

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. Manuel A. Friese

MRT Veränderungen unter Progressive Resistance Training bei schubförmiger Multipler Sklerose - Eine prospektive Cross-over Studie.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Damian Rafael Wenzel
aus Aachen

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.09.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jan-Hendrik Buhk

Inhalt

Inhalt	3
1. Einleitung	6
1.1 Multiple Sklerose	6
1.2 Der Effekt von Sport bei Multipler Sklerose	7
1.2.1 Historische Betrachtung	7
1.2.2 Aktuelle Betrachtung	8
1.3 Der Effekt von Sport bei Multipler Sklerose, untersucht im MRT	11
1.4 Ziel der vorliegenden Studie / Fragestellung	19
2. Methode	20
2.1 Einschlusskriterien	20
2.2 Studiendesign und Beschreibung des Krafttrainings	20
2.3 MRT Sequenzen.....	22
2.4 MRT Zielparameter.....	23
2.5 Messung des Gehirnvolumens mit SIENA	24
2.6 Cortical Reconstruction und Messung der Kortexdicke mit Freesurfer.....	24
2.7 Klinische Tests	25
2.7.1 EDSS	25
2.7.2 MSFC.....	25
2.7.3 MS Impact Scale	26
2.7.4 MS Walking Scale.....	26
2.8 Sportphysiologische Tests.....	26
2.9 Statistik.....	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Baseline Untersuchung.....	28
3.1.1 Demographie.....	28
3.1.2. Beziehungen von MRT Basisparametern und sportphysiologischen Parametern.....	29
3.1.3 Ergebnisse der Kortexdickebestimmung mit Freesurfer	30
3.2 Longitudinale Ergebnisse.....	32
3.2.1 Zeitlicher Verlauf von neurologischen und sportphysiologischen Parametern.....	32
3.2.2 Zeitlicher Verlauf der radiologischen Parameter	34

3.2.3 Korrelationen der Änderungen von neurologischen und sportphysiologischen Parametern mit Änderungen der Kortexdicke.....	37
4. Diskussion.....	39
4.1 Baseline-Analyse	39
4.2 Longitudinale Analyse	43
4.3 Limitationen.....	48
4.4 Implikation für weitere Forschung.....	49
4.5 Relevanz der Ergebnisse	50
4.6 Implikation für die Praxis.....	50
5 Zusammenfassung.....	51
6. Anhang.....	54
Literaturverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis:

AD	Axiale Diffusivität
ant	anterior
cent	centralis
CST	Cortico-Spinaler Trakt
CSF	corticospinal Fluid, Liquor
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FA	Fraktionale Anisotropie
G	Gyrus
ins	Insularis
Lat	lateral
LH	Linke Hemisphäre
KE	Knieextensoren
KF	Knieflexoren
MD	Mean Diffusivity
MVC	Maximum Voluntary Contraction
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite (nach z-Transformation)
MSFCTOTAL	MSFC ohne z-Transformation
MRT	Magnetresonanztomographie

oc	occipitalis
PRT	Progressive Resitance Training
PPMS	Pirmär-progrediente MS
RD	Radial Diffusivity
RFD	Rate of Force Development
RFD200	Rate of Force Development nach 200ms
RFDmax	Größte Rate of Force Development
RRMS	Relapsing-remitting MS
transv	transversalis
Quad	Größe des größten Durchschnittes durch den Quadriceps
RH	Rechte Hemisphäre
S	Sulcus
SD	standard derevation (Standardabweichung)
SPMS	Sekundär-progressive MS
TBSS	Tract Based Spatial Statistics
T25FWT	Timed 25 feet walking test
VO2max	maximale Sauerstoffaufnahme
X5 SST	5-times sit-stand Test

1. Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems. Die pathologischen Prozesse bewirken eine lymphozytäre Infiltration der Blut-Hirn-Schranke, welche zu demyelinisierenden Prozessen und fokalen Läsionen führen. Diese lassen sich beim Patienten mittels MRT erkennen (Filippi et al., 2012). Jährlich nimmt das Läsionsvolumen um durchschnittlich $0,8\text{cm}^3$ zu (Fisniku et al., 2008). Zusätzlich beschreibt die Pathologie von MS neurodegenerative Prozesse sowie eine beschleunigte Atrophie des Gehirns (Simon, 2006) und eine Verdünnung des Cortex (Narayana et al., 2012).

Zurzeit steht keine kurative Therapieoption für die MS zu Verfügung. Es gibt Therapieoptionen, welche den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (Disease Modifying Therapy); zur Erstlinien-Therapie gehören beispielsweise Interferone (Torkildsen et al., 2016). Da MS unheilbar ist und sich der Zustand der Patienten zunehmend verschlechtert, ist eine Behandlung der Symptome von großer Bedeutung.

Die Symptome der MS können durch Läsionen im ganzen ZNS ausgelöst werden. Dementsprechend kann die MS sich in einer Vielzahl von Symptomen präsentieren. Es gibt kein Symptom welches einzigartig für die MS ist, allerdings sind einige Symptome hoch charakteristisch. Häufig treten Symptome wie Optikusneuritis, Symptome der langen Rückenmarksbahnen, (z.B Taubheit, Parästhesien oder Muskelschwäche) oder ein Hirnstammsyndrom (wie internukleare Ophthalmoplegie) auf. Neben diesen neurologischen Symptomen gibt es Symptome, welche die Lebensqualität des Patienten in besonderem Maße beeinflussen: Fatigue, Gangstörungen und Blasendysfunktionen zählen zu den am häufigsten auftretenden Beeinträchtigungen bei der MS (Isaksson et al., 2005) (Friese, 2010).

1.2 Der Effekt von Sport bei Multipler Sklerose

1.2.1 Historische Betrachtung

Eine der ersten großen Arbeiten, die die Beziehung zwischen körperlicher Anstrengung und Multipler Sklerose behandelt, stammt vom Berliner Augenarzt W. Uhthoff aus dem Jahr 1889, der bei 5 von 100 Patienten eine deutliche Verschlechterung des Sehens durch körperliche Aktivitäten beobachtete. Im dritten Kapitel seiner Arbeit (Über das klinische Verhalten der Sehstörungen) fügt er in Abschnitt „A. Mittheilungen von Krankheitsfällen“ kasuistische Falldarstellungen ein.

Über Patient XVI (Oscar M) wird berichtet: „Seit dem Herbst 1885 ist die Sehstörung beiderseits eingetreten ... Auch glaubt Patient, dass besonders ermüdende körperliche Anstrengungen, das Sehen noch „nebeliger“ machen.“

Zu Patient XVII (Ernst G) steht: „Da er die Angabe machte, dass sein Sehen schlechter werde, wenn er körperlich ermüdet und angestrengt sei, so liess ich den Patienten jetzt eine Zeit lang im Zimmer auf und ab gehen, was ihm schwer wurde und ihn bald sehr ermüdete. Patient gab an, dass sein Sehen jetzt ausgesprochen „nebliger“ geworden sei und liess sich die Zunahme der Sehstörung auch objectiv an Sehschärfe und Gesichtsfeld nachweisen ... Es bedarf sodann einer Ruhe von ca. 3 Minuten bis Patient angiebt, dass „das Sehen jetzt wieder deutlicher werde und der Nebel mehr weiche“.

Bei Patient XVIII (Gustav O) heißt es: „... nach ausgesprochen körperlichen Anstrengungen mit Ermüdung wird es „vorübergehend ca. eine Stunde lang nebeliger“. Diese eigenthümliche Angabe des Patienten lässt sich auch jetzt noch durch den Versuch unmittelbar erhärten. Nach längerem forcirten Auf und Abgehen im Zimmer, wobei der Patient sehr ermüdet und sich sehr erschöpft fühlt, werden beide Augen „bedeutend nebeliger“. Die jetzt vorgenommene Messung der Gesichtsfelder ergibt ... (dass) die centralen Terrains des „Dunklersehens“ entschieden grösser (sind), als vor der körperlichen Anstrengung.“

Über Patient XXVI (Heinrich L) wird berichtet: „Am Morgen nach dem Schlaf ist das Sehen für die ersten Stunden besser, dann verschlechtert es sich wieder. Ebenso machen starke körperliche Anstrengungen das Sehen nebeliger, nach dem Ausruhen wird es so dann wieder besser.“

Eine 5. Patientin erwähnt er in der Zusammenfassung unter „C. Beginn und Verlauf der

Sehstörung“: „In letzter Linie habe ich noch einer Erscheinung Erwähnung zu thun, die ich in vier Fällen (XVI., XVII., XXVI. und einer Patientin D.) beobachten konnte, wo körperliche Anstrengung mit Ermüdung eine ausgesprochene Verschlechterung des Sehens hervorbrachte ... Weniger bekannt aber dürfte es vielleicht bisher gewesen sein, wie forcierte Anstrengung einzelner erkrankter Körperorgane bei der multiplen Sklerose in der Weise einen directen verschlechternden Einfluss auf Augensymptome, welche durch entfernt davon gelegene ganz andere anatomische Herde bedingt sind, ausüben können.“

Diese Berichte schienen sich durch weitere klinische Beobachtungen zu bestätigen. So wurden MS-Patienten angewiesen, körperliche Anstrengungen zu vermeiden, weil sich die Krankheitssymptomatik bei erhöhter Körpertemperatur verschlechterte. Da MS-Patienten zusätzlich oft noch in ihrer Bewegung behindert sind, haben viele von ihnen einen sehr niedrigen Aktivitätsgrad, wodurch sich Schwäche und Müdigkeit in einem Teufelskreis bedingen. Dabei könnte eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei MS-Patienten entweder durch die Krankheit als solche oder durch mangelnde sportliche Aktivitäten hervorgerufen sein. Erst 1984 gab es die erste Studie zu sportlichen Aktivitäten bei MS (Heesen et al., 2006). Auch neueste Übersichtsarbeiten (Donze et al., 2017) unterscheiden noch zurückhaltend zwischen schädlichen und positiven Auswirkungen von sportlichen Aktivitäten auf den Verlauf einer MS. Diese Unsicherheit führt dazu, dass MS-Patienten aus Furcht vor neuen Schüben auf Sport verzichten.

Über die Internetdatenbank pubmed finden sich aus den Jahren 1953 bis April 2018 insgesamt 892 Einträge zum Thema „Sport“ und „Multiple Sklerose“, davon über die Hälfte (483) aus den letzten 5 Jahren. 129 Einträge beziehen sich speziell auf Krafttraining und MS („resistance training“: 86, „strength training“: 37, „weight training“: 3, „power training“: 3) sowie 17 zum Ausdauertraining und MS („endurance training“).

1.2.2 Aktuelle Betrachtung

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie findet die Bedeutung des Sports Erwähnung (Gold, 2014) Seite 26-27: „Physiotherapie ist ein

grundlegendes Element einer antispastischen Behandlung, auch wenn kaum aussagekräftige Studien vorliegen. Sport bewirkt zwar keine Veränderungen einzelner Symptome, jedoch einen Zugewinn im Bereich der Aktivitäten. Kurzfristig kommt es zur Verringerung von Beschwerden, was die Lebensqualität bessert, nicht jedoch der funktionellen Kapazität. Auch die Verträglichkeit eines Krafttrainings ist gut.“ Dabei wird sich auf ein Review von Dalgas et al aus dem Jahr 2008 berufen.

Diese Autoren fanden aus 1122 Arbeiten, von denen sie 116 vollständig gelesen hatten, nur 24 methodisch geeignete Studien, um die Auswirkung von Sport auf MS zu untersuchen, davon waren 12 randomisiert.

Die 24 Studien hatten jeweils zwischen 8 und 95 Teilnehmer, im Median 22. Bei keinem der Patienten aus den Studien wurde ein Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score über 7 angegeben. Die Auswirkung von Krafttraining wurde in 8 Studien mit zusammen 202 Patienten untersucht. In keiner Studie wurden negative Auswirkungen durch Krafttraining gefunden, meist kam es zu einer erwünschten Zunahme der Muskelkraft. Ausdauertraining wurde in 14 Studien mit zusammen 433 Patienten untersucht. Auch in diesen Studien fanden sich keine nachteiligen Effekte durch Sport auf den Krankheitsverlauf. Psychologische und physiologische Parameter wie die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) konnten sich durch Ausdauertraining verbessern.

Ebenso konnte in den zwei Studien mit zusammen 111 Patienten, die den Effekt von kombiniertem Kraft- und Ausdauertraining untersuchten, keine negativen Auswirkungen beschrieben werden (Dalgas et al., 2008). Von der Arbeitsgruppe aus Aarhus erschien ein weiteres Review, das sich speziell mit Kraftsport beschäftigte (Kjølhede et al., 2012). Von den Beeinträchtigungen, welche die Lebensqualität in besonderem Maße beeinträchtigen, nämlich die Müdigkeit und Gangstörungen, konnten gerade diese durch Progressive Resistance Training (PRT, Kraftsport) positiv beeinflusst werden. Das unterstreicht die Bedeutung dieser Trainingsart.

Zwei weitere Studien wurden berücksichtigt, so dass nun 16 Arbeiten in das Review einbezogen werden konnten. Insgesamt konnte zumeist ein positiver Effekt auf die Muskelkraft nachgewiesen werden, eine positive Auswirkung auf das Gehverhalten blieb allerdings fraglich. Das Fehlen von nachgewiesenen negativen Folgen des Sports könnte jedoch auch am Publikationsverhalten liegen, da Forscher negative Ergebnisse tendenziell weniger veröffentlichen (Heesen et al., 2006).

In einer weiteren Literaturübersicht aus dem Jahr 2014 fanden Pilutti et al. insgesamt 26

prospektiv randomisierte Studien an zusammen 1.038 untersuchten Probanden. In den Gruppen mit durchgeführten sportlichen Aktivitäten erlitten 4,6% der Patienten einen Schub, in den Kontrollgruppen waren es 6,3%. Andere unerwünschte Zwischenfälle (Schlaganfall, Infektion, Unfall und andere) traten bei 2% der Sport ausübenden Gruppen und in 1,2% der Kontrollgruppen auf. Gemindert werden diese Vergleiche durch den hohen Anteil von Abbrechern in beiden Gruppen, 15,2 und 15,5%. In größeren Studien lag die Zahl der nicht bis zum Ende verfolgten Probanden noch höher, so 67 von 144 (46%) in der Studie von Tallner et al. aus dem Jahr 2016. Heine et al. fassten 2015 die Resultate von 36 Arbeiten mit insgesamt 1.603 MS-Patienten in einem Cochrane review zusammen, dabei legten sie den Schwerpunkt auf Ermüdungserscheinungen, die durch Sport reduziert werden konnten. Die Einzelstudien kamen dabei allerdings zu uneinheitlichen Ergebnissen. Es fand sich kein Hinweis, dass Sport vermehrt zu Rezidiven führe. Immunologische und endokrinologische Untersuchungen können helfen, die unterschiedlichen Effekte von milden und maximalen sportliche Belastungen zu klären (Heesen et al., 2006).

In der neuesten gemeinsamen Stellungnahme einer internationalen Expertengruppe zur Auswirkung von Sport auf MS blieben die meisten Fragen offen. Die begrenzte Aussagefähigkeit beruht nach Meinung der Autoren auf mangelnder Qualität vieler Studien, dem Mangel signifikanter Aussagen, dem noch unvollständigen Verstehen der Mechanismen, wie Sport die MS beeinflussen kann und dem Fehlen eines konzeptionellen Rahmens und Instrumentariums, wie die begrenzte Evidenz einiger Studien in der Praxis umzusetzen sei. Der positive Einfluss von Sport auf depressive Verstimmungen, das Gehverhalten und das Gleichgewicht sei gering, ein Einfluss auf die kognitive Leistung und Müdigkeit konnte kaum nachgewiesen werden (Motl et al., 2017). Es fehlen aussagekräftige Studien mit Nachbeobachtungszeiten von mehr als 6 Monaten (Heesen et al., 2015).

Auch wenn weder gravierende positive noch negative Einflüsse von Sport auf den Verlauf der MS gefunden werden, so bewirkt Sport bei MS-Kranken vielleicht noch mehr als bei Gesunden eine Steigerung des körperlichen und psychologischen Wohlbefindens, da Sport Müdigkeit und Schlappeheit reduziert, die häufig Beschwerden von MS-Patienten sind, gefolgt von Muskelschwäche, Depression und Spastiken. (White and Dressendorfer, 2004). MS-Patienten empfinden Sport als die größte Hilfe im Kampf gegen die Krankheit, wobei bisher nicht nachgewiesen werden konnte, ab

welchem Intensitätsgrad der sportlichen Aktivität der positive Effekt zu erzielen ist. Derzeit wird empfohlen, dass MS-Kranke zwei bis dreimal pro Woche für 20 bis 30 Minuten mit etwa 70% der maximalen Herzfrequenz trainieren sollten (Heesen et al., 2006).

1.3 Der Effekt von Sport bei Multipler Sklerose, untersucht im MRT

Für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der MS ist das MRT von entscheidender Bedeutung. Das MRT liefert reproduzierbare Befunde über mikroskopische und makroskopische Pathologien im Gehirn.

Sporttraining zielt bei MS Patienten bisher vorrangig auf die Verbesserung der Lebensqualität und Verbesserung der Symptomatik. (siehe Abschnitt 1.2). Falls im MRT ein positiver Effekt von Sport nachgewiesen werden kann, bekommen sportliche Aktivitäten darüber hinaus eine krankheitsverlaufs- beeinflussende Bedeutung. Wenn sich hingegen pathologische Prozesse bei sportlichen Aktivitäten verstärken, hätte auch diese Erkenntnis große Bedeutung für die den Patienten begleitenden Maßnahmen.

Eine Literaturrecherche zur Auswirkung von sportlicher Aktivität auf die MS mit Hilfe des MRT ergab 12 Arbeiten, welche im Folgenden vorgestellt werden, eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 1.

In einer ersten Studie aus dem Jahr 2007 untersuchten Prakash et al. 24 weibliche MS Patienten. Zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems wurde die maximale Sauerstoffaufnahme auf dem Fahrradergometer gemessen. Während der fMRT Untersuchung mussten die Probanden Rechenaufgaben lösen (PASAT). Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und den Ergebnissen im Rechentest gefunden. Darüber hinaus zeigten die Patienten mit hoher maximaler Sauerstoffaufnahme eine vermehrte Aktivität im inferioren und medialen frontalen Gyrus sowie einer verminderten Aktivität im anterioren Gyrus cinguli.

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte 2010 die Auswirkung von Sport auf MS Patienten mit dem klassischen morphologischen MRT (Prakash et al., 2010). 21 an MS erkrankte Frauen und 15 gesunde Frauen wurden angewiesen auf einem Fahrradergometer bis zur Ausbelastung zu treten, dabei wurde die Belastung nach einer 5-minütigen Aufwärmphase bei 0 Watt jede Minute um 15 Watt gesteigert. Die Fitnessbewertung wurde durch den Sauerstoffverbrauch (V_{O_2}) analysiert.

Die Autoren fanden, dass hohe Fitnesslevel mit größerem Volumen von nahe der Mittellinie gelegenen Strukturen der grauen Substanz in Verbindung stehen, dazu gehören beispielsweise der Gyrus frontalis medialis, der Pars anterior des Gyrus cinguli und der Precuneus. Außerdem waren hohe Fitnesslevel mit höherer fraktioneller Anisotropie in der linken Radiatio thalami und der rechten anterioren Teil der Corona radiata assoziiert, was auf eine höherer Dichte der Nervenfasern hindeuten könnte. Daraus schlossen die Autoren, dass Fitness einen positiven Einfluss auf die cerebrale Atrophie ausübe. Das könne die neuronale Integrität bei MS erhalten und so langfristige Behinderungen vorbeugen.

In einer 2011 veröffentlichten Studie untersuchten Ibrahim und Mitarbeiter den Einfluss von Physiotherapie auf das Corpus calosum (Ibrahim et al., 2011). Dazu beobachteten sie 11 Patienten über einen Zeitraum von einem Monat zunächst ohne Therapie. Es folgte eine zweimonatige Physiotherapiephase, mit einer Trainingsdauer von jeweils zwei Wochenstunden. Eine genaue Beschreibung der „facilitation physiotherapy“ genannten Intervention fand nicht statt, es gab lediglich einen Verweis auf eine tschechischsprachige Originalarbeit. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 6 Jahre, der EDSS war zu Beginn im Mittel bei 3,5; maximal bei 5. Alle Patienten erhielten seit mindestens zwei Jahren immunmodulierende Therapien. Die Ergebnisse wurden mit denen von 11 Gesunden verglichen. Zu Beginn hatten die MS-Patienten eine erniedrigte fraktionale Anisotropie und eine erhöhte mittlere Diffusität, welche sich durch die Physiotherapie den Werten der Gesunden angleich.

Roosendaal und Mitarbeiter publizierten 2011 Erfahrungen von drei Zentren, nämlich aus San Francisco, aus Basel und Amsterdam mit zusammen 927 MS-Patienten, von denen auch MRT-Befunde vorlagen. 12 Patienten mit progressiven Schüben wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die zeitnah mit Cortison behandelt worden waren.

71% der Patienten hatten einen schubförmigen Verlauf, 14% einen sekundär-progressiven, 5% einen primär progressiven Verlauf und 10% isolierte klinische Syndrome. Die körperliche Aktivität wurde aus dem Grad der Behinderung geschlossen, die mit den EDSS-Werten erhoben wurden. Sie beschrieben, dass das bei der MS verminderte Volumen der grauen Substanz besser mit dem Grad der körperlichen Behinderung korrelierte als das der weißen Substanz, ebenso das Volumen der T1- und T2-Läsionen.

In einer Falldarstellung aus dem Jahr 2017 berichteten Leavitt et al. über zwei MS Patienten, von denen einer ein dreimonatiges Training auf dem Fahrradergometer durchführte, während der andere Dehnübungen ausführte. Durch das Training auf dem Ergometer wurde eine Zunahme des Hippocampus-Volumens von 6 auf 7 cm³ beschrieben.

Eine ungewöhnliche Intervention wählten Prosperini et al im Jahr 2014. Das Team untersuchte die Auswirkung von Videospiele, welche mit einem Balance Board gesteuert wurden (Nintendo Wii Balance Board System). Die Studie ist mit einem cross-over Ansatz designt. Eingeschlossen wurden 27 MS Patienten, welche sowohl über einen Interventions- als auch über einen Kontrollzeitraum beobachtet wurden. Als Kontrollgruppe wurden in der Eingangsuntersuchung zusätzlich 15 gesunde Kontrollprobanden untersucht. In der zwölfwöchigen Interventionszeit verpflichteten sich die Probanden an fünf Tagen in der Woche jeweils 30 Minuten auf dem Wii Balance Board System zu spielen. Jeder der MS Patienten wurde dreimal im MRT untersucht. An MRT Parametern wurde das Läsionsvolumen und die DTI Werte FA, MD, AD und RD für das gesamte Gehirn gemessen. Zusätzlich fand eine genauere Untersuchung von fünf einzelnen Regionen statt. In der Auswertung wurde ein signifikanter Effekt auf die FA und RD im linken und rechten oberen Kleinhirnstil gefunden. Der Effekt war 12 Wochen nach der Intervention nicht mehr nachweisbar.

Motl und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2015 61 Probanden, mit der Fragestellung nach einem Zusammenhang zwischen funktionellen MS Tests und Gehirnvolumina (Motl et al., 2015a). In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse des 6-minute walking tests (6MWT) bzw. des timed 25 foot walking tests (T25FWT) mit dem Volumen von

Thalamus, Nucleus caudatus, des Globus pallidum oder des gesamten Volumens von grauer/weißer Substanz in Beziehung gesetzt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Thalamusvolumen, Volumen des Nucleus caudatus und des Putmens mit dem 6MWT und dem T25FWT.

Eine weitere Untersuchung zur Auswirkung der cardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten auf zentrale Hirnregionen mit cerebralen MRT-Untersuchungen wurde von Motl und Mitarbeitern im selben Jahr publiziert (Motl et al., 2015b). Sie bezogen sich auf die Vorarbeit von Parkash et al. (2010), an welcher der Erstautor teilgenommen hatte und legten den Schwerpunkt ihrer Untersuchung auf die Volumenmessungen weiterer Hirnregionen. 35 MS-Patienten im Alter von 18 – 64 (Mittelwert 51) Jahren und ausreichender körperlicher Leistungsfähigkeit. Diese wurden medikamentös behandelt, hatten aber seit mindestens einem Monat keinen neuen Schub mehr. 25 Frauen und 10 Männer nahmen an den Versuchen teil. Der EDSS-Wert lag im Median bei 5, die mittlere Krankheitsdauer bei 11 Jahren.

Sie lasteten sich in halbliegender Position mit einem Stepper bis zur Erschöpfung aus, anschließend wurde die cardio-respiratorische Leistung anhand des maximalen Sauerstoffverbrauchs gemessen. Nach einer Aufwärmphase mit 15 W wurde die Belastung kontinuierlich um 5 bis 10 Watt/Minute gesteigert. Eine anschließende MRT-Untersuchung fand innerhalb von 14 Tagen statt. Die Autoren fanden, dass die Verbrauchsspitzen von Sauerstoff (VO_{2peak}) eine signifikante Beziehung zum Volumen des Nucleus caudatus, des Putamens, des Pallidum und des Hippocampus haben, nicht aber zum Volumen des Thalamus.

Klaren et al. veröffentlichten 2015 unter Mitwirkung von R. Motl Ergebnisse einer Studie an 39 MS-Patienten. Diese hatten für 7 Tage einen Beschleunigungssensor getragen, um die körperliche Bewegung unter Alltagsbedingungen zu quantifizieren. Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 64, im Mittel bei 49 Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer lag bei 10 Jahren, der EDSS-Wert bei 4,5. Phasen ohne körperliche Aktivität betragen zwischen 408 und 1048 Minuten pro Tag, im Mittel bei 594, leichte körperliche Betätigung bei 213 Minuten (60 – 427) und gesteigerte körperliche Aktivität bei 12 Minuten (0 – 54). Anschließend erfolgten MRT- Untersuchungen. Es zeigte sich, eine signifikante Korrelation zwischen den Volumina der grauen Substanz, der weißen

Substanz, des Hippocampus, des Thalamus, des Nucleus caudatus, des Putamen und des Globus pallidum mit dem Level der geleisteten körperlichen Aktivität. Die Autoren verwiesen dabei auf Vorarbeiten an Gesunden mit gleichartiger Korrelation.

In einer querschnittlichen Studie verglichen Schwartz und Mitarbeiter 276 gesunde Kontrollen mit 526 MS Patienten (Schwartz et al., 2016). Anamnestisch erhobene Angaben zur körperlichen Aktivität wurden mit MRT Parametern korreliert. Es wurde ein Zusammenhang zwischen fordernder Freizeitbeschäftigung und verschiedenen Gehirnvolumina gefunden, beispielsweise das Volumen der subcortikalen grauen Substanz und das Volumen der subcortikalen grauen Substanz und der Amygdala. Außerdem beschrieben die Autoren eine Zunahme des Gehirnwachstums bei den Patienten, die vor und nach MS Diagnose Laufsport betrieben.

Die hier vorliegende Studie ist die erste Interventionsstudie, welche den Einfluss von Krafttraining auf Multiple Sklerose im MRT untersuchte. Teile davon erschienen 2017 im Druck des Multiple Sclerosis Journal (Kjohede et al., 2017). Eine neue Erkenntnis dieser Studie war die Entdeckung, dass die Dicke einiger Kortexregionen nach Progressive Resistance Training (PRT) zunahm. Die deutlichsten Änderungen wurden im orbitalen H-förmigen Sulcus und dem Sulcus temporalis inferior gefunden. Es zeigte sich ein Trend zur Verringerung der Gehirnatrophierate durch PRT. Das Training zeigte einen positiven Effekt auf die per MSFC gemessenen funktionalen Fähigkeiten. Es wurde kein Hinweis auf einen schädlichen Effekt durch Kraftsport gefunden.

2018 veröffentlichte Sandroff und Kollegen einen short report, in dem die Werte von 5 MS Patienten mit denen von drei Kontrollen verglichen wurden (Sandroff et al., 2018). Nach 12 Wochen Training auf dem Laufband zeigte sich ein Interventionseffekt auf den Thalamus und den rechten Gyrus frontalis superior. Es wurde vermutet, dass durch das Training eine Veränderung der Neuroplastizität in der thalamocorticalen RSFC (resting state functional capacity) erreicht werden kann.

Zusätzlich zu den 11 oben genannten Studien gibt es eine Studie, welche sich speziell mit pädiatrischer MS beschäftigt und deswegen in der folgenden Tabelle 1 nicht berücksichtigt wurde. Grover und Mitarbeiter publizierten 2015 unter Mitarbeit von R.

Motl ihre Ergebnisse zu pädiatrischer MS bei Kindern im Alter von 5 – 18 Jahren (Grover et al., 2015). Der EDSS-Wert lag in der Rezidiv-Gruppe bei 1,5, in der Kontrollgruppe bei 1,0. Die körperliche Aktivität wurde anhand eines standardisierten Fragebogens ermittelt. Aus der Studie mit 110 Probanden wurden 60 auch im MRT untersucht. Die 13 Kinder mit wiederholten Schüben zeigten weniger körperliche Aktivität als die 47 Kinder ohne Rezidive. Das Hirnvolumen war in beiden Gruppen im Normbereich ohne signifikante Unterschiede, wobei keine differenzierten Areale ausgemessen wurden. T1- und T2-Läsionen wurden nur in der Rezidivgruppe gefunden.

Tabelle 1: Litteraturübersicht

	Jahr	Pro- banden	Kon- troll- gruppe	Intervention	Sportphysiolo- gische/klinische Parameter	MRT Parameter
Prakash	2007	24 Frauen	Ø	Ø	Maximale O2 Aufnahme, EDSS PASAT und 4 weitere	fMRT
Prakash	2010	21 Frauen	15 Frauen	Ø	MiniMental, PVSAT und 5 weitere. Max. O2 Aufnahme.	Lesion Load, VBM, FA Werte
Ibrahim	2011	11	11	Zwei Monate facilitation physio- therapy	PASAT, EDSS	FA, MD im Corpus Callosum
Roosen- daal	2011	95 CIS; 657 RRMS; 125: SPMS und 50 PPMS	Ø	Ø	EDSS; Maximale O2 Aufnahme	Gesamt Volumen der grauen/weißen Substanz; Anzahl und Volumen der T1/T2 Läsionen
Leavitt	2014	2	Ø	12 Wochen, Indoor- spinning	Maximaler O2 Fluss, PASAT, und 5 weitere Tests	Freesurfer, fMRT: Mit Seeds im linken Hypocampus
Prosper- ini	2014	27	15	12 Wochen Videospiele auf Balanceboard	EDSS, Messung der Standstabilität	Läsionsvolumen, FA, MD, AD und RD global und in einzelnen Regionen (u.a. die einzelnen Kleinhirnstiele)

	Jahr	Pro- banden	Kon- troll- gruppe	Intervention	Sportphysiolo- gische/klinische Parameter	MRT Parameter
Motl	2015 a	61	Ø	Ø	6-minute-walking Test, T25FWT	Volumen: Thalamus, N. Caudatus, Putamen, Globus Pallidus. Volumen von weißer und grauer Substanz
Motl	2015 b	35	Ø	Ø	EDSS, maximale O2 Aufnahme	Volumen von Thalamus, N. caudatus, Putamen, Globus Pallidus, Hippocampus
Klaren	2015	39	Ø	Ø	EDSS, Beschleunigungs- sensor, der die Bewegung über den Tag misst	normalisiertes Volumen von grauer und weißer Substanz; Hippocampus, Thalamus, N. Caudatus, Pallidus und Putamen
Schwartz	2016	62 CIS; 352 RRM; 109 SPMS	276	Ø	Eigener Fragebogen, u.a. Fragen zu körperlich anstrengender Betätigung	Große Anzahl an Tests, u.a.: Läsionsvolumen in T1/T2, Volumen der Gadolinium- aufnehmenden Läsionen Volumen der subkortikalen grauen Substanz
Kjølhede	2017	31	Ø	24 Wochen Progressive Resistance Training	20 Werte, u.a. zu Muskelgröße und Kontraktions- geschwindigkeit	Volumen der grauen und weißen Substanz, Dicke von 19 Kortexregionen, FA, AD, MD RD Werte
Sandroff	2018	5	3	12 Wochen Laufen auf dem Laufband	Maximale O2 Aufnahme, EDSS	Funktionales MRT in Ruhe mit Seeds in den Thalami

1.4 Ziel der vorliegenden Studie / Fragestellung

Die bisher veröffentlichten Studien bezogen sich auf eine kurze Interventionsdauer (12 Wochen) und eine kleine Anzahl an Probanden. Die einzige vorliegende Studie mit größerer Probandenzahl (Prosperini et al., 2014) (27 Probanden) untersuchte dagegen eine ausgefallene sportliche Betätigung (Balanceübungen mit einem Videospiele).

Im Hinblick auf die heterogenen Ergebnisse bisheriger Studien wurde die vorliegende Studie mit einer größeren Probandenzahl und längeren Interventionsphasen geplant. Obwohl sich bereits ein Review (Dalgas et al., 2008) für den Einsatz des Progressive Resistance Training (PRT) als Sportart aussprach, gibt es bisher keine Arbeit, welche den Effekt von PRT auf MS Patienten im MRT untersucht. In einer Vorstudie konnten deutliche Besserungen der neuromuskulären Funktion bei MS Patienten nach PRT gezeigt werden (Kjollhede et al., 2015). Die vorliegende Studie untersucht die Fragestellung, ob sich Korrelate dieser Besserung im MRT darstellen lassen. Es werden folgende Hauptkriterien untersucht:

1. Ändert sich durch ein 24-wöchiges Krafttraining die Anzahl und Größe der MS Läsionen?
2. Ändert sich durch ein 24-wöchiges Krafttraining die Größe des gesamten Gehirns?
3. Gibt es Areale des Kortex, deren Dicke sich durch ein 24-wöchiges Krafttraining ändert?

Darüber hinaus interessieren folgende Nebenkriterien:

4. Falls eines der drei Hauptkriterien zutrifft: Lassen sich die trainingsbedingten zerebralen Veränderungen auch dann noch nachweisen, wenn nach dem professionell angeleiteten Training ein Selbsttraining folgt?
5. Kann zwischen neurologischen oder sportphysiologischen Parametern und den Durchmessern der Kortexregionen ein Zusammenhang gefunden werden?
6. Ändern sich durch ein 24-wöchiges Krafttraining sportphysiologische oder klinische Parameter?

2. Methode

2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien dieser Studie waren ein Alter von 18 bis 60 Jahren, eine nach dem McDonald Kriterien diagnostizierte relapsing-remitting MS, ein EDSS Score von 2,0 bis 5,5 mit einem „pyramidal functions“ subscore von ≥ 2 und eine Behandlung mit Interferon- β 1a oder 1b seit mindestens drei Monaten.

Ausschlusskriterien waren: Nebenfundliche Krankheiten, welche die Teilnahme am Training verhindern wie kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Krankheiten, Schwangerschaft, einen MS Schub bis acht Wochen vor der Rekrutierung, oder die Teilnahme am Progressive Resistance Training (PRT) bis zu drei Monate vor der Rekrutierung. Die Teilnehmer gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der von der Ethikkommission der Universität Aarhus bewilligten Studie.

2.2 Studiendesign und Beschreibung des Krafttrainings

35 Probanden mit relapsing-remitting MS wurde an der MS Klinik der Universität Aarhus und der MS Klinik von Südjütland rekrutiert. Alle Studienteilnehmer wurden randomisiert und in eine der beiden Gruppen TRA0-24 oder TRA24-48 eingeteilt. Die Gruppe TRA0-24 absolvierte 24 Wochen PRT und wurde danach ermuntert, das Training selbstständig fortzuführen (Abbildung 1). Die Gruppe TRA24-48 führte zunächst ihren ursprünglichen Lebensstil weiter und begann nach 24 Wochen mit dem Training, welches wiederum 24 Wochen dauerte. Alle Probanden wurden in Woche null, 24 und 48 im MRT untersucht. Insgesamt wurden so 105 Untersuchungen geplant. Zwischen den Trainingssitzungen lagen mindestens 48 Stunden Zeit.

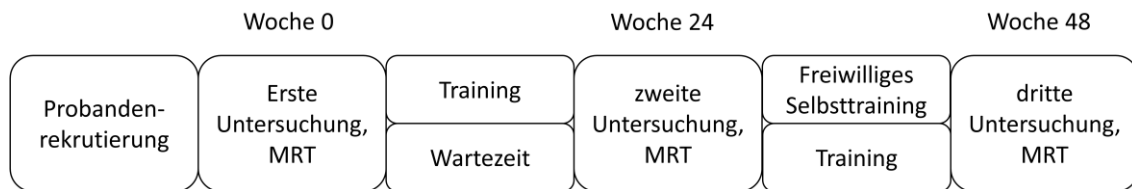


Abbildung 1: Studienaufbau. Obere Zeile Gruppe TRA0-24, untere Zeile Gruppe TRA24-48

Das Training wurde zweimal wöchentlich über 24 Wochen durchgeführt. Jede Trainingssitzung beinhaltete vier Übungen, zwei für die unteren und zwei für die oberen Extremitäten. Die Übungen werden in Abbildung 2 beschrieben. Dabei zielen Übungen A bis D auf die untere und E und F auf die obere Extremität. Das Protokoll folgte der Empfehlung des American College of Sports Medicine (American College of Sports, 2009).

In den ersten beiden Wochen wurden dreimal 10 Wiederholungen der Übung mit 15 RM durchgeführt. Die Abkürzung RM steht für Repetition Maximum. 15 RM bedeutet, dass eine Übung mit einer Intensität ausgeführt werden soll, bei der 15 Wiederholungen technisch korrekt ausgeführt werden können. Den Trainingsplan zeigt Tabelle 2.

Bei allen Patienten wurden bei jedem der drei Untersuchungszeitpunkte der EDSS (Expanded Disability Status Scale), der MSIS (MS Impact Scale) und der MSFC (MS Fuctional Compositse) Wert ermittelt.

Woche	Sätze	Wiederholungen	Intensität	Pause (Minuten)
1-2	3	10	15 RM	2
3-4	3	12	15 RM	2
5-6	3	10	12 RM	2
7-8	4	10	10 RM	2-3
9-10	4	8	8 RM	2-3
11-12	4	6	6 RM	3
13-14	3	10	12 RM	2
15-16	4	10	10 RM	2-3
17-18	4	10	10 RM	2-3
19-20	4	8	8 RM	2-3
21-22	4	6	6 RM	3
23-24	5	6	6 RM	3

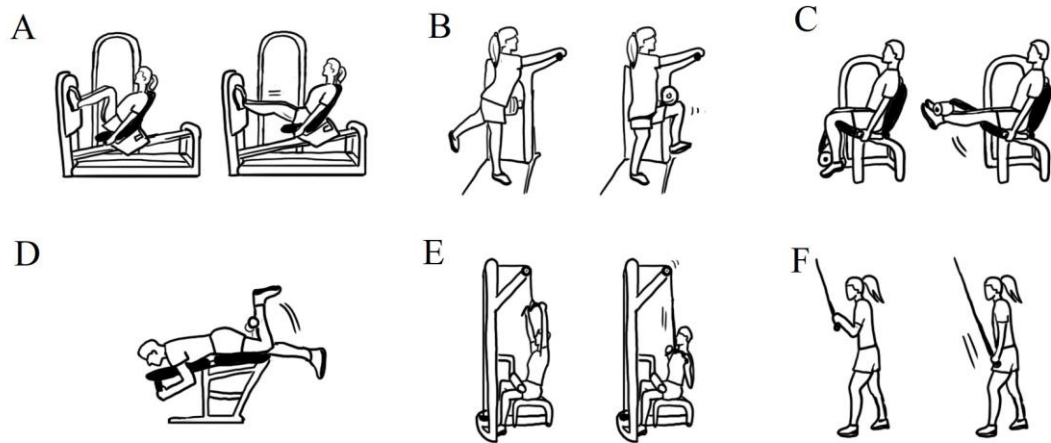


Abbildung 2: Darstellung der Trainingsformen. A: Horizontale Beinpresse B: Unilaterale Hüftflexion C: Knieextension D: Flexion der ischiocruralen Muskulatur E: Kabelzugmaschine F: Triceps Extension

2.3 MRT Sequenzen

Bei jedem Probanden wurden drei MRT Scans durchgeführt, einmal zum Zeitpunkt null, nach 24 Wochen und nach 48 Wochen. Es wurden bei jeder Untersuchung vier MRT Sequenzen angefertigt: T1, T2/Protonendichte, FLAIR Scan und DTI, sodass die Erhebung von 420 MRT Aufnahmen vorgesehen war. T1 und T2 sind Standardsequenzen in denen Größe und Anzahl der MS Läsionen beurteilt werden können. Die FLAIR Sequenz ermöglicht eine genaue Erkennung von Entzündungsherden. Mit der DTI Technik kann über die Diffusionsrichtung von Wassermolekülen der Zustand der Faserbahnen in der weißen Substanz beurteilt werden.

Alle Scans wurden auf einem 1,5 Tesla Scanner von Siemens (MAGNETOM Avanto) durchgeführt. Für keinen der Scans wurde Kontrastmittel benutzt.

Die Auswertung der beiden MRT Sequenzen T1 und T2 erfolgte manuell mit der Software Analyze (Analyze 10.0 AnalyzeDirect Inc.). Alle MS Läsionen wurden manuell markiert. Dabei kennzeichnete ein Untersucher, welcher die Gruppenzugehörigkeit nicht kannte, die Läsionen in der T1 und T2 gewichteten Bildern. Eine MS Läsion zeigt sich in der T1 Aufnahme hypointens, die MS Läsionen wurden

als mindestens 4 Voxel groß definiert. Die Größe eines Voxels beträgt in der T1 Aufnahme $0,94 \cdot 0,94 \cdot 0,94 \text{ mm}^3$. In der T2 Aufnahme sind MS Läsionen hyperintens, die Mindestgröße lag auch bei 4 Voxel Größe. Die Voxelgröße beträgt hier $1 \cdot 1 \cdot 3 \text{ mm}^3$, wobei die drei Millimeter durch die breitere Schichtdicke zustande kommen. Zur Erkennung der T2 Läsionen betrachtete der Auswerter parallel die T2 und FLAIR Aufnahme. Die FLAIR Sequenz erlaubt die genaue Erkennung einer Läsion, während das exakte Volumen eher in der T2 Sequenz bestimmt werden kann.

Bei 35 Probanden (davon 6 Studienabbrecher) an jeweils drei Zeitpunkten und zwei Sequenzen wurden so 186 MRT Aufnahmen manuell markiert. Die Läsionen wurden in jeder Schicht einzeln markiert, sodass eine dreidimensionale Läsionskarte des gesamten Gehirns erstellt wurde. Aus der manuellen Auswertung wurden mit Hilfe von Analyse die Parameter „Anzahl der Läsionen“ und „Volumen der Läsionen“ erhoben. Die dabei erstellten Läsionskarten wurden außerdem für die folgenden Schritte der Bildanalyse gebraucht, in denen die Computerprogramme ein läsionsfreies Datenmaterial voraussetzen.

2.4 MRT Zielparameter

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden in dieser Arbeit einige neuroradiologische Parameter unter dem Begriff „Standard MRT Parameter“ zusammengefasst, weitere im MRT erfasste Parameter sind unter Punkt 2.5 (Gehirnatrophie) und 2.6 (Kortexdicke) aufgeführt.

Dazu gehören das Volumen der weißen Substanz (`white_norm/white_unorm`), der grauen Substanz (`grey_norm/grey_unorm`), des gesamten Gehirns (`brain_nom/brain_unorm`), und des Liquors (`csf_norm/csf_unorm`). Des Weiteren gehören die MS-spezifischen Parameter Anzahl (`T2_lesion`) und Volumen (`T2_vox`) zu den Standardparametern.

Außerdem wird unter diesem Begriff über die gemittelten DTI Werte FA, AD, MD und RD jeweils in der gesamten linken und rechten Hemisphäre als auch in der normal erscheinenden weißen Substanz (normal appearing white matter, NAWM) berichtet. Hohe MD und niedrige FA Werte können als Marker für einen Schaden in den Faserbahnen verwendet werden (Soares et al., 2013).

2.5 Messung des Gehirnvolumens mit SIENA

SIENA ist ein Programm, welches Veränderungen im Gehirnvolumen messen und die Änderung in Prozent angeben kann. Siena ist ein Teil der FMRIP Software Library (FSL) und steht unter einer Open-Source Lizenz.

Im ersten Schritt unterteilte SIENA die T1 Sequenzen in Gehirn und nicht-Gehirn Bereiche (Smith, 2002). Dieser Arbeitsschritt wurde von Hand für jedes MRT einzeln überprüft und bei Bedarf korrigiert. Danach wurden die Bilder vor und nach Sport-Intervention zur Deckung gebracht (Jenkinson and Smith, 2001, Jenkinson et al., 2002). Als nächstes wurden Kantenpunkte definiert, welche dem Vorher-Nachher-Vergleich dienen (Zhang et al., 2001). Anhand der Unterschiede zwischen diesen Kantenpunkten konnte ein Unterschied im Gehirnvolumen in Prozent berechnet werden.

Auch die longitudinale Atrophie (also zwischen den Zeitpunkten vergleichend) wurde mit SIENA bestimmt. Die automatisch erzeugten Gehirnmasken wurden manuell korrigiert.

2.6 Cortical Reconstruction und Messung der Kortexdicke mit Freesurfer

Kortikale Rekonstruktion, also die Lokalisation und Repräsentation der menschlichen Kortexoberfläche, wurde mittels Freesurfer durchgeführt (Huo et al., 2016). Dabei wurde der longitudinal stream benutzt (Reuter et al., 2012).

Mithilfe des Programms Freesurfer wird die kortikale und tiefe graue Substanz automatisch in anatomische Bestandteile zerlegt, sodass deren Volumen miteinander verglichen werden kann. Im Programm sind Routinen zur Bewegungskorrektur (Reuter et al., 2010), zur räumlichen Normalisierung (spatial normalization), zur Trennung von grauer und weißer Substanz (Fischl et al., 2004) und zur Trennung von grauer/weißer Substanz und dem Liquor cerebrospinalis (Fischl and Dale, 2000) integriert.

In dem vom Computer erzeugten Kortex-Modell können anatomische Regionen mithilfe eines digitalen Atlases identifiziert werden (Fischl et al., 2002).

Freesurfer definiert die Kortexdicke für eine spezifische Region als kürzeste Strecke zwischen dem Übergang von grauer zu weißer Substanz und dem Übergang der grauen Substanz zum umgebenden Liquor (Fischl and Dale, 2000).

Im longitudinal stream wird ein Template aus den Zeitpunkten vor und nach der Intervention gebildet. Alle oben genannten Schritte werden am Template ausgeführt, um Fehler aufgrund unterschiedlicher Prozessierung zu vermindern.

2.7 Klinische Tests

2.7.1 EDSS

Der EDSS ist ein Skalensystem, mit dem der Grad der Behinderung vom Multiple Sklerose Patienten beschrieben werden kann. Der Score kann Werte von null Punkten (keine Symptome nachweisbar) bis 10 Punkte (Tod in Folge der MS) annehmen. Es werden jeweils Unterpunkte für einzelne funktionelle Systeme angegeben. Im Einzelnen handelt es sich dabei um die Pyramidenbahn, das Kleinhirn, der Hirnstamm, das Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion und zerebrale Funktionen. (Kurtzke, 1983)

2.7.2 MSFC

Der Multiple Sclerosis Functional Composite-Index (MSFC) ist eine Weiterentwicklung des EDSS. Er besteht aus drei Tests:

Erstens einem funktionellen Test der unteren Extremität bei dem der Proband 7,6 Meter in möglichst kurzer Zeit gehen soll. (25 Feet Walking Test, 25FWT).

Zweitens dem 9-Loch-Steckbrett-Test (9-hole-peg-test (9HPT)), einem funktionellen Test der oberen Extremität. Bei diesem Test müssen 9 Plastikstäbchen mit der Hand aus einer Halterung genommen und in eine Schale gelegt werden. Danach müssen die Stäbchen aus der Schale wieder zurück in die Halterung gesteckt werden. Dieser Test wird zweimal, jeweils einmal mit der linken und der rechten Hand, ausgeführt.

Und drittens einem neurokognitiven Test, PASAT3, bei dem die Probanden Zahlen im Kopf addieren müssen.

Das Ergebnis des MSFC Werts ist z-transformiert. Dabei werden die Messwerte vom Mittelwert subtrahiert und die Differenz durch die Standardabweichung dividiert. Es werden für drei Untertests einzelne z-Werte gebildet und der Mittelwert aus diesen

dreien bildet das Ergebnis. Dieser Prozess erhöht die Vergleichbarkeit der Werte (Fischer et al., 1999).

2.7.3 MS Impact Scale

Die MS Impact Scale ist ein Patientenfragebogen mit 20 Fragen nach dem physischen und neun Fragen nach der psychischen Belastung durch die MS. Die Ergebnisse werden auf einer Skala von null (keine Symptome) bis 100 (maximale Einschränkung durch die Symptome) beschrieben. Es ist möglich, den physischen und psychologischen Teil jeweils einzeln auf einer Skala von 0 bis 100 zu errechnen. (Hobart et al., 2001)

2.7.4 MS Walking Scale

Die MS Walking Scale ist ein Patientenfragebogen, welcher mit 12 Fragen die Einschränkung der Gehfähigkeit durch die MS untersucht. (Hobart et al., 2003)

2.8 Sportphysiologische Tests

Auch sportphysiologische Parameter wurden mit dem MRT bestimmt, dazu gehören die Querschnittsfläche der Muskelgröße des M. quadriceps femoris (Quad) und des Muskulus biceps femoris. Diese wurden jeweils bei 50% der Femurlänge bestimmt.

Die Rate of Force Development (RFD) beschreibt, wie schnell ein Muskel Kraft bereitstellen kann. Sie wird in Newton pro Quadratsekunde (N/s^2) gemessen. Die RFD200 beschreibt die RFD nach 200ms, die RFDmax die höchste gemessene Kraftzunahme. Die RFD ist ein Maß für die funktionale Kapazität. Patienten mit einer hohen funktionalen Kapazität können besser die Balance halten und stürzen seltener (Aagaard, 2003).

Die Maximum Voluntary Contraction (MVC) ist eine Methode zur Bestimmung der Muskelstärke. Dabei wird das maximale Drehmoment in einer isokinetischen Bewegung gemessen. Die MVC wird in Nm/kg angegeben.

Bei der Elektromyographie wird, per auf die Haut aufgeklebten Elektroden, die Erregungsstärke des Muskels gemessen. Die Werte werden in der Einheit μV gemessen.

2.9 Statistik

Die Baseline Ergebnisse wurden durch visuelle Inspektion der Histogramme auf Normalität geprüft. Anschließend wurde der Student-t-Test oder der Mann-Whitney-U Test angewandt. Die Kontraktionskraft, EDSS, MSFC die Anzahl der T2 Läsionen und deren Volumen wurden mit der ANOVA Methode auf Gruppeninteraktionen (TRA0-24 gegen TRA24-48) x Zeit (T0, T24, T48) geprüft. Die Normalität wurde durch visuelle Inspektion der Residuen aus ANOVA geprüft. Wurde eine signifikante Interaktion gefunden, wurden unadaptierte post-hoc lineare paarweise Vergleiche durchgeführt um Veränderungen zwischen den Gruppen zu finden. Da die Änderung des prozentualen Gehirnvolumens (PBVM) ein Maß der Veränderung ist, wurden diese Daten als gepaarter und ungepaarter T-Test für inter- und Zwischengruppeneffekte geprüft. Da es sehr viele Kortexareale gibt, wurde ein Exploartions- und Validationsansatz gewählt um Effekte durch multiples Testen zu verhindern:

Exploration: Um longitudinale (über die Zeit gemessene) Veränderungen in der Kortexdicke zu bestimmen, wurde jedes Kortexsegment zuerst paarweise mit dem T-Test vor und nach Intervention verglichen.

Validation: Um die Verlässlichkeit zu erhöhen, wurden Änderungen der Dicken in signifikanten Regionen von Warte- und Interventionsgruppen mit Hilfe des T-Testes verglichen. Zum Beispiel Woche 0-24 in der Gruppe TRA0-24 und Woche 24 bis 48 in der Gruppe TRA24-48.

Die Berechnungen wurde mit Hilfe von Stata Version 14.1 und R 3.2.0 durchgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant festgelegt.

3. Ergebnisse

Unsere Analyse bestand zum einen aus einer querschnittlichen Auswertung. Dabei wurden an den 35 Probanden die Beziehungen von sportphysiologischen Parametern zu neuroradiologischen Parametern untersucht.

Zum Zweiten wurde in einer longitudinalen Analyse an 29 Probanden die Veränderung von Kortexregionen vor und nach Sportintervention verglichen. Sechs Probanden haben das Training nicht zu Ende durchgeführt, ohne dass dafür medizinische Gründe vorlagen.

3.1 Baseline Untersuchung

3.1.1 Demographie

Das durchschnittliche Alter der 35 Probanden betrug 43 Jahre (SD 35 bis 51 Jahre), die Krankheitsdauer betrug im Durchschnitt sieben Jahre (SD 0-14 Jahre), die Körpergröße war durchschnittlich 171cm (SD 163cm bis 179cm), das Gewicht betrug 75kg (SD 62 bis 88kg) (Tabelle 3). Der durchschnittliche EDSS war 2,9 und beinhaltete Werte von 2 bis 4. Sechs Probanden brachen die Studie ab. 10 der verbleibenden 29 Probanden wurden mit Avonex therapiert, 6 mit Extavia, 12 mit Rebif und ein Proband erhielt Betaferon. Bei Studienbeginn gab es keine signifikanten Unterschiede in der Demographie oder in den klinischen Eigenschaften der Probanden.

Tabelle 3: Stichprobenbeschreibung (n=35)

Geschlecht	Männlich (%)	8 (23%)
	Weiblich (%)	27 (77%)
Alter [Lebensjahre]	Durchschnitt (sd)	43.2 (8.0)
Krankheitsdauer [Jahre]	Durchschnitt (sd)	6.6 (6.7)
EDSS	Median (range)	2.9 (2 - 4)

3.1.2. Beziehungen von MRT Basisparametern und sportphysiologischen Parametern

Die Ergebnisse der MRT Basisparameter, korreliert mit den Ergebnissen der wichtigsten sportphysiologischen Parameter finden sich in Tabelle 4. Blaue Felder zeigen eine signifikante Korrelation ($p \leq 0,05$) an, die Intensität des Blautons gibt ein Maß für den Regressionskoeffizienten β an. Dabei zeigt sich eine inhomogene Verteilung.

Die durchschnittlichen MD Werte der rechten Hemisphäre zeigen eine Korrelation mit dem MS Walking Scale und der Maximum Voluntary Contraction der Knieextensoren (resKEMVC). MD ist als DTI Skalar ein Maß für Zellwandschäden, Ödeme oder Nekrosen.

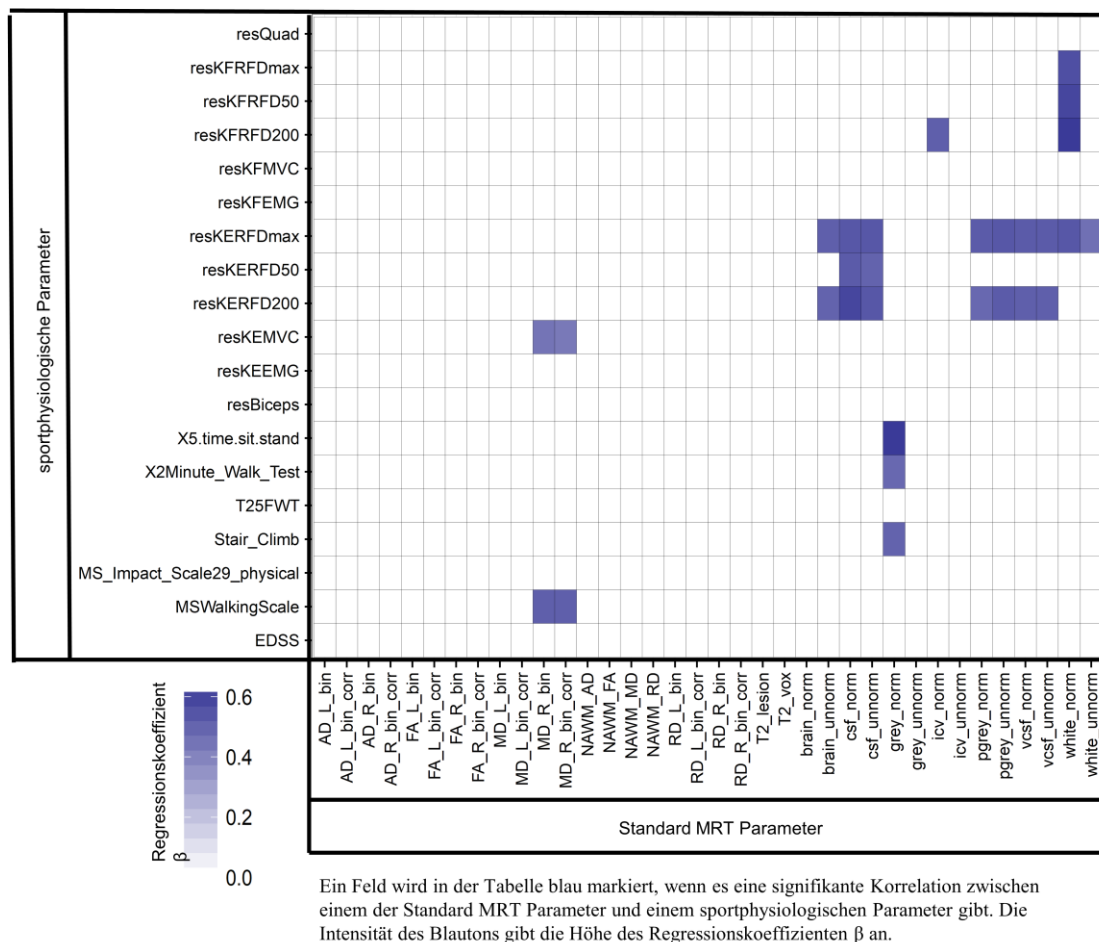


Tabelle 4: Korrelationen von sportphysiologischen Parametern mit Standard MRT Parametern.

Das normalisierte Volumen der Grauen Substanz zeigt Korrelationen insbesondere mit dem 5-Time-Sit-to-Stand Test (in der Grafik X5.time.sit.stand). Bei diesem Test wird der Proband gebeten, sich fünf Mal hintereinander so schnell wie möglich hinzusetzen und danach wieder aufzustehen. Eine kurze Zeitspanne steht für gute dynamische Balance und eine hohe funktionale Mobilität (Goldberg et al., 2012).

Außerdem zeigen sich Korrelationen mit dem 2-minute-walking-Test (X2Minute_Walking_Test) und dem Stair Climb Test.

Das normalisierte Volumen der weißen Substanz zeigt gewisse Korrelationen mit der Kraftentwicklungsgeschwindigkeit nach 200ms, nach 50ms und der höchstgemessenen Kraftgeschwindigkeitsentwicklung.

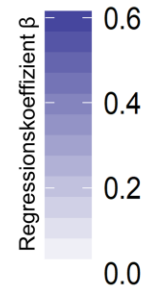
3.1.3 Ergebnisse der Kortexdickebestimmung mit Freesurfer

Die Ergebnisse der Kortexdickebestimmung, korreliert mit den Ergebnissen der wichtigsten sportphysiologischen Parametern, finden sich in Tabelle 5. Blaue Felder zeigen eine signifikante Korrelation ($p \leq 0,05$) an, die Intensität des Blautons gibt ein Maß für den Regressionskoeffizienten β an.

Insgesamt wurden 75 Kortexregionen untersucht. Zwei Regionen, der Occipitalpol (mean_Pole_occipital_thickness) und der Gyrus insularis brevis (mean_G_insular_short_thickness) korrelierten mit drei sportphysiologischen Parametern. Vier Regionen korrelierten mit zwei sportphysiologischen Parametern. 18 Regionen korrelierten mit einem sportphysiologischen Parameter. 51 Regionen korrelierten mit keinem sportphysiologischen Parameter.

Tabelle 5: Korrelationen von sportphysiologischen Parametern mit der Dicke von in Freesurfer gemessenen Kortexregionen

Anatomische Struktur	Sportphysiologische Parameter																	
	EDSS	MSSWalkingScale	MSSImpact_Scale29_physical	Stair_Climb	X2Minute_Walk_Test	X5.time sit. stand	resBiceps	resKEEMG	resKEEMVC	resKERFD200	resKERFD50	resKERFDmax	resKERFD200	resKERFDmax	resKERFD50	resKERFD200	resKERFDmax	resQuad
mean_G_Ins_lg_and_S_cent_ins_thickness																		
mean_G_and_S_cingul.Ant_thickness																		
mean_G_and_S_cingul.Mid.Ant_thickness																		
mean_G_and_S_cingul.Mid.Post_thickness																		
mean_G_and_S_frontomargin_thickness																		
mean_G_and_S_occipital_inf_thickness																		
mean_G_and_S_paracentral_thickness																		
mean_G_and_S_subcentral_thickness																		
mean_G_and_S_transv_frontopol_thickness																		
mean_G_cingul.Post.dorsal_thickness																		
mean_G_cingul.Post.ventral_thickness																		
mean_G_cuneus_thickness																		
mean_G_front_inf.Opercular_thickness																		
mean_G_front_inf.Orbital_thickness																		
mean_G_front_inf.Triangul_thickness																		
mean_G_front_middle_thickness																		
mean_G_front_sup_thickness																		
mean_G_insular_short_thickness																		
mean_G_oc.temp_lat.fusifor_thickness																		
mean_G_oc.temp_med.Lingual_thickness																		
mean_G_oc.temp_med.Parahip_thickness																		
mean_G_occipital_middle_thickness																		
mean_G_occipital_sup_thickness																		
mean_G_orbital_thickness																		
mean_G_pariet_inf.Angular_thickness																		
mean_G_pariet_inf.Supramar_thickness																		
mean_G_parietal_sup_thickness																		
mean_G_postcentral_thickness																		
mean_G_precentral_thickness																		
mean_G_precuneus_thickness																		
mean_G_rectus_thickness																		
mean_G_subcallosal_thickness																		
mean_G_temp_sup.G_T_transv_thickness																		
mean_G_temp_sup.Lateral_thickness																		
mean_G_temp_sup.Plan_polar_thickness																		
mean_G_temp_sup.Plan_tempo_thickness																		
mean_G_temporal_inf_thickness																		
mean_G_temporal_middle_thickness																		
mean_Lat_Fis.ant.Horizontal_thickness																		
mean_Lat_Fis.ant.Vertical_thickness																		
mean_Lat_Fis.post_thickness																		
mean_MeanThickness_thickness																		
mean_Pole_occipital_thickness																		
mean_Pole_temporal_thickness																		
mean_S_calcarine_thickness																		
mean_S_central_thickness																		
mean_S_cingul.Marginalis_thickness																		
mean_S_circular_insula_ant_thickness																		
mean_S_circular_insula_inf_thickness																		
mean_S_circular_insula_sup_thickness																		
mean_S_collat_transv_ant_thickness																		
mean_S_collat_transv_post_thickness																		
mean_S_front_inf_thickness																		
mean_S_front_middle_thickness																		
mean_S_front_sup_thickness																		
mean_S_interm_prim.Jensen_thickness																		
mean_S_intrapariet_and_P_trans_thickness																		
mean_S_oc.temp_lat_thickness																		
mean_S_oc.temp_med_and_Lingual_thickness																		
mean_S_oc.middle_and_Lunatus_thickness																		
mean_S_oc.sup_and_transversal_thickness																		
mean_S_occipital_ant_thickness																		
mean_S_orbital.H_Shaped_thickness																		
mean_S_orbital_lateral_thickness																		
mean_S_orbital_med.olfact_thickness																		
mean_S_parieto_occipital_thickness																		
mean_S_pericallosal_thickness																		
mean_S_postcentral_thickness																		
mean_S_precentral.inf.part_thickness																		
mean_S_precentral.sup.part_thickness																		
mean_S_suborbital_thickness																		
mean_S_subparietal_thickness																		
mean_S_temporal_inf_thickness																		
mean_S_temporal_sup_thickness																		
mean_S temporal transverse thickness																		



Ein Feld wird in der Tabelle blau markiert, wenn es eine signifikante Korrelation zwischen der in Freesurfer gemessenen Cortexdicke (wobei der Durchschnitt der linken und rechten Hemisphäre errechnet wurde) und einem sportphysiologischen Parameter gibt. Die Intensität des Blautons gibt die Höhe des Regressionskoeffizienten β an.

3.2 Longitudinale Ergebnisse

3.2.1 Zeitlicher Verlauf von neurologischen und sportphysiologischen Parametern

Zeitlicher Verlauf des Grades der Behinderung und Funktionseinschränkung (EDSS und MSFC) (Tabelle 6)

Der EDSS zeigte keine signifikante Änderung über die Zeit. Ein Trend zu geringeren Werten wurde für beide Gruppen in der Zeit zwischen Woche 24 und 48 gemessen. (Abnahme von 2.9 bzw. 2.8 auf 2.5).

Der MSFC wurde sowohl als Gesamtwert, als auch in seinen Untereinheiten untersucht. Bei den funktionellen Tests (25FWT und 9HPT) zeigte sich jeweils nach der Intervention eine signifikante Verbesserung. Der Gesamtwert $MSFC_{TOTAL}$ verbesserte sich signifikant sowohl nach dem Training als auch über den gesamten Zeitraum. Für die Gruppe TRA24-48 verbesserte sich der Wert außerdem über den als Kontrolle dienenden Zeitraum von Woche 0 bis 24.

Der MS Impact Scale (MSIS) änderte sich weder in seinem physischen noch in seinem psychologischen Unterwert signifikant.

Zeitlicher Verlauf der Kontraktionskraft (MVC_{COM}) (Tabelle 6)

Die Kontraktionskraft wird in Newtonmeter über die maximale mögliche Muskelkontraktion (maximum voluntary contraction MVC) gemessen. Der Zusatz „com“ steht in Tabelle 5 dafür, dass der Durchschnitt aus den Werten von linker und rechter Extremität genommen wurde. Der MVC_{COM} Werte verbesserte sich in den ersten 24 Wochen in der TRA0-24Gruppe und konnte auf hohem Niveau gehalten werden. Auch in der der TRA24-48 Gruppe verbesserte er sich signifikant. Ohne Training kam es in dieser Gruppe zu einem nicht signifikanten leichten Anstieg der Kontraktionskraft.

Tabelle 6. MS Scores, radiologische Parameter und Kraft (MVC _{COM}) im zeitlichen Verlauf			
	Absolute Werte Durchschnitt ± Standardfehler		
	Woche 0	Woche 24	Woche 48
EDSS Wert			
TRA 0-24	2,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,5 ± 0,2
TRA 24-48	2,9 ± 0,2	2,8 ± 0,2	2,5 ± 0,2
MSFC_{total}			
TRA 0-24	0,02 ± 0,18	0,43 ± 0,18*	0,49 ± 0,19†
TRA 24-48	-0,02 ± 0,18	0,14 ± 0,19*	0,37 ± 0,19*, †
MSFC_{9HPT}			
TRA 0-24	-0,03 ± 0,23	0,46 ± 0,24*	0,46 ± 0,24†
TRA 24-48	0,03 ± 0,24	0,03 ± 0,25	0,46 ± 0,25*, †
MSFC_{T25FWT}			
TRA 0-24	-0,09 ± 0,24	0,36 ± 0,24*	0,21 ± 0,24†
TRA 24-48	0,09 ± 0,24	0,05 ± 0,25	0,31 ± 0,25*
MSFC_{PASAT}			
TRA 0-24	0,17 ± 0,23	0,47 ± 0,24	0,28 ± 0,23
TRA 24-48	-0,18 ± 0,23	0,33 ± 0,23	0,77 ± 0,24
MSIS_{PHYSICAL}			
TRA 0-24	40,5 ± 2,8	37,2 ± 2,8	40,6 ± 2,8
TRA 24-48	39,3 ± 2,9	36,6 ± 2,9	36,6 ± 3,1
MSIS_{PSYCHOLOGICAL}			
TRA 0-24	17,3 ± 1,2	17,0 ± 1,3	16,8 ± 1,3
TRA 24-48	20,9 ± 1,3	19,3 ± 1,3	18,4 ± 1,5
MVC_{COM} (N m)			
TRA 0-24	216,0 ± 20,3	259,6 ± 20,5*	247,5 ± 20,5†
TRA 24-48	217,5 ± 20,9	226,8 ± 21,2	266,8 ± 21,7*, †
Anzahl der T2 Läsionen			
TRA 0-24	21,5 ± 4,6	21,7 ± 4,6	21,8 ± 4,6
TRA 24-48	27,0 ± 5,5	27,1 ± 5,5	27,6 ± 5,5
T2 Läsionslast in cm³			
TRA 0-24	3,64 ± 1,08	3,38 ± 1,08	3,37 ± 1,08
TRA 24-48	4,56 ± 1,29	4,49 ± 1,29	4,66 ± 1,29
Mit einem Stern (*) markierte Änderungen zeigen eine signifikante Änderung zum vorher gemessenen Wert.			
Mit einem Kreuz (†) markierte Änderungen zeigen signifikante Änderungen im Vergleich von Woche 48 zu Woche 0.			

3.2.2 Zeitlicher Verlauf der radiologischen Parameter

Zeitlicher Verlauf der Zahl und des Volumens der T2 Läsionen (Tabelle 6)

Weder bei der Anzahl noch beim Volumen der T2 Läsionen zeigte sich ein signifikanter Effekt.

Prozentuale Änderung des Gehirnvolumens (Percentage Brain Volume Change PBVC) (Abbildung 4)

Mit dem SIENA Tool aus der FSL wurde die prozentuale Änderung des Gehirnvolumens (PBVC) berechnet. Die durchschnittliche PBVC für die Gruppe TRA0-24 war -0,01 (95% Konfidenzintervall von -0,15 bis 0,13) nach dem Kraftsport (Abbildung 4, Spalte (TRA0-24 Kraftsport)) und -0,23 (95%KI: -0,45 bis -0,02) nach dem freiwilligen Selbsttraining.

Für die Gruppe TRA24-48 war die durchschnittliche PBVC -0,25 (95%KI -0,61 bis 0,06) zwischen dem Start und der 24. Woche. Zwischen der Woche 24-48 lag der Wert bei 0,05 (95%KI -0,32 bis 0,41)

Während der Interventionsphasen blieb das Gehirnvolumen also konstant, es zeigte sich keine signifikante Abnahme. Im Gegensatz dazu nahm das Gehirnvolumen sowohl in der Kontrollgruppe (TRA24-48 Kontrolle) als auch während des freiwilligen Selbsttrainings (TRA0-24 freiwilliges Selbsttraining) ab. Diese Abnahme war während des freiwilligen Selbsttrainings signifikant, in der als Kontrolle dienenden Gruppe zeigte sich lediglich ein Trend ($p=0,08$).

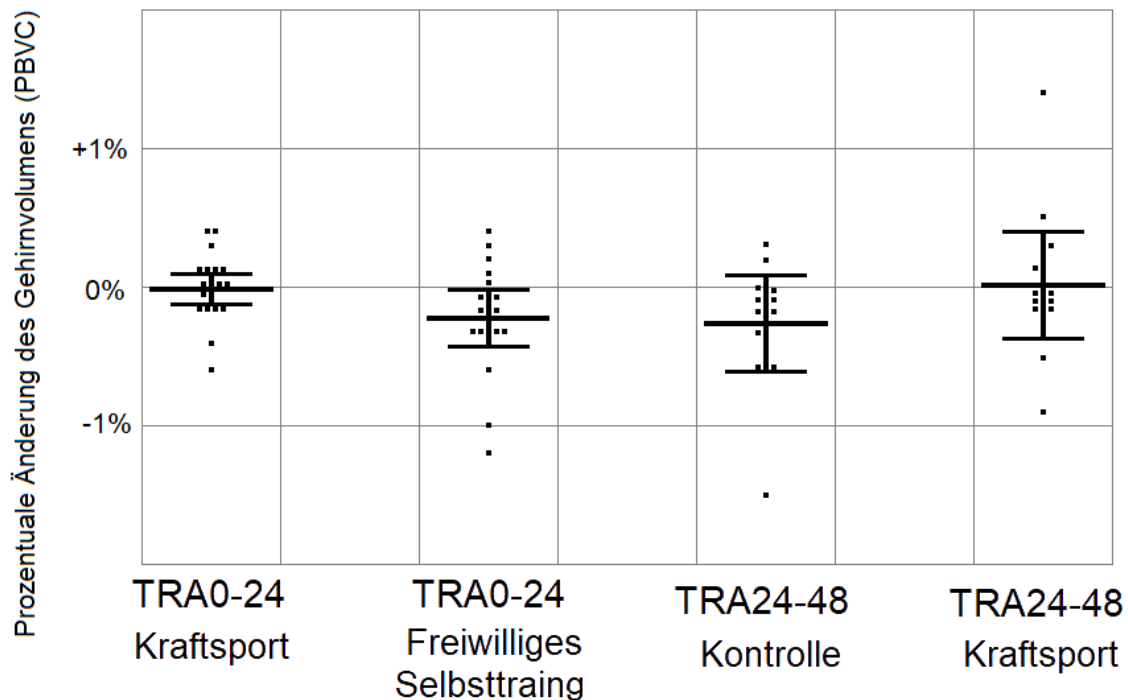


Abbildung 4: Prozentual Änderung des Gehirnvolumens (PBVC) durch *Progressive Resistance Training*.

Absoluter und relativer zeitlicher Verlauf der Kortextdicken

Zunächst wurde zur Exploration der zeitliche Verlauf der absoluten Werte untersucht. In der Baselineuntersuchung wurde die Dicke von 75 Kortexregionen mit Freesurfer bestimmt (Tabelle 5). Diese 75 Areale wurden auch in den folgenden Untersuchungen kontrolliert. Durch das Krafttraining sind in 19 von diesen 75 Regionen signifikante Änderungen der absoluten Kortextdicken aufgetreten (27%) (Tabelle 7, Abbildung 4). Die durchschnittliche Änderung betrug 0,03mm. Die höchste absolute Zunahme der Kortextdicke wurde in dem orbitalen H-förmigen Sulcus gefunden (0,048mm), während die niedrigste absolute Zunahme im subzentralen Gyrus und im Sulcus intraparietalis gefunden wurde.

Zur Validierung wurde in einem zweiten Schritt auch die relative Änderung der Kortextdicken untersucht. Vier dieser 19 Regionen zeigten zusätzlich zu der signifikanten absoluten Zunahme auch eine signifikante relative Zunahme. Dafür wurde die relative Änderung durch Sportintervention (letzten beiden Spalten von Tabelle 7)

mit den Änderungen der als Kontrolle benutzten Gruppe TRA24-48 in der Woche 0-24 verglichen.

Die größte relative Zunahme der Kortexdicke in der TRA24-48 Gruppe betrug 0,032% und wurde im Sulcus temporalis inferior gefunden. Die größte relative Zunahme der TRA0-24 Gruppe von 0,04% konnte im Pars anterior des Gyrus cinguli gefunden werden.

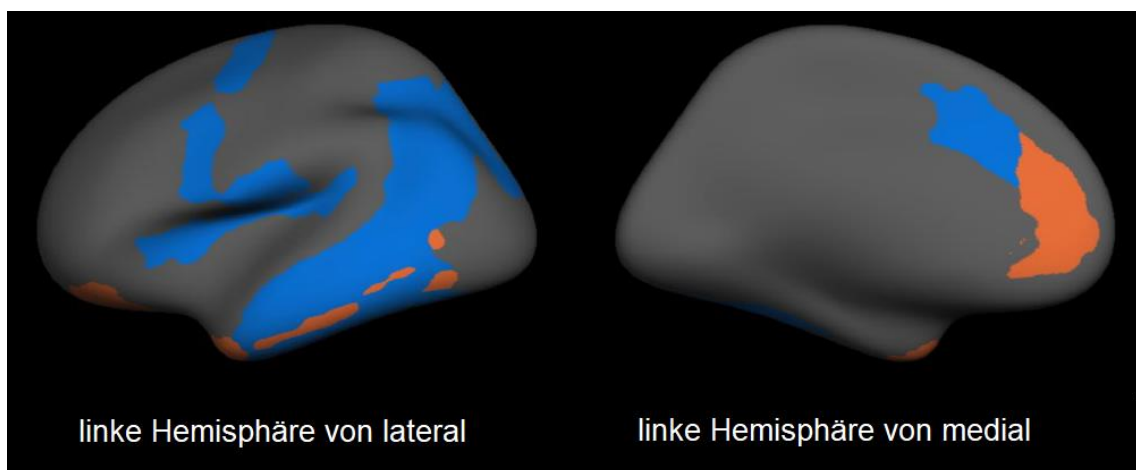


Abbildung 4: Die blau markierten Areale zeigen eine signifikante Änderung für die Zeit von vor- zu nach Sportintervention. Die orangen Areale zeigen darüber hinaus eine signifikante Änderung im Vergleich mit dem als Kontrollgruppe dienenden Zeitraum von Woche 0-24 der Gruppe TRA24-48 (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7. Änderungen der Kortexdicke durch das Progressive Resistance Training. Die beiden „Training“ Gruppen (also Gruppe TRA0-24 zwischen Woche 0 und 24 und TRA24-48 zwischen Woche 24 und 48) wurden für die absolute Änderung zusammengefasst.

Kortexregion	Absolute Änderung in mm	Unkorrigierte p-Werte	Durchschnittliche relative Änderung in %		
			TRA24-48 Woche 0-24, Kontrolle	TRA24-48, Training	TRA0-24, Training
G_and_S_subcentral	0,018	0,048	0,001	0,011	0,003
G_and_S_cingul.Ant*	0,038	0,044	-0,026	0,025	0,009
G_and_S_cingul.Mid.Ant	0,026	0,024	-0,011	0,010	0,011
G_oc.temp_lat.fusifor	0,022	0,024	0,000	-0,002	0,016
G_pariet_inf.Angular	0,020	0,026	-0,009	0,013	0,004
G_temporal_inf	0,026	0,038	-0,001	0,006	0,011
G_temporal_middle	0,025	0,025	-0,006	0,009	0,009
Lat_Fis.post	0,020	0,037	0,000	0,007	0,010
Pole_temporal*	0,025	0,021	-0,016	0,016	0,003
S_circular_insula_sup	0,027	0,024	-0,009	0,016	0,008
S_interm_prim.Jensen	0,028	0,038	0,000	0,016	0,013
S_intrapariet_and_P_trans	0,018	0,010	0,001	0,002	0,014
S_oc_sup_and_transversal	0,020	0,014	-0,001	0,004	0,016
S_oc.temp_lat	0,032	0,013	-0,004	0,013	0,016
S_orbital.H_Shaped*	0,048	0,004	-0,021	0,025	0,017
S_precentral.inf.part	0,021	0,030	-0,004	0,010	0,009
S_precentral.sup.part	0,031	0,001	0,003	0,010	0,018
S_temporal_inf*	0,045	0,003	-0,015	0,019	0,020
S_temporal_sup	0,029	0,013	-0,010	0,010	0,015

***Diese Regionen zeigen auch dann noch signifikante Änderungen, wenn man die relative Änderung durch das PRT mit denen der Kontrollgruppe vergleicht. Das dient zur Validierung der Ergebnisse. Diese Regionen werden in Tabelle 8 weiter untersucht.**

3.2.3 Korrelationen der Änderungen von neurologischen und sportphysiologischen Parametern mit Änderungen der Kortexdicke

Es wurden Korrelationen zwischen Änderungen der neurologischen und sportphysiologischen Parameter mit Änderungen der Kortexdicke berechnet. Von den vier Kortexregionen mit signifikanter absoluter und relativer Änderung der Kortexdicke

nach Sportintervention in TRA0-24 und TRA24-48, zeigte der Pars anterior des Sulcus und Gyrus cinguli eine signifikante positive Korrelation mit MVC_{COM} and 5STS und eine negative Korrelation mit MSIS_{PSYCHOLOGICAL}. Außerdem zeigten die Änderungen im „orbital H-shaped Sulcus eine signifikante negative Korrelation mit dem MSIS_{PSYCHOLOGICAL} und MSIS_{PHYSICAL} Werten.

Des Weiteren zeigten Änderungen im Temporalpol eine negative Korrelation mit dem EDSS. Keines der Kortexgebiete korrelierte signifikant mit dem 2MWT oder dem MSFC. (Siehe Tabelle 8)

Tabelle 8. Korrelationskoeffizienten (R) und Signifikanzlevel (p) der wichtigsten klinischen oder sportphysiologischen Ergebnisse mit der Änderung der Dicke Kortexregionen, welche in Tabelle 7 ein validiert signifikantes Ergebnis haben.				
	G_and_S_cingul.Ant	Pole_temporal	S_orbital_H_Shaped	S_temporal_inf
EDSS	p = 0,144	p = 0,050*	p = 0,242	p = 0,469
	R = -0,204	R = -0,311	R = -0,135	R = -0,015
MSFC	p = 0,528	p = 0,772	p = 0,495	p = 0,770
	R = -0,014	R = -0,146	R = 0,003	R = -0,144
MSIS_{PSYCHOLOGICAL}	p = 0,001*	p = 0,234	p = 0,042*	p = 0,270
	R = -0,569	R = -0,141	R = -0,325	R = -0,119
MSIS_{PHYSICAL}	p = 0,051	p = 0,541	p = 0,027*	p = 0,597
	R = -0,310	R = 0,020	R = -0,360	R = 0,048
MVC com	p = 0,030*	p = 0,475	p = 0,369	p = 0,538
	R = 0,353	R = 0,012	R = 0,065	R = -0,018
5STS	p = 0,037*	p = 0,278	p = 0,274	p = 0,382
	R = 0,337	R = 0,114	R = 0,116	R = 0,058
2MWT	p = 0,189	p = 0,316	p = 0,342	p = 0,417
	R = 0,173	R = 0,095	R = 0,081	R = 0,042
Signifikante Korrelationen wurden mit einem Stern(*) markiert.				

4. Diskussion

4.1 Baseline-Analyse

Gruppengrößen

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir Daten von 35 Probanden (davon 6 Studienabbrechern). Diese haben an einer prospektiven Studie teilgenommen, in der die Auswirkung von regelmäßigem Krafttraining auf Hirnstrukturen untersucht wurde. Diese Probandenzahl ist für eine longitudinale Untersuchungsreihe eher hoch, die bereits veröffentlichten vier Publikationen zu longitudinalen Daten basierten auf Gruppengrößen von 2 (Leavitt et al., 2014), 5 (Sandroff et al., 2018), 11 (Ibrahim et al., 2011) und 27 (Prosperini et al., 2014). Für eine querschnittliche Analyse ist die Größe des Patientenkollektive durchschnittlich. Fünf andere querschnittliche Studien hatten etwa gleichgroße Gruppengrößen: 21 (Prakash et al., 2010), 24 (Prakash et al., 2007), 30 (Klaren et al., 2015), 26 (Motl et al., 2015b) und 46 (Motl et al., 2015a). Deutlich größere querschnittliche Kollektive wurden von Schwartz et al. im Jahr 2016 (352) und Roosendaal et al. im Jahr 2011 (657) untersucht. Die Gruppengrößen der letztgenannten beiden Studien beziehen sich ausschließlich auf die Untergruppen mit schubförmiger MS.

Klinische Verlaufsform

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Probanden mit schubförmiger MS rekrutiert. Fünf weitere Studien (Prakash et al., 2007, Prakash et al., 2010, Leavitt et al., 2014, Ibrahim et al., 2011, Sandroff et al., 2018) untersuchen ebenso ausschließlich schubförmige MS. Die Autoren Roosendaal et al., 2011, Prosperini et al., 2014, Klaren et al., 2015, Motl et al. in beiden Arbeiten aus dem Jahr 2015 und Schwartz et al. in der Arbeit aus dem Jahr 2016 untersuchten sowohl schubförmige MS, als auch die primär oder sekundär progressive Form. Dabei lag das Verhältnis von schubförmigem zu progressivem Verlauf bei allen Autoren bei 20-25%, außer bei Prosperini et al. (2014), der in seinem Studienkollektiv einen Anteil von 90% des schubförmigen Verlaufs berücksichtigte.

Die vergleichenden Studien von Schwartz et al. aus dem Jahr 2016 sowie Roosendaal et al. (2011) zeigten, dass Patienten mit sekundär progressiver MS im Durchschnitt schwerer beeinträchtigt sind (EDSS 6 bzw. 5,2), ein ausgewogeneres Geschlechterverhältnis haben (58% bzw. 61% Frauen), eine längere Krankheitsdauer aufwiesen (18 bzw. 19 Jahre) und durchschnittlich älter sind (50 bzw. 54 Jahre).

In der folgenden Diskussion ist zu beachten, dass einige der Autoren die verschiedenen klinischen Verlaufsformen nicht getrennt berücksichtigten. Dadurch ist ein Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse nur eingeschränkt möglich.

EDSS

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung dieser Studie betrug der mittlere EDSS 2,9 mit einer Streubreite von 2 bis 4 (Tabelle 3). Die Beschränkung auf einen EDSS Wert von unter 5,5 wurde bei der Probandenrekrutierung bewusst gewählt, da bei Probanden mit einem höheren EDSS Wert die Compliance nicht gewährleistet sein kann.

In vier Studien mit zusammen 1054 Patienten wurden Probanden mit geringer Beeinträchtigung durch die MS untersucht, deren mittlere EDSS lag zwischen 1,5 und 2,6 (Prakash et al., 2007, Prakash et al., 2010, Roosendaal et al., 2011, Schwartz et al., 2016).

Sechs weitere Analysen untersuchten zusammen 178 Patienten mit einem mittleren EDSS von 3,0 bis 6,0 (Klaren et al., 2015, Motl et al., 2015a, Motl et al., 2015b, Ibrahim et al., 2011, Prosperini et al., 2014, Sandroff et al., 2018).

Insgesamt werden also Probanden untersucht, deren Beeinträchtigung durch die Krankheit im niedrigen bis mittleren Bereich lag. Keiner der Autoren untersuchte Probanden mit einem EDSS über 6, bei dem die Patienten dauerhaft auf Gehhilfen angewiesen sind. Schwerer betroffenen Patienten erscheint demnach eine Untersuchung der sportlichen Leistungsfähigkeit angesichts der Krankheitslast kaum zumutbar.

Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer

Überwiegend erkrankten Frauen an MS. In einem Literaturreview von 2008 fanden Alonso und Hermann, dass derzeit 70% aller MS Patienten Frauen sind. Auch in der hier untersuchten Gruppe überwog der Anteil weiblicher Probanden (77%). In anderen Veröffentlichungen lag der Frauenanteil jeweils zwischen 60% und 100% (Prakash et al., 2007, Prakash et al., 2010, Ibrahim et al., 2011, Roosendaal et al., 2011, Leavitt et

al., 2014, Prosperini et al., 2014, Motl et al., 2015a, Motl et al., 2015b, Klaren et al., 2015, Schwartz et al., 2016, Sandroff et al., 2018) Roosendaal et al. fanden 2011, dass in der Untergruppe von 50 Patienten mit primär-progressiver MS der Anteil an Männern mit 1:0,9 leicht überwog.

Studien, die den Zusammenhang zwischen Sport und MS untersuchten, rekrutierten vor allem jüngere Probanden. So lag auch das mittlere Alter der hier untersuchten Probanden bei 43 Jahren. Andere Arbeiten beschrieben ebenfalls jüngere Kollektive mit einem mittleren Alter zwischen 36 und 45 Jahren (Ibrahim et al. 2011, Leavit et al. 2014, Prosperini et al. 2014, Sandroff et al. 2018, Roosendaal et al. 2011, Schwartz et al. 2016, Prakash et al. 2007 und 2010).

Etwas ältere Patienten wurden nur in den Erhebungen berücksichtigt, die sich nicht auf schubförmige MS beschränkten, dort lag das mittlere Alter zwischen 49 und 51 Jahren (Klaren et al 2015, Motl et al. 2015a,b).

Die mittlere Krankheitsdauer lag in der hier vorliegenden Arbeit bei 7 Jahren. In den anderen Untersuchungen wurden auch Patienten mit länger andauernden Krankheitssymptomen eingeschlossen, der mittlere Wert schwankte zwischen 6 und 11 Jahren (alle 10 Arbeiten). Lediglich die Kasuistik von Leavitt untersuchte 1 Patientin, die erst seit einem Jahr erkrankt war.

Korrelation von MRT-Parametern mit sportphysiologischen Parametern

Bei den Untersuchungen vor der Sportintervention wurden Basis MRT-Parameter sowie sportphysiologische Parameter erhoben und miteinander verglichen (Tabelle 4). Insgesamt ergab sich bei der Betrachtung ein inhomogenes Bild. Viele der sportphysiologischen Parameter (so auch der EDSS) zeigten nicht eine einzige Korrelation mit einem der MRT Parameter. (weiße Zeilen in Tabelle 4). Außer den MD Werten in der rechten Hemisphäre zeigte keiner der Diffusionswerte eine Korrelation zu den sportphysiologischen Werten.

Auch bei den Ergebnissen der Kortexdikemessung mit Freesurfer ergab sich ein inhomogenes Bild, die meisten Regionen hatten nicht eine einzige Korrelation mit einem der Sportwerte. Drei Korrelationen zeigten sich beim Okzipitalpol und dem Gyrus insularis brevis, allerdings haben diese Regionen keine bekannte Aufgabe in der Bewegungsplanung oder Durchführung. Eine Häufung der Korrelationen in den Kortexbereichen, welche besonders für die Bewegungsplanung oder Durchführung

zuständig sind, wurde nicht gefunden. Der Gyrus precentralis beispielsweise, zeigte in unserer Untersuchung keine einzige Korrelation.

Cerebrale MRT Untersuchungen können auf unterschiedliche Weise erstellt und ausgewertet werden. In der Literatur zu körperlicher Aktivität bei MS Patienten, die im MRT untersucht wurden, finden sich verschieden Ansätze. Der von uns gewählte Fokus auf die Dicke der Kortexregionen wurde in bisherigen Studien nicht untersucht.

Insgesamt fünf Arbeiten untersuchten das Volumen von Strukturen der subcortikalen grauen Substanz (Motl et al., 2015a, Motl et al., 2015b, Prosperini et al., 2014, Schwartz et al., 2016, Klaren et al., 2015), siehe Abschnitt 1.3. Dieser Ansatz wurde in der hier vorliegenden Studie nicht aufgegriffen.

Drei Arbeitsgruppen (Prakash et al., 2007, Leavitt et al., 2014, Sandroff et al., 2018) untersuchten die corticale Plastizität mit dem fMRT. Methodenbedingt gibt es keinen Bezug zwischen diesen Arbeiten und den hier veröffentlichten Daten.

In einer weiteren Arbeit von Prakash et al. aus dem Jahr 2010 fanden die Autoren in einer querschnittlichen Studie einen Zusammenhang zwischen der Fitness des Herz-Kreislauf-Systems und dem Volumen einzelner Strukturen der grauen Substanz, besonders vom Gyrus frontalis medialis, dem anterioren Cingulum sowie dem Precuneus. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden diese Regionen untersucht (siehe Tabelle 5). Dabei konnte eine Korrelation zwischen der Dicke des ventralen Teils des Cingulums und der Kraftentwicklungsgeschwindigkeit der Knieextensoren nach 200ms nachgewiesen werden. Die anderen von Prakash et al. untersuchten Regionen zeigten keine Korrelationen. Es gibt einige entscheidende Unterschiede zwischen den beiden Studien. Während Prakash et al. das Volumen relativ zu einer gesunden Kontrollgruppe mittels voxelbasierter Morphometrie untersuchte, untersuchten wir die absolute Dicke der Regionen. Außerdem untersuchte Prakash et al mit der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Atemluft einen Parameter, mit dem die Ausdauerleistung gemessen wird, während in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf Parameter zur Kraftmessung (beispielsweise die Maximale Kontraktionskraft, MVC) gelegt wurde.

Nicht nur in der Akquisition und Verarbeitung der MRT Parameter gab es sehr unterschiedliche Ansätze, sondern auch in der Messung der sportlichen Leistungsfähigkeit. Da in dem longitudinalen Teil der Arbeit eine Intervention mit

Kraftsport stattfand, untersuchten wir Kraftsport-spezifische Parameter wie die maximale Kontraktionskraft (maximum voluntary contraction). Außerdem lassen sich die Anspannungsgeschwindigkeit (rate of force development), die isokinetische Muskelkraft und die Muskelmasse (Dalgas et al., 2008) durch Kraftsport positiv beeinflussen. Die meisten Autoren untersuchten die maximale Sauerstoffaufnahme als Parameter für die sportliche Leistungsfähigkeit (Prakash et al., 2007, Prakash et al., 2010, Roosendaal et al., 2011, Leavitt et al., 2014, Motl et al., 2015b, Sandroff et al., 2018). Dieser Wert wird als ein Parameter für die Fitness des Herz-Kreislauf-Systems (cardiorespiratory fitness) gesehen.

4.2 Longitudinale Analyse

29 der 35 eingangs untersuchten Probanden führten die Studie bis zum Ende durch und wurden in der longitudinalen Analyse berücksichtigt. Die wesentlichen der vor der Intervention untersuchten Parameter wurden im Verlauf der querschnittlichen Abschnitte kontrolliert.

Ändert sich durch ein 24-wöchiges Krafttraining die Anzahl und Größe der MS Läsionen?

Bei MS Patienten nimmt das summierte Läsionsvolumen etwa um $0,8\text{cm}^3$ pro Jahr zu (Fisniku et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit konnte in dem 24-wöchigen Beobachtungszeitraum eine Zunahme nicht beobachtet werden, stattdessen zeigte sich eine nichtsignifikante Abnahme des Läsionsvolumens um $0,045\text{cm}^3$ (Tabelle 6). Bei der geringen Stichprobengröße und kurzen Interventionsdauer lässt sich ein protektiver Effekt durch die Sportintervention nicht nachweisen. Während wir keine Zunahme des Läsionsvolumens messen konnten, nahm die Zahl der Läsionen durchschnittlich nichtsignifikant um 1,4% zu. Die Stichprobengröße und Interventionsdauer waren auch hier zu gering, um signifikante Änderungen nachzuweisen.

Keine der bisher durchgeführten Studien konnte einen Effekt von einer Sportintervention auf die Läsionslast oder Zahl nachweisen. Prosperini et al. erwähnen in der Arbeit aus dem Jahr 2014 ausdrücklich, dass sich das Volumen der Läsionen nicht geändert habe. (Sandroff et al., 2018, Leavitt et al., 2014, Ibrahim et al., 2011) veröffentlichten die longitudinalen Daten zur Größe und Volumen der Läsionen nicht.

Ändert sich durch ein 24-wöchiges Krafttraining die Atrophierate des Gehirns bei MS Patienten?

In beiden Gruppen, die zum jeweiligen Zeitpunkt unter dem Einfluss von PRT standen, zeigte sich keine signifikante Abnahme des Gehirnvolumens (Abbildung 4). Die Abnahme des Gehirnvolumens gilt als Zeichen für Gehirnatrophie (Smith et al., 2002). Normalerweise beträgt die durchschnittliche Abnahme des Gehirnvolumens bei gesunden Menschen 0,23% pro Jahr (Takao et al., 2012). Bei MS Patienten gibt es dazu verschieden Angaben: Einige Autoren geben einen Wert etwa zwischen 0,4% und 0,7% an (Jacobsen et al., 2014), andere bis zu 1% (Barkhof et al., 2009). Aktuelle Erstlinientherapie mit Interferon (IFN- β IA) reduzieren den jährlichen Verlust auf 0,6% (Filippi et al., 2004). Zu erwarten wäre für die 24 Wochen also eine Abnahme zwischen 0,2% und 0,35%.

In der Gruppe TRA24-48, nahm das Gehirnvolumen in den ersten 24 Wochen um durchschnittlich 0,25% ab. Zu diesem Zeitpunkt stand die Gruppe nicht unter dem Einfluss von Krafttraining, diese Zahl diente also als Kontrolle. Es zeigte sich eine nicht signifikante Abnahme des Gehirnvolumens.

Nachdem die Gruppe TRA0-24 ihr professionell angeleitetes Training abgeschlossen hatte, wurden die Probanden ermuntert, das Training privat fortzuführen. In dieser Gruppe zeigte sich für diesen Zeitraum eine Abnahme des Gehirnvolumens um durchschnittlich -0,23% Dieser Wert liegt also in dem für MS Patienten zu erwartenden Bereich.

Des Weiteren zeigte sich, dass nach der angeleiteten Sportintervention die zu erwartende Gehirnatrophie nicht festgestellt wurde. Ohne Sportintervention gab es eine teilweise signifikante Verringerung des Gehirnvolumens.

Daraus lässt sich folgern, dass die Sportintervention ein Schutzfaktor vor Gehirnatrophie sein könnte. Obwohl nicht alle Untersuchungsergebnisse die Signifikanzgrenze erreichten, scheinen diese Ergebnisse am ehesten klinische Relevanz zu haben. Um diese These zu untermauern, würde sich eine Studie von längerer Dauer und mit größerem Stichprobenumfang lohnen.

Keiner der bisher veröffentlichten longitudinalen Studien beschäftigte sich bisher mit der Atrophierate (Ibrahim et al., 2011, Leavitt et al., 2014, Prosperini et al., 2014, Sandroff et al., 2018) Zu vermuten ist, dass die Autoren bei der kurzen

Beobachtungsdauer von 12 Wochen eine signifikante Änderung für nicht realistisch hielten.

Hat sportliche Aktivität einen Effekt auf die Größe von Gehirnstrukturen von MS Patienten?

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt eines 24-wöchigen Krafttrainings auf die Dicke der Kortexregionen untersucht. 74 Areale wurden sowohl in der Eingangsuntersuchung (Tabelle 5), als auch in den folgenden Untersuchungen kontrolliert. Durch das Krafttraining sind in 19 von diesen Regionen signifikante Vergrößerungen der absoluten Kortexdicken aufgetreten (Tabelle 7). Das Ausmaß der Änderung war in absoluten Zahlen gering, die Mittelwerte der Änderung lag in allen Regionen unter 0,1mm.

Zusätzlich zu den absoluten Änderungen zeigten vier Regionen auch eine signifikante relative Änderung. Dabei wurde die relative Änderung durch Sportintervention in beiden Gruppen (letzte beide Spalten von Tabelle 7) mit den Änderungen in der als Kontrolle benutzen Gruppe ohne Sport (TRA24-48 Woche 0-24) verglichen.

Eine Untersuchung über den Zusammenhang von klinischen Parametern und den Kortexdickeänderungen dieser Regionen sind in Tabelle 8 dargestellt: Signifikante Korrelationen zeigen sich zwischen den Gyrus und Sulcus cinguli und dem MSIS_{PSYCHOLOGICAL}, dem MVC_{COM} und dem 5 Time Sit-To-Stand Test. Die Dickeänderung des Temporalpols korreliert mit der Änderung des EDSS. Ebenso korreliert die Dickeänderung des Sulcus orbitalis mit dem MSIS_{PSYCHOLOGICAL} und dem MSIS_{PHYSICAL}. Insgesamt zeigt sich ein inhomogenes Bild, bei dem die Korrelationen keinen Zusammenhang mit der Funktion der anatomischen Bereiche zu haben scheinen. Von den bisher erschienenen Arbeiten hat sich keine mit Kortexdicken beschäftigt. In einer Interventionsstudie aus dem Jahr 2011 untersuchten Ibrahim et al. den Corpus callosum mit DTI Technik. Die Autoren fanden nach zwei Monaten Physiotherapie (facilitation physiotherapy) erhöhte FA und erniedrigte MD und λ_{rad} Werte. Dies werten die Autoren als Zeichen dafür, dass die Intervention durchaus Einfluss auf die Mikrostruktur des Corpus callosum habe.

In der Arbeit von Leavitt et al aus dem Jahr 2014 berichten die Autoren von dem einen untersuchten Probanden, bei dem eine Vergrößerung des Hippocampus um knapp einen Kubikzentimeter nach 12 Wochen Training auf dem Laufband gesehen wurde.

Das Team um Prosperini untersuchte im Jahr 2014 den Effekt von Training mit dem Balance-Board eines Videospieles (Nintendo Wii Balance Board). Nach zwölf Wochen Intervention beobachteten die Autoren signifikant höherer FA Werte und signifikant geringere RD Werte im linken und rechten oberen Kleinhirnstil.

Die neuste Arbeit stammt von Sandroff und Kollegen aus dem Jahr 2018. In der Studie wurde der Sauerstoffgehalt des Blutes (blood oxygenation level dependent per fMRT) bestimmt. Die Intervention bestand aus 12-wöchigem Lauftraining. Danach fanden die Autoren einen Interventionseffekt auf die RSFC (resting state functional capacity) zwischen Thalamus und dem rechten superioren Gyrus frontalis.

Insgesamt zeigt sich also ein inhomogenes Bild. Die bisher erschienenen Arbeiten untersuchen unterschiedliche Interventionsarten (Kraftsport, zweimal Ausdauersport, Balanceübungen und Physiotherapie). Außerdem legen die Arbeiten Schwerpunkte auf unterschiedliche Gehirnregionen.

Auch Stichprobenumfang und Interventionsdauer unterschieden sich deutlich. Vier Studien (Ibrahim et al., 2011, Leavitt et al., 2014, Prosperini et al., 2014, Sandroff et al., 2017) beschrieben jeweils 1, 5, 11 oder 27 Probanden mit einer Interventionszeit von 12 Wochen. Die vorliegende Studie untersuchte 29 Probanden über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit auch dadurch erschwert, dass die Studiendesigns Ergebnisse vorhergehender Arbeiten nicht berücksichtigen. Signifikante Ergebnisse wurden in unterschiedlichen Zielstrukturen beschrieben, welche in den folgenden Studien keine weitere Erwähnung fanden. Ibrahim et al. berichtete 2011 erhöhte Fraktionale Anisotropie (FA) und erniedrigte Mean Diffusivity (MD) Werte im Corpus callosum. Leavitt et al. fand 2013 einen um einen Kubikzentimeter vergrößerten Hippocampus. Prosperini et al. fand 2014 einen Effekt auf Fraktionale Anisotropie (FA) und Radiale Diffusivität (RD) im linken oberen Kleinhirnstil. Sandroff et al beschrieben 2018 einen Interventionseffekt auf die Resting State Functional Connectivity zwischen Thalamus den Gyri frontalis medialis.

Durch die unterschiedlichen Studiendesigns und dadurch, dass kaum über die gleichen Zielstrukturen berichtet wurde, ist es nicht möglich, übereinstimmende Aussagen über die im MRT nachweisbaren Effekte von Sport zu finden.

Ändert sich durch ein 24-wöchiges Krafttraining sportphysiologische oder klinische Parameter bei MS Patienten?

Durch das 24-wöchige Krafttraining verbesserte sich das graduelle Ausmaß der Behinderung. (MSFC_{total} in Tabelle 6). Diese signifikante Besserung beruht ausschließlich auf den Subtests, welche motorische Fähigkeiten überprüfen, dem Timed 25 Feet Walking Test (T25FWT) und dem 9 Hole Peg Test (9HPT), nicht aber auf dem paced auditory serial addition Test, PASAT. In allen Untergruppen konnte gezeigt werden, dass die Verbesserungen ausschließlich in den Phasen mit kontrolliertem Krafttraining zustande kamen. Durch das in der Gruppe TRA0-24 im Anschluss an das kontrollierte Training empfohlene Selbsttraining konnte die Verbesserung teilweise über die nächsten 24 Wochen gehalten werden. Der MSFC_{TOTAL} Wert verbesserte sich während der Intervention in Relation zu dem der jeweiligen Kontrollgruppe. Die Gruppe TRA24-48 zeigte auch ohne Intervention eine kleine Verbesserung. Ursache dafür könnten Lerneffekte sein (Meyer-Moock et al., 2014). Insgesamt wurde ein klarer förderlicher Effekt von Krafttraining auf den MSFC gezeigt. Dieser Effekt schien in der Gruppe TRA0-24 auch nach der Intervention anzuhalten.

Der EDSS Wert sank bei allen Teilnehmern von Woche 0 bis 48 in beiden Gruppen von 2,9 auf 2,5. Die niedrigeren EDSS Werte sind möglicherweise keine unmittelbare Folge des PRT, da die statistische Analyse keine direkte Interaktion zeigte. Deswegen können wir diese Änderung nicht eindeutig dem Effekt des Krafttrainings zuordnen.

Auch andere Autoren konnten keinen positiven Effekt auf den EDSS feststellen (White et al., 2004, Fimland et al., 2010, Dalgas et al., 2009). Allerdings gibt es kritische Stimmen die anmerken, dass der EDSS Wert Änderungen nicht sensitiv genug anzeige (Meyer-Moock et al., 2014). Dieser Umstand limitiert unsere Chance, in diesem relativ kleinen Zeitrahmen bei geringer Probandenzahl, Änderungen zu finden.

Diese Theorie wird gestützt durch eine Studie aus dem Jahr 2009, bei der nach 12-wöchigem Training Patienten mit relapsing-remitting MS nach Sport-Intervention einen höheren EDSS Wert hatten als davor (Dalgas et al., 2009).

Die im Test gemessene Kontraktionskraft (MVC) nahm durch das Training signifikant zu. Dadurch konnte der Erfolg des Krafttrainings bestätigt werden. In der Selbsttrainingsphase konnte der positive Effekt durch das Training nicht gehalten werden und nahm nichtsignifikant ab. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einem Review von Kjølhede et al. aus dem Jahr 2012. Dort wurde ein positiver Effekt von Sport auf die isometrische Muskelstärke beschrieben.

Der MSIS Wert änderte sich durch das Krafttraining weder in seinem psychologischen noch in seinem physischen Subtest.

In keinem der Tests zeigte sich ein negativer Effekt durch den Kraftsport.

4.3 Limitationen

Mit den hier vorgestellten Ergebnissen lassen sich die in der Einleitung gestellten Fragen nicht abschließend beantworten.

Eine der größten Limitationen dieser Studie ist der zu geringe Stichprobenumfang. Durch die Sportintervention wurden sehr subtile Veränderungen des Gehirns erwartet, sodass eine große Menge an Probanden benötigt wird, um bei kleinen Veränderungen und relativ hohen interindividuellen Schwankungen signifikante Ergebnisse zu erreichen.

Die zu geringe Interventionsdauer war eine weitere Limitation. Die Patienten trainierten über einen Zeitraum von 24 Wochen zweimal wöchentlich. Möglicherweise müssen Patienten länger überwacht werden, um einen Effekt, besonders auf die Anzahl neuer MS Läsionen und die Veränderung der Atrophierate, nachzuweisen.

Bedingt durch das Cross-Over Design der Studie stehen Kontrollpatienten nur für die Hälfte der Probanden zu Verfügung. Die Patienten, welche das Training abgeschlossen hatten, wurden zum freiwilligen Weiterführen des Trainings animiert (Gruppe TRA0-24 ab Woche 24). Somit sind in diesem Zeitraum weitere trainingsbedingte Effekte zu erwarten und die Probanden können nicht als Kontrollgruppe verwendet werden.

Beim Design der Studie wurde der Fokus auf T1/T2 gewichtete MRT-Aufnahmen gelegt in der Erwartung, damit objektivierbare und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Im klinischen Alltag haben diese MRT Wichtungen einen hohen Stellenwert, jedoch wurde die Bedeutung für die hier vorliegende Studie möglicherweise überschätzt. Andere Verfahren, wie beispielsweise die funktionelle

Magnetresonanztomographie könnte sportbedingte Veränderungen möglicherweise besser abbilden.

Um sicher zu stellen, dass alle Patienten das Krafttraining technisch korrekt durchführten, entschlossen wir uns, nur eine selektive Untergruppe aller MS Patienten zu untersuchen. Da zur Durchführung des Krafttrainings körperliche Belastbarkeit erforderlich ist, entschieden wir (wie auch die meisten anderen Autoren), den Fokus auf MS Patienten mit nur leichter Einschränkung zu legen. Einschlusskriterium war ein EDSS Wert zwischen 2 und 5,5. Rekrutiert wurden tatsächlich Probanden mit einem EDSS zwischen 2 und 4. Damit sind die hier getroffenen Aussagen nicht ohne weiteres auf schwerer betroffene Patienten zu übertragen.

Zur Homogenisierung wurden nur Patienten mit einer Interferon-basierten Therapie, die vor mindestens drei Monaten begonnen wurde, eingeschlossen.

Der letzte MS Schub musste mindestens acht Wochen zurückliegen, dadurch konnte ein möglicherweise leistungssteigernder Effekt durch eine Cortisonstoßtherapie sicher ausgeschlossen werden. Eine Aussage über den Effekt von Sport auf die Phase während oder kurz nach einem MS Schub kann so nicht getroffen werden.

4.4 Implikation für weitere Forschung

Da der Umfang der aktuellen Studien nicht ausreicht, um die genannte Fragestellung zu beantworten werden zukünftige Studien einen deutlich höheren Stichprobenumfang und eine längere Beobachtungszeit benötigen, um verlässliche Ergebnisse zu liefern. Falls dabei - so wie in unserer Studie, ein MS-Schub zum Ausschlusskriterium wird, werden diese Studien bei längerer Studiendauer kontinuierlich Patienten ausschließen müssen. Daher bietet sich eine Ergebniszeitanalyse an, um die Zeit bis zum Studienausschluss zu untersuchen. Eine längere Studiendauer hätte vor allem den Vorteil, auch langfristige Effekte durch die Sportintervention abbilden zu können.

In der vorliegenden Studie reichte eine Interventionsdauer von 24 Wochen nicht aus um die Fragestellung zu beantworten, sodass zukünftige Studien mit einer Interventionsdauer von mindestens 48 Wochen geplant werden sollten. Das MRT stellt dabei ein großer Kostenfaktor dar. Das Design einer über diesen langen Zeitraum geplanten Studie könnte ermöglichen, dass zwei MRT Untersuchungen ausreichen, um verlässliche Aussagen zu gewinnen, sodass die Kosten unterproportional zunehmen.

Falls eine längere Interventionsdauer nicht möglich ist, könnten andere Untersuchungsmethoden eingesetzt werden. In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf der morphologischen Untersuchung von T1/T2 Wichtungen. Zukünftige Studien könnten den Fokus auf alternative Bildgewinnungsmethoden, beispielsweise das fMRT legen. Die funktionelle Bildgebung ist sensitiver für Veränderungen über kurze Zeiträume hinweg.

In der vorliegenden Studie wurde als Sportintervention ausschließlich das Progressive Resistance Training durchgeführt. Andere Studien untersuchten vielfältigere Sportarten, der Fokus lag dabei eher auf Ausdauersport. Den Effekt verschiedener Sportinterventionen im MRT untereinander vergleichbar zu machen, wäre ein Ziel für kommende Arbeiten.

4.5 Relevanz der Ergebnisse

Die vorliegende Studie ist die größte bisher durchgeführte Studie, welche den Effekt von körperlicher Aktivität von MS Patienten im MRT untersucht. Das gilt sowohl für die Gruppengröße, als auch für die Interventionsdauer. Im Gegensatz zu vorherigen Studien zeigte sich kein relevanter Einfluss von Sport auf die Größe einzelner Kortexregionen. Die Tests zu funktionalen Fähigkeiten (MSFC) der Patienten zeigten einen deutlich positiven Effekt durch das Training, welcher allerdings keine relevante Korrelation mit im MRT gemessenen Parametern aufwies.

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie ist ein Trend zur Abnahme der Gehirnatrophierate durch das Krafttraining.

4.6 Implikation für die Praxis

Auch aktuelle Übersichtsarbeiten erwähnen noch Vorbehalte gegen starke sportliche Belastungen bei MS Patienten (Donze et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit fanden wir keinerlei Hinweis auf einen schädlichen Effekt des Trainings, obwohl die Probanden aufgefordert wurden, das Training mit der maximal zu Verfügung stehenden Kraft auszuführen.

Ein deutliches Ergebnis der vorliegenden Studie war die Verbesserung der motorischen Untertests des MSIS. Es konnte eine Verbesserung der funktionellen Fähigkeit der oberen und unteren Extremitäten durch die Sportintervention gezeigt werden. Um die funktionellen Fähigkeiten von MS Patienten möglichst lange vor einem negativen Einfluss zu schützen, scheint Kraftsport für alle Patienten empfehlenswert. Das Selbsttraining zeigte positive Effekte, ist allerdings weniger effektiv als das angeleitete Training.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Frage untersucht, ob sportliche Aktivitäten bei MS-Patienten zu im MRT nachweisbaren Veränderungen im Gehirn führen. Eingeschlossen wurden 35 Patienten mit schubförmiger MS, die über 24 Wochen unter kontrollierter Anleitung standardisierte Kraftsportübungen ausführten. Eine Hälfte der Probanden wurde zuvor über 24 Wochen ohne sportliche Aktivitäten beobachtet, die andere Hälfte führte nach Abschluss des angeleiteten Trainings die Übungen freiwillig und ohne Kontrolle weiter. 29 Probanden beendeten die Studie nach insgesamt 48 Wochen.

Der durchschnittliche EDSS lag bei 2,9 mit einer Streuung von 2 bis 4. Der Anteil weiblicher Teilnehmer lag bei 77%.

Durch ein 24-wöchiges Krafttraining änderte sich weder die Anzahl, noch die Größe der MS Läsionen signifikant. In der Beobachtungszeit nahm das Läsionsvolumen im Mittel um $0,045\text{cm}^3$ ab, während es bei MS Patienten erwartungsgemäß in dieser Zeit im Mittel um $0,462\text{cm}^3$ hätte zunehmen sollen. Dieser Effekt lag unterhalb der Signifikanzgrenze.

In den beiden Interventionsgruppen lag die Abnahme des Gehirnvolumens zwischen -0,01% und 0,05%. Im Kontrollarm der Studie sank das Gehirnvolumen im Mittel um 0,25%. Für den Zeitraum von 24 Wochen wäre eine Volumenänderung bei MS-Patienten zwischen 0,2% und 0,35% zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse sind nicht signifikant.

Durch das Krafttraining vergrößerte sich die Dicke von 19 der 74 untersuchten Hirnregionen. Die Änderungen waren dabei gering und lagen in allen Regionen unter

0,1mm. Zusätzlich zu den absoluten Änderungen zeigten vier Regionen relative Änderungen in Zusammenhang mit sportlichen Aktivitäten: der Gyrus und Sulcus des anterioren Teils des Cingulums, der Temporalpol, der Sulcus orbitalis und der untere Sulcus temporalis.

Die motorisch-funktionellen Fähigkeiten besserten sich durch die Sportintervention nur im angeleiteten Training, nicht mehr im Selbsttraining.

In der Literatur fanden sich 5 Arbeiten, die ebenfalls mittels MRT den Einfluss von Sport und sportähnlichen Aktivitäten (Physiotherapie oder Balanceübungen) auf zerebrale Strukturen untersuchten. In diesen Arbeiten wurden zwischen 2 und 27 Probanden mit unterschiedlichen Fragestellungen untersucht. Dabei fanden sich keine übereinstimmenden Aussagen zu MRT-Veränderungen durch Sport.

Die hier vorliegende Studie lässt unter Berücksichtigung der Literatur folgende Schlussfolgerung zu: Durch sportliche Aktivitäten gibt es keine signifikanten Veränderungen im Gehirn, die im MRT nachweisbar sind.

Das bedeutet einerseits, dass keine schädlichen Wirkungen durch Sport beschrieben werden konnten und andererseits, dass ein protektiver Effekt durch Sport ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnte.

English summary

The aim of this doctoral thesis was to investigate if physical activity leads to MRI-detectable changes in the brain structure of Multiple Sclerosis (MS) patients, analysing lesion growth, percent brain volume changes (PBVC), and cortical thickness. Further, effects on motor-functional performance were studied.

This study included 35 subjects with relapsing-remitting MS of which 77% were females and the average Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 2.9 (range 2 to 4). All subjects underwent 24 weeks of standardised, controlled progressive resistance training (PRT). Half of the group was observed for 24 weeks prior to the sports intervention, the other half received the sports intervention first and was then encouraged to continue the training afterwards. 29 patients completed 48 weeks, which was the entire duration of the study.

The 24 week PRT intervention changed neither the number nor the size of MS lesions observed in the subjects prior to the intervention. The volume of lesions in both intervention groups was reduced by a mean of 0,045cm³ while MS patients without such an intervention have shown an average lesion growth of 0,462cm³ in this period of time. However, this effect was not statistically significant.

A percent brain volume change (PBVC) between -0.01% and -0.05% was detected in both intervention groups. The prior-to-intervention control patients showed a PBVC of -0.25%. This was not a statistically significant effect. However, this result is in line with previous studies that showed the PBVC for MS patients to be between -0.2% and -0.35%. Progressive resistance training elicited an absolute change in cortical thickness in 19 of 74 examined cortex regions across both groups. All changes were smaller than 0,1mm. In addition, there was a relative increase in cortical thickness in the gyrus and sulcus of the anterior part of the cingulum, the temporal pole, the orbital sulcus, and the lower temporal sulcus.

Motor-functional performance improved with professionally instructed progressive resistance training, but this effect did not last beyond the continued observation.

A literature review yielded 5 studies including 2 to 27 subjects that investigated the effect of sports or comparable activities (physiotherapy or balance exercises) on cerebral structures. Results are inconsistent across these publications.

The present study suggests that physical activity does not lead to a significant MRI

The present study suggests that physical activity does not lead to a significant MRI--detectable change in brain structure detectable change in brain structure.

6. Anhang

Erläuterung zu Tabelle 4 und 5:

Quad: Querschnittsfläche der Muskelgröße des M. quadriceps femoris bei 50% der Femurlänge.

KFRFDmax: Die Rate of Force Development beschreibt, wie schnell ein Muskel Kraft bereitstellen kann. Sie wird in Newton pro Quadratsekunde (N/s^2) gemessen. Die RFD200 beschreibt die RFD nach 200ms, die RFD max die höchste gemessene Kraftzunahme. Die RFD ist ein Maß für die funktionale Kapazität und ist wichtig zum Halten der Balance und Stürze zu vermeiden. (Aagaard, 2003)

KFRFD200: Dieser Wert beschreibt die Rate of Force Development nach 200ms.

KFMVC: Die Maximum Voluntary Contraction (MVC) ist eine Methode um die Muskelstärke zu bestimmen. Verringerte Werte sprechen für neuromuskuläre Erkrankungen. Dabei wird das maximale Drehmoment in einer isokinetischen Bewegung gemessen. Die MVC wird in Nm/kg gemessen.

KFEMG: Bei der Elektromyographie wird, per auf die Haut aufgeklebten Elektroden, die Erregungsstärke des Muskels gemessen. Die Werte werden in der Einheit μV gemessen.

Biceps: Querschnittsfläche der Muskelgröße des M. biceps femoris bei 50% der Femurlänge.

X5.time.sit.stand: Bei diesem Test wird der Proband gebeten sich fünf Mal hintereinander so schnell wie möglich hinzusetzen und danach wieder aufzustehen. Eine kurze Zeitspanne steht für gute dynamische Balance und eine hohe funktionale Mobilität (Goldberg et al., 2012).

X2Minute_Walk_Test: Bei diesem Test wird der Proband gebeten eine möglichst weite Strecke in 2 Minuten zurück zu legen.

Stair_Climb: Bei dem stair climb Test wurden die Probanden gebeten 22 Treppenstufen, in aufsteigender Richtung, in möglichst kurzer Zeit zurück zu legen.

MS_Impact-Scale29_physical: Die MS Impact Scale ist ein Fragebogen und erfasst die von Probanden angegebene Krankheitslast. Dabei gibt es 20 Fragen nach der

physischen Einschränkung und neun Fragen nach psychologischer Belastung. In dieser Untersuchung wurden nur die 20 Fragen zur physischen Einschränkung ausgewertet.

MSWalkingScale: Die MSWalkingScale ist ein Fragebogen aus 12 Fragen, welcher die Einschränkung der Gehfähigkeit aus Probandensicht untersucht.

EDSS: Der EDSS ist ein Skalensystem zur systematischen Erfassung der Behinderung von neurologischen Probanden, welche an MS leiden. Die Punkte werden nach einem festgelegten Schema vom Untersucher vergeben.

Literaturverzeichnis

- ALONSO, A. & HERNAN, M. A. 2008. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71, 129-35.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS, M. 2009. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*, 41, 687-708.
- BARKHOF, F., CALABRESI, P. A., MILLER, D. H. & REINGOLD, S. C. 2009. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*, 5, 256-66.
- DALGAS, U., STENAGER, E. & INGEMANN-HANSEN, T. 2008. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler*, 14, 35-53.
- DALGAS, U., STENAGER, E., JAKOBSEN, J., PETERSEN, T., HANSEN, H. J., KNUDSEN, C., OVERGAARD, K. & INGEMANN-HANSEN, T. 2009. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*, 73, 1478-84.
- DONZE, C., MASSOT, C., HAUTECOEUR, P., CATTOIR-VUE, H. & GUYOT, M. A. 2017. The Practice of Sport in Multiple Sclerosis: Update. *Curr Sports Med Rep*, 16, 274-279.
- FILIPPI, M., ROCCA, M. A., BARKHOF, F., BRUCK, W., CHEN, J. T., COMI, G., DELUCA, G., DE STEFANO, N., ERICKSON, B. J., EVANGELOU, N., FAZEKAS, F., GEURTS, J. J., LUCCHINETTI, C., MILLER, D. H., PELLETIER, D., POPESCU, B. F., LASSMANN, H. & ATTENDEES OF THE CORRELATION BETWEEN PATHOLOGICAL, M. R. I. F. I. M. S. W. 2012. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 11, 349-60.
- FILIPPI, M., ROVARIS, M., INGLESE, M., BARKHOF, F., DE STEFANO, N., SMITH, S. & COMI, G. 2004. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 364, 1489-96.
- FIMLAND, M. S., HELGERUD, J., GRUBER, M., LEIVSETH, G. & HOFF, J. 2010. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol*, 110, 435-43.
- FISCHER, J. S., RUDICK, R. A., CUTTER, G. R. & REINGOLD, S. C. 1999. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*, 5, 244-50.
- FISCHL, B. & DALE, A. M. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 11050-5.
- FISCHL, B., SALAT, D. H., BUSA, E., ALBERT, M., DIETERICH, M., HASELGROVE, C., VAN DER KOUWE, A., KILLIANY, R., KENNEDY, D., KLAVENESS, S., MONTILLO, A., MAKRIS, N., ROSEN, B. & DALE, A. M. 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33, 341-55.

- FISCHL, B., SALAT, D. H., VAN DER KOUWE, A. J., MAKRIS, N., SEGONNE, F., QUINN, B. T. & DALE, A. M. 2004. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S69-84.
- FISNIKU, L. K., BREX, P. A., ALTMANN, D. R., MISZKIEL, K. A., BENTON, C. E., LANYON, R., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2008. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131, 808-17.
- FRIESE, M. A. 2010. [Multiple sclerosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 135, 527-31.
- GOLD, R. 2014. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2e-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose*. [Online]. Available: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0501_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [Accessed 22.01.2018].
- GOLDBERG, A., CHAVIS, M., WATKINS, J. & WILSON, T. 2012. The five-times-sit-to-stand test: validity, reliability and detectable change in older females. *Aging Clin Exp Res*, 24, 339-44.
- GROVER, S. A., AUBERT-BROCHE, B., FETCO, D., COLLINS, D. L., ARNOLD, D. L., FINLAYSON, M., BANWELL, B. L., MOTL, R. W. & YEH, E. A. 2015. Lower physical activity is associated with higher disease burden in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, 85, 1663-9.
- HEESEN, C., BRUCE, J., GEARING, R., MOSS-MORRIS, R., WEINMANN, J., HAMALAINEN, P., MOTL, R., DALGAS, U., KOS, D., VISIOLI, F., FEYS, P., SOLARI, A., FINLAYSON, M., ELIASSON, L., MATTHEWS, V., BOGOSSIAN, A., LIETHMANN, K., KOPKE, S. & BISSELL, P. 2015. Adherence to behavioural interventions in multiple sclerosis: Follow-up meeting report (AD@MS-2). *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 1, 2055217315585333.
- HEESEN, C., ROMBERG, A., GOLD, S. & SCHULZ, K. H. 2006. Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment. *Expert Rev Neurother*, 6, 347-55.
- HEINE, M., VAN DE PORT, I., RIETBERG, M. B., VAN WEGEN, E. E. & KWAKKEL, G. 2015. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD009956.
- HOBART, J., LAMPING, D., FITZPATRICK, R., RIAZI, A. & THOMPSON, A. 2001. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain*, 124, 962-73.
- HOBART, J. C., RIAZI, A., LAMPING, D. L., FITZPATRICK, R. & THOMPSON, A. J. 2003. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60, 31-6.
- HUO, Y., PLASSARD, A. J., CARASS, A., RESNICK, S. M., PHAM, D. L., PRINCE, J. L. & LANDMAN, B. A. 2016. Consistent cortical reconstruction and multi-atlas brain segmentation. *Neuroimage*.
- IBRAHIM, I., TINTERA, J., SKOCH, A., JIRU, F., HLUSTIK, P., MARTINKOVA, P., ZVARA, K. & RASOVA, K. 2011. Fractional anisotropy and mean diffusivity in the corpus callosum of patients with multiple sclerosis: the effect of physiotherapy. *Neuroradiology*, 53, 917-26.
- ISAKSSON, A. K., AHLSTROM, G. & GUNNARSSON, L. G. 2005. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 64-9.

- JACOBSEN, C., HAGEMEIERS, J., MYHR, K. M., NYLAND, H., LODE, K., BERGSLAND, N., RAMASAMY, D. P., DALAKER, T. O., LARSEN, J. P., FARBU, E. & ZIVADINOV, R. 2014. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 1109-15.
- JENKINSON, M., BANNISTER, P., BRADY, M. & SMITH, S. 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17, 825-41.
- JENKINSON, M. & SMITH, S. 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*, 5, 143-56.
- KJOLHEDE, T., SIEMONSEN, S., WENZEL, D., STELLMANN, J. P., RINGGAARD, S., PEDERSEN, B. G., STENAGER, E., PETERSEN, T., VISSING, K., HEESSEN, C. & DALGAS, U. 2017. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler*, 1352458517722645.
- KJOLHEDE, T., VISSING, K. & DALGAS, U. 2012. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*, 18, 1215-28.
- KJOLHEDE, T., VISSING, K., DE PLACE, L., PEDERSEN, B. G., RINGGAARD, S., STENAGER, E., PETERSEN, T. & DALGAS, U. 2015. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Mult Scler*, 21, 599-611.
- KLAREN, R. E., HUBBARD, E. A., MOTL, R. W., PILUTTI, L. A., WETTER, N. C. & SUTTON, B. P. 2015. Objectively Measured Physical Activity Is Associated with Brain Volumetric Measurements in Multiple Sclerosis. *Behav Neurol*, 2015, 482536.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- LEAVITT, V. M., CIRNIGLIARO, C., COHEN, A., FARAG, A., BROOKS, M., WECHT, J. M., WYLIE, G. R., CHIARAVALLOTI, N. D., DELUCA, J. & SUMOWSKI, J. F. 2014. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*, 20, 695-7.
- MEYER-MOOCK, S., FENG, Y. S., MAEURER, M., DIPPEL, F. W. & KOHLMANN, T. 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 14, 58.
- MOTL, R. W., HUBBARD, E. A., SREEKUMAR, N., WETTER, N. C., SUTTON, B. P., PILUTTI, L. A., SOSNOFF, J. J. & BENEDICT, R. H. 2015a. Pallidal and caudate volumes correlate with walking function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 354, 33-6.
- MOTL, R. W., PILUTTI, L. A., HUBBARD, E. A., WETTER, N. C., SOSNOFF, J. J. & SUTTON, B. P. 2015b. Cardiorespiratory fitness and its association with thalamic, hippocampal, and basal ganglia volumes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*, 7, 661-6.
- MOTL, R. W., SANDROFF, B. M., KWAKKEL, G., DALGAS, U., FEINSTEIN, A., HEESSEN, C., FEYS, P. & THOMPSON, A. J. 2017. Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 16, 848-856.

- NARAYANA, P. A., GOVINDARAJAN, K. A., GOEL, P., DATTA, S., LINCOLN, J. A., COFIELD, S. S., CUTTER, G. R., LUBLIN, F. D., WOLINSKY, J. S., HOUSTON, M. R. I. A. C. A. & THE COMBIRX INVESTIGATORS, G. 2012. Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study. *Neuroimage Clin*, 2, 120-31.
- PRAKASH, R. S., SNOOK, E. M., ERICKSON, K. I., COLCOMBE, S. J., VOSS, M. W., MOTL, R. W. & KRAMER, A. F. 2007. Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 34, 1238-44.
- PRAKASH, R. S., SNOOK, E. M., MOTL, R. W. & KRAMER, A. F. 2010. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res*, 1341, 41-51.
- PROSPERINI, L., FANELLI, F., PETSAS, N., SBARDELLA, E., TONA, F., RAZ, E., FORTUNA, D., DE ANGELIS, F., POZZILLI, C. & PANTANO, P. 2014. Multiple sclerosis: changes in microarchitecture of white matter tracts after training with a video game balance board. *Radiology*, 273, 529-38.
- REUTER, M., ROSAS, H. D. & FISCHL, B. 2010. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage*, 53, 1181-96.
- REUTER, M., SCHMANSKY, N. J., ROSAS, H. D. & FISCHL, B. 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, 61, 1402-18.
- ROOSEDAAL, S. D., BENDFELDT, K., VRENKEN, H., POLMAN, C. H., BORGWARDT, S., RADUE, E. W., KAPPOS, L., PELLETIER, D., HAUSER, S. L., MATTHEWS, P. M., BARKHOF, F. & GEURTS, J. J. 2011. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*, 17, 1098-106.
- SANDROFF, B. M., BOLLAERT, R. E., PILUTTI, L. A., PETERSON, M. L., BAYNARD, T., FERNHALL, B., MCAULEY, E. & MOTL, R. W. 2017. Multimodal exercise training in multiple sclerosis: A randomized controlled trial in persons with substantial mobility disability. *Contemp Clin Trials*, 61, 39-47.
- SANDROFF, B. M., WYLIE, G. R., SUTTON, B. P., JOHNSON, C. L., DELUCA, J. & MOTL, R. W. 2018. Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 4, 2055217318760641.
- SCHWARTZ, C. E., DWYER, M. G., BENEDICT, R., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., BERGSLAND, N. P., LI, J., RAMANATHAN, M. & ZIVADINOV, R. 2016. Reserve-related activities and MRI metrics in multiple sclerosis patients and healthy controls: an observational study. *BMC Neurol*, 16, 108.
- SIMON, J. H. 2006. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler*, 12, 679-87.
- SMITH, S. M. 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 17, 143-55.
- SMITH, S. M., ZHANG, Y., JENKINSON, M., CHEN, J., MATTHEWS, P. M., FEDERICO, A. & DE STEFANO, N. 2002. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*, 17, 479-89.
- SOARES, J. M., MARQUES, P., ALVES, V. & SOUSA, N. 2013. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci*, 7, 31.
- TAKAO, H., HAYASHI, N. & OHTOMO, K. 2012. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur J Radiol*, 81, 2801-4.

- TALLNER, A., STREBER, R., HENTSCHKE, C., MORGOTT, M., GEIDL, W., MAURER, M. & PFEIFER, K. 2016. Internet-Supported Physical Exercise Training for Persons with Multiple Sclerosis-A Randomised, Controlled Study. *Int J Mol Sci*, 17.
- TORKILDSEN, O., MYHR, K. M. & BO, L. 2016. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol*, 23 Suppl 1, 18-27.
- UHTHOFF, W. 1889. Untersuchungen über die bei der multiplen Herd-Sklerose vorkommenden Augenstörungen.: Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.
- WHITE, L. J. & DRESSENDORFER, R. H. 2004. Exercise and multiple sclerosis. *Sports Med*, 34, 1077-100.
- WHITE, L. J., MCCOY, S. C., CASTELLANO, V., GUTIERREZ, G., STEVENS, J. E., WALTER, G. A. & VANDENBORNE, K. 2004. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 10, 668-74.
- ZHANG, Y., BRADY, M. & SMITH, S. 2001. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*, 20, 45-57.

Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Christoph Heesen für die freundliche und kompetente Unterstützung. Bei der Auswertung der Daten haben mir vor allem Jan-Patrick Stellmann und Susanne Gellißen geholfen. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die moralische Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: