J.N., Pedersen, B.K.: A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol* 513.3: 889-894, 1998b
65. Ostrowski, K., Rohde, T., Asp, S., Schjerling, P., Pedersen, B.K.: Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 515: 287-291, 1999
66. Le Page, C., Bourdoulous, S., Beraud, E., Couraud, p.O., Rieu, M., Ferry, A.: Effect of physical exercise on adoptive experimental auto-immune encephalomyelitis in rats. *Eur J Appl Physiol* 73: 130-135, 1996
67. Pedersen, B., Hoffmann-Goetz, L.: Exercise and the immune system. *Physiol Rev* 80: 1055-1081, 2000
68. Pedersen, B.K., Ostrowski, K., Rohde, T., Bruunsgaard, H.: The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 505-511, 1998
69. Perrella, O., Sbreglia, C., Perrella, M., Spettini, G., Gorga, F., Pezella, M., Perrella, A., Atripaldi, L., Carrieri, P.: Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha: model of immunomodulation in multiple sclerosis. *Neurol. Res.* 28(2): 193-195, 2006

70. Petajan, J. H., Gappmaier, E., White, A. T., et.al.: Impact of Aerobic Training on Fitness and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 39: 432-441, 1996
71. Peter, A., Pichler, W.J.: Zytokine. In: *Klinische Immunologie*, 2. Auflage, Urban Schwarzenberg Verlag: 35-51, 1996
72. Poser, C.M. Exacerbations, activity and progression im multiple sclerosis. *Arch Neurol* 37 (1980): 471-474
73. Poser, C.M.: New diagnostic criterias for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227-231, 1983
74. Pozzilli, C., Romano, S., Cannoni, S.: Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today. *J. Rehabil. Res. Dev.* 39: 175-185, 2002
75. Ramirez, F., Mason, D.: Induction of resistance to active experimental allergic encephalomyelitis by myelin basic protein specific TH-2 cell lines generated in the presence of glucocorticoids and IL-4. *Eur. J. Immunol.* 30: 307-758, 2000
76. Rhind, S. G., Shek, P. N., Shepard, R. J.: The impact of exercise on cytokines and receptor expression. *Exercise Immunology Review* 1: 97-148, 1995
77. Rhode, T., MacLean, D.A., Richter, E.A., Kiens, B., Pedersen, B.K.: Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6. *Am J Physiol* 273: 85-91, 1997
78. Rietberg, M.B., Brooks, D., Uitdehaag, B.M., Kwakkel, G.: Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1)
79. Santamaria, P., Gherz, R.C., Bryan, M.K.: Involvement of class II MHC molecules in LPS-induction of rIL-1/TNF secretion by human monocytes; quantitative differences at polymorphic level. *J. Immunol. Rev.* 3: 913-919, 1989

80. Seiler, W., Müller, H., Hiemke, C.: Interleukin-6 in plasma collected with an indwelling cannula reflects local, not systemic, concentrations. *Clin. Chem.* 40: 1778-9, 1994
81. Shepard, R.J., Shek, P.N.: Autoimmune disorders, physical activity, and training with particular reference to rheumatoid arthritis. *Exercise Immunology Review* 3: 53-67, 1997
82. Stadelmann, C., Kerschensteiner, M., Misgeld, T., Brück, W., Hohlfeld, R., Lassman, H.: BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions. Neuroprotective interactions between immune cells and neuronal cells? *Brain* 2002, 125: 75-85
83. Starkie, R.L., Hargreaves, M., Rolland, J., Febbraio, M.A.: Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise. *Brain Behavior and Immunity* 19: 404-412, 2005
84. Stelmasiak, Z., Koziol-Montewka, M., Dobosz, B., Rejdak, K.: IL-6 and sIL -6R concentration in the cerebrospinal fluid and serum of MS patients. *Med Sci Monit* 7(5): 914-918, 2001
85. Svensson, B; Gerdle, B; Elert, J.: Endurance training in patients with multiple sclerosis: five case studies. *Phys Ther* 1994 Nov; 74(11): 1017-1026
86. Theoharides, T.C., Konstantinidou, A.D.: Corticotropin-releasing hormone and the blood-brain-barrier. *Front. Biosci.* 12(1): 1615-1628, 2007
87. Valdo, P., Stegagno, C., Mazzucco, S., Zuliani, E., Zanusso, G.L., Moretto, G., Raine, C.S., Bonetti, B.: Enhanced expression of NGF receptors in multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002, 61: 91-98
88. Viu, A.: Plasma hormones and physical exercise. *Int. J. Sports med.* 13, 201-209, 1992



89. Voskuhl, R.R.; Martin, R.; Bergman, C.; Dalal, M.; Ruddle, N.H.; McFarland, H.F.: T helper 1 (Th1) functional phenotype of human myelin basic protein-specific T lymphocytes. *Autoimmunity* 15(2):137-143, 1993
90. Wekerle, H.; Kojima, K.; Lannes-Vieira, J.; Lassmann, H.; Linington, C.: Animal models. *Ann Neurol* 36: 47-53, 1994
91. Witte, J.: Der Einfluss eines ausdauerorientierten Intervalltrainingsprogramms auf die Koordination bei Patienten mit Multipler Sklerose. Diplomarbeit des Fachbereiches Sportwissenschaft. Universität Hamburg, 2002
92. Woiciechowsky, C., Asadullah, K., Nestler, D., Eberhardt, B., Platzer, C., Schoning, B., et. al.: Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat. Med.* 4: 803-813, 1998

## 9. ANHANG

### VERZEICHNIS DER TABELLEN

	<i>Seite</i>
Tab. 1 – Zytokinwirkungen nach KAYSER et al. 1998	9
Tab. 2 – Probandencharakteristik zum Zeitpunkt der Akutbelastung	16
Tab. 3 – Probandencharakteristik zum Zeitpunkt des Trainings	17
Tab. 4 – Belastungsverlauf im Trainingsprogramm	23
Tab. 5 – Untersuchungsdesign	24
Tab. 6 – Akutbelastung: NGF und BDNF – MS und gesunde Kontrollgruppe	57
Tab. 7 – Akutbelastung: IL-6 und IL-6R – MS und gesunde Kontrollgruppe	57
Tab. 8 – Akutbelastung: IL-6, IL-6R, BDNF und NGF – Auswertung und Signifikanzen	58
Tab. 9 – Belastung prä Training: NGF und BDNF - MS wartet und MS trainiert	58
Tab. 10 – Belastung prä Training: IL-6 und IL-6R - MS wartet und MS trainiert	59
Tab. 11 - Belastung prä Training: IL-6, IL-6R, BDNF und NGF – Auswertung	59
Tab. 12 - Belastung post Training: NGF und BDNF - MS wartet und MS trainiert	60
Tab. 13 - Belastung post Training: IL-6 und IL-6R - MS wartet und MS trainiert	60
Tab. 14 - Belastung post Training: IL-6, IL-6R, BDNF und NGF – Auswertung	61

Tab. 15 - Belastung post Training: IL-10, TNF-a und IFN-gamma – Mittelwerte 46

Tab. 16 - Belastung post Training: IL-10, TNF-a und IFN-gamma – Auswertung 47

## VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	<i>Seite</i>
Abb. 1 NGF und BDNF unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training – Vergleich MS-Patienten und Kontrollgruppe	31
Abb. 2 IL-6 und IL-6R unter körperlicher Kurzzeitbelastung vor dem Training – Vergleich MS-Patienten und Kontrollgruppe	33
Abb. 3 NGF unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	35
Abb. 4 BDNF unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	36
Abb. 5 IL-6 unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	37
Abb. 6 IL-6R unter körperlicher Belastung vor dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	37
Abb. 7 NGF unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	40
Abb. 8 BDNF unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	40
Abb. 9 IL-6 unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	43

Abb. 10 IL-6R unter körperlicher Belastung nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	33
Abb. 11 NGF und BDNF – Warte- und Trainingsgruppe vor und nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	41
Abb. 12 IL-6 und IL-6R – Warte- und Trainingsgruppe vor und nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	44
Abb. 13 Basalwerte nach dem Training für IFN-gamma, TNF-a und IL-10 Vergleich MS wartet und MS trainiert	45
Abb. 14 Veränderungen der IFN-gamma – Konzentration zu den Basalwerten unter körperlicher Kurzzeitbelastung nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	47
Abb. 15 Veränderungen der TNF-a – Konzentration zu den Basalwerten unter körperlicher Kurzzeitbelastung nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	48
Abb. 16 Veränderungen der IL-10 – Konzentration zu den Basalwerten unter körperlicher Kurzzeitbelastung nach dem Training – Vergleich MS wartet und MS trainiert	48
Abb. 17 BORG-Skala	62

## 10. DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt in erster Linie Herrn PD Dr. med. Christoph Heesen für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. Klaus-Michael Braumann und Herrn Dr. med. Rüdiger Reer danke ich für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Geräte, sowie für die Unterstützung in sportmedizinischen Fragen. Danke an alle Mitarbeiter des Instituts für Sport- und Bewegungsmedizin für die Unterstützung bei der Schaffung der Voraussetzungen für die Untersuchungen.

Herrn Dipl. Psych. Stefan Gold Dank für die Geduld bei der Einführung in die Geheimnisse der Statistik.

Für die Unterstützung bei der labortechnischen und apparativen Seite danke ich vor allem Frau Wiebke Tessmer.

Von großer Hilfe waren die Ärzte der neurologischen Poliklinik des UKE, die die neurologische Untersuchung der MS-Patienten durchführten.

Für die gute Zusammenarbeit und der daraus gewachsenen Freundschaft danke ich meiner Kollegin Mila Mladek herzlich. Danke auch an Sabine Götzen für ihr Durchhaltevermögen auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Dank der Hertie-Stiftung, ohne deren finanzielle Unterstützung die Verwirklichung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Letztendlich ein herzliches Dankeschön allen MS-Patienten und gesunden Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

## **Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 1. Februar 2008

