

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

Direktor: Prof Dr. Dr. Martin Härter

**Einfluss von Ausdauertraining auf die Fatigue-
Symptomatik bei Patienten mit Multipler
Sklerose**

Dissertation

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

vorgelegt von
Golo Philippe Rührken
aus Hamburg

Hamburg 2019

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.06.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Karl-Heinz Schulz

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Manuel Friese

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Multiple Sklerose	1
1.1.1. <i>Genese und Pathophysiologie der MS</i>	1
1.1.2. <i>Epidemiologie</i>	4
1.1.3. <i>Symptome und Verlaufsformen</i>	5
1.1.4. <i>Diagnose der Multiplen Sklerose</i>	6
1.1.5. <i>Klinische Therapie</i>	7
1.2. Fatigue	11
1.2.1. <i>Begriffsdefinition und Verwendung des Begriffs</i>	11
1.2.2. <i>Fatigue und Multiple Sklerose</i>	13
1.3. Leistungsdiagnostik	14
1.3.1. <i>Biometrische Daten</i>	14
1.3.2. <i>Parameter und Referenzwerte in der Leistungsdiagnostik</i>	16
1.3.3. <i>Spiroergometrie und Schwellenkonzepte</i>	18
1.4. Physische Aktivität und Training als Therapieform	20
1.4.1. <i>Physisches Training als gesundheitsfördernder Faktor</i>	20
1.4.2. <i>Physisches Training bei neurodegenerativen Erkrankungen und bei Multiple Sklerose</i>	24
1.4.3. <i>Körperliches Training bei Fatigue</i>	26
1.4.4. <i>Ziel der vorliegenden Arbeit</i>	29
2. Material und Methoden	31
2.1. Studiendesign	31
2.1.1. <i>Einschlusskriterien und Rekrutierung</i>	32
2.1.2. <i>Ausschlusskriterien</i>	33
2.2. Sportmedizinische Untersuchungen	35
2.2.1. <i>Biometrische Daten</i>	35

2.2.2.	<i>Spiroergometrie</i>	35
2.2.3.	<i>Training</i>	37
2.3.	Multiple Sklerose-bezogene Fragebögen	39
2.3.1.	<i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i>	39
2.3.2.	<i>Fatigue-Scale for Motor and Cognitive-Functions (FSMC)</i>	40
2.4.	Statistische Analyse und Auswertung	41
3.	Ergebnisse	43
3.1.	Wechselwirkungen zwischen dem Fatigue-Score und sportmedizinischen Parametern	43
3.1.1.	<i>Deskriptive Statistik zum Zeitpunkt t0</i>	43
3.1.2.	<i>Leistungsphysiologische Daten</i>	44
3.1.3.	<i>Ergebnisse des FSMC-Fragebogens</i>	46
3.2.	Zusammenhang zwischen dem FSMC, EDSS-Score und leistungsphysiologischen Parametern	47
3.3.	Ergebnisse der Interventionsstudie	51
3.3.1.	<i>Deskriptive Statistik der Interventions- und Kontrollgruppe</i>	51
3.3.2.	<i>Leistungsphysiologische Daten in der Trainings- und Kontrollgruppe</i>	52
3.3.3.	<i>Leistungsphysiologische Veränderungen zwischen den Gruppen im Beobachtungszeitraum</i>	54
3.3.4.	<i>Veränderung der FSMC-Skalen in der TG und WLC im Beobachtungszeitraum</i>	57
4.	Diskussion	60
4.1.	Sportmedizinische Parameter und die Fatigue-Symptomatik	61
4.1.1.	<i>Kardiorespiratorische und generelle Leistungsfähigkeit der Probanden</i>	61
4.1.2.	<i>Möglicher Zusammenhang zwischen leistungsphysiologischen Parametern und der Fatigue zum Beobachtungszeitpunkt t0</i>	66
4.2.	Der Effekt von Ausdauertraining auf die Fatigue bei MS-Patienten	71

4.2.1.	<i>Veränderung leistungsphysiologischer Parameter in der Interventions- und Kontrollgruppe</i>	71
4.2.2.	<i>Veränderung des FSMC-Scores zwischen Trainings- und Kontrollgruppe</i>	74
4.3.	Methodenkritik	77
4.4.	Bedeutung der Arbeit und Ziel weiterer Studien	79
5.	Zusammenfassung	84
6.	Abstract	86
7.	Literaturverzeichnis	88
8.	Anhang	101
8.1.	Weitere Tabellen	101
8.2.	Weitere Abbildungen	103
8.3.	Abbildungsverzeichnis	104
8.4.	Tabellenverzeichnis	104
8.5.	Abkürzungsverzeichnis	105
9.	Danksagung	107
10.	Lebenslauf	108
11.	Eidesstaatliche Erklärung	109

1. Einleitung

1.1. Multiple Sklerose

1.1.1. Genese und Pathophysiologie der MS

Multiple Sklerose (MS) ist eine komplexe chronische auto-destruktive Erkrankung, der vermutlich eine autoimmune Genese zugrunde liegt. Weshalb der autodestrutive Prozess in Gang gesetzt wird, ist noch unklar und Gegenstand aktueller Forschung. Es scheint, dass das Auftreten von MS nicht von einem Faktor allein abhängt, sondern vielmehr ein Zusammenspiel aus genetischen, Lebensstil- und Umweltfaktoren ist (Calabresi, 2018; Compston & Coles, 2008; Gelfand, 2014). Eine höhere Inzidenz bei Frauen, die verminderte Krankheitsaktivität während der Gravidität und ein vermehrtes Auftreten nach der Schwangerschaft lassen sich häufig bei autoimmunen Erkrankungen feststellen und würden daher auch bei MS für einen autoimmunen Ursprung sprechen (Milo & Kahana, 2010).

Jedoch sind auch genetisch mittlerweile über 200 Nukelotidsequenzen bekannt, die das Risiko, an MS zu erkranken, erhöhen (Calabresi, 2018). Schon in einem Review von Johnston et al. von 2001 wurde über eine vermutlich genetische Prädisposition von MS-Patienten diskutiert (Johnston, 2001). In diesem Zusammenhang ist die MS eine der ersten Erkrankungen, die mit einem Human Leukozyten Antigen (HLA) in Verbindung gebracht werden konnte und bei der es mittlerweile über 110 modulierende Allele gibt, die Entstehung und den Krankheitsverlauf der MS beeinflussen können (Svejgaard, 2008). Nach neueren Studien erhöht besonders das HLA Variante DRB1*1501 das Risiko, an MS zu erkranken, um den Faktor 3 (Calabresi, 2018).

Bei Umweltfaktoren werden infektiöse und geografische Aspekte mit MS in Zusammenhang gebracht und untersucht (Milo & Kahana, 2010).

Diesbezüglich wird eine Verknüpfung zwischen dem fast ubiquitär beim Menschen nachweisbaren Epstein-Barr-Virus (EBV) und MS debattiert. EBV steht im Verdacht, über eine Immunmodulation das Risiko für MS zu erhöhen und vor allem MS-Krankheitsaktivität und -Krankheitsverlauf negativ zu beeinflussen (Wandinger et al., 2000). Auch andere infektiöse Faktoren werden verdächtigt, das Auftreten von MS zu beeinflussen

(Calabresi, 2018). Des Weiteren wird eine verminderte UV-Exposition und damit einhergehend eine Vitamin-D-Mangelsituation, die im Verlauf der Adoleszenz eintritt, in dem Kontext angeführt (Milo & Kahana, 2010). Ein Vitamin-D-Mangel erhöhte dabei in einigen Studien vor allem das Risiko für MS und verstärkte in anderen Studien die Krankheitssymptomatik der Patienten (Amato et al., 2017). Diesbezüglich werden auch hormonelle Faktoren, die die Inzidenz und Progression der MS beeinflussen, diskutiert. Beispielsweise zeigt eine Studie von Gold et al. aus 2006 einen immunmodulierenden Einfluss von Schwangerschaftshormonen auf die kurzzeitige verminderte Krankheitsaktivität der MS (Gold & Voskuhl, 2016). Nach neueren Erkenntnissen spielen zusätzlich Lebensstilfaktoren eine Rolle in der Entstehung der MS. Einerseits zeigen Faktoren wie Rauchen und erhöhter Alkoholkonsum in einigen Studien einen Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von MS-Erkrankungen im Vergleich zu Nichtrauchern oder Alkoholabstinenz (Hedström, Bäärnhielm, Olsson, & Alfredsson, 2011). Andererseits zeigen andere Studien, dass der Verzehr von Fisch, der reich an Omega 3- und 6-Fettsäuren ist, das Risiko an einer solchen Erkrankung zu erkranken, zu senken (Bäärnhielm, et al. 2013). Pathophysiologisch imponiert bei der MS ein zunächst chronisch inflammatorischer, dann zunehmend neurodegenerativer Prozess. Dabei zeigt sich anfangs der Erkrankung eine unspezifischer Aktivierung von T-Zellen, die dann über verschiedenste Pathomechanismen zu einem lokal inflammatorischen Prozess führt, der eine Myelinschädigung in der weißen Substanz in Gang setzt (Calabresi, 2018; Compston & Coles, 2008). Über eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems, über B-Zellen und Makrophagen wird zumeist ausgehend der lokalen Inflammation ein unspezifischer, polyreaktiver, destruktiver Autoimmunprozess ausgelöst (Faissner & Bochum, 2018; Imitola, Chitnis, & Khoury, 2006). Die Myelinschädigungen präsentieren sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) als disseminierte fokale Entzündungen mit multiplen kleinen Herden und sorgen für das typische Bild einer MS. Klassische Manifestationsstellen der fokalen Entzündung sind der Nervus Opticus, das Cerebrum, das Cerebellum und der Hirnstamm, wenngleich theoretisch alle Strukturen des ZNS (Zentralen Nervensystem) betroffen sein können (Compston & Coles, 2008; Milo & Miller, 2014).

Durch den autoreaktiven Prozess werden weitere Chemokine und Mediatoren freigesetzt, die zu einer mikroglialen Aktivierung und

Astrogliose führen, wodurch sich die klinische Symptomatik und die pathologischen Prozesse ändern. Chemokine können dabei über Jahre persistieren und immer wieder durch unbekannte Prozesse aktiviert werden, die eine erneute polyreaktive Kaskade zur Folge haben. Dieses Ein- und Ausschalten der inflammatorischen Kaskade sorgt für den chronisch rezidivierenden Verlauf der Erkrankung (Meinl, Krumbholz, & Hohfeld, 2006). Die Aktivierung von Mikroglia führt zu dem ständigen Ab- und Aufbau von Myelinscheiden. Während des Voranschreitens der Erkrankung kommt es jedoch häufig nach 5–20 Jahren zu Axon-Demyelinisierung und/oder Axonverlust (Compston & Coles, 2008). Zudem tritt neben der Aktivierung von Mikroglia häufig ausgehend vom Entzündungsherd eine trophische Minderversorgung der Oligodendrozyten und Myelinscheiden ein, die auch eine Demyelinisierung bedingen können. Welche Prozesse oder Faktoren letztlich die Remyelinisierung in Gang setzen und die Pathologie der MS von einer inflammatorischen zu einer neurodegenerativen verschieben, ist Gegenstand der Forschung und noch nicht gänzlich geklärt (Calabresi, 2018). Es wird vermutet, dass die trophische Minderversorgung der Nervenfasern in Kombination mit der mikroglialen Aktivierung, die unter anderem reaktive Sauerstoffradikale freisetzt, zu einer axonalen Schädigung beitragen, die langfristig im totalen axonalen Verlust mit der Bildung gliöser Narben münden kann (Compston & Coles, 2008; Faissner & Bochum, 2018).

Klinisch wandelt sich hier das Bild von einer aufflammend, inflammatorischen Erkrankung mit neurologischer Symptomatik zu einer neurodegenerativen, indem neuronaler Funktionsverlust symptomatisch auftritt (Faissner & Bochum, 2018). Der axonale Verlust ist irreversibel und führt zu einem ungerichteten neuronalen Aktivitätsmuster im EEG und erklärt die zunehmenden sensiblen und motorischen Ausfälle der Patienten (Milo & Miller, 2014). Zusammenfassend ist die MS als eine multifaktorielle Erkrankung zu verstehen, deren Inzidenz und Progression vermutlich über genetische Faktoren, Lebensstil und Umweltfaktoren determiniert werden (Ebers, 2008; Faissner & Bochum, 2018; Koch-Henriksen & Sørensen, 2010).

1.1.2. Epidemiologie

Die MS ist die am häufigsten vorkommende chronische Erkrankung des ZNS. Die Lebenszeitinzidenz, an MS zu erkranken, beträgt 0,01 % (Wingerchuk & Carter, 2014). Allein in den Vereinigten Staaten gibt es 400 000 MS-Patienten (Calabresi, 2018). Das mittlere Erkrankungsalter in Europa liegt zwischen dem 35. und 64. Lebensjahr. In den letzten Jahrzehnten stieg weltweit die Anzahl der MS-Fälle, wobei die Erkrankung zunehmend bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird (Ness, Chabas, & Sadovnick, 2011).

Häufig treten MS-Frühsymptome und isolierte Symptomen erstmalig in der späten Adoleszenz auf, jedoch wird die MS klinisch oft erst 10–15 Jahre später ‚aktiv‘ und diagnostiziert (Milo & Miller, 2014). Typischerweise werden Patienten in einem sensiblen Lebensabschnitt mit der Diagnose MS konfrontiert, da sie gerade dabei sind, in den Beruf einzusteigen oder eine Familie zu gründen. Die Diagnose MS bedeutet eine Einschränkung motorischer, kognitiver und psychischer Fähigkeiten und beeinträchtigt dabei zumeist das alltägliche Leben aller der Betroffenen und Angehörigen. Wie bei den meisten autoimmunen Erkrankungen sind Frauen aus nicht bekannten Gründen häufiger betroffen. Bei MS heißt dies konkret, dass Frauen etwa dreimal häufiger daran leiden als Männer (Koch-Henriksen & Sørensen, 2010; Nogales-Gaete et al., 2014).

Die Inzidenz von MS ist in westlichen Industrienationen am höchsten. Bei Staaten in Äquatornähe zeigt die MS ein deutlich geringeres Auftreten, weswegen umgangssprachlich auch von dem ‚Äquatorgürtel‘ mit geringer MS-Prävalenz gesprochen wird. Lateinamerikanische und asiatische Staaten weisen eine Prävalenz von 5–10 Patienten pro 100 000 Personen auf, nordeuropäische und nordamerikanische hingegen die höchste Prävalenz mit 100–200 MS-Patienten pro 100 000 Einwohner (Milo & Kahana, 2010). Das relative Risiko für das Auftreten der MS scheint dabei determiniert zu werden über den Wohnort des Patienten vor der Pubertät (Hammond, English, & McLeod, 2000). In einer Studie von Gale und Martyn (1995) zeigte sich bei Einwanderern ins südliche Afrika, dass das Risiko, an MS zu erkranken, maßgeblich über den Wohnort, in dem eine Person die ersten zwei Dekaden ihres Lebens verbringt, festgelegt wird (Compston & Coles, 2008). Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob Infektionen, Umwelt-, Lebensstil- oder Ernährungsfaktoren für die geografischen Unterschiede in der MS-Prävalenz verantwortlich sind.

1.1.3. Symptome und Verlaufsformen

Die MS präsentiert sich klinisch mit verschiedensten neurologischen Ausfällen und kann schubförmig remittierend oder als progressive Verlaufsform imponieren (Milo & Miller, 2014). Es werden drei Verlaufsformen unterschieden: der chronisch rezidivierende, remittierende (RRMS), der sekundär progressive (SPMS) und der primär progressive Verlauf (PPMS) (Compston & Coles, 2008).

Ein Schub ist dabei definiert als eine neue oder reaktivierte bereits zuvor aufgetretene klinische Symptomatik, mit oder ohne sensible oder motorische Ausfälle, die subjektiv vom Patienten berichtet oder durch Untersuchung objektiviert worden sind, mindestens 24 h anhalten und ein Zeitintervall zum vorherigen Schub von 30 Tagen oder mehr aufweisen (McDonald et al., 2001). Die klinische Manifestation reicht von sensorischen über motorische zu vegetativen Symptomen.

Typische Erstmanifestationssymptome sind die Retrobulbärneuritis, generelle Störungen der Okkulomotorik und eine psychopathologische Begleitsymptomatik wie eine rasche Ermüdbarkeit, Konzentrationsstörungen und depressive Symptomatik (Dalgas, Stenager, Sloth, & Stenager, 2015; Johnston, 2001).

Bei der Erstdiagnose MS kommt es in 80 % der Fälle zu einem rezidivierenden Verlauf. Dabei lassen sich einzelne Schübe unterscheiden, die sich vollständig oder unvollständig, also remittierend, zurückbilden (Imitola et al., 2006; Lublin et al., 2014). Ungefähr 50 % der RRMS-Patienten entwickeln in 10 Jahren eine SPMS, bei einer Zeitspanne von 25 Jahren sind es 90 % der RRMS-Patienten (Milo & Miller, 2014).

Die SPMS wird zumeist retrospektiv diagnostiziert. Ausgehend von einer RRMS-Verlaufsform verschlechtert sich bei den Patienten der klinische Zustand. Dies wird häufig von einer Schub-Exazerbation bedingt, in der die Schubfrequenz und/oder -symptomatik zunehmen. Es folgt eine unvollständige Rückbildung der Symptome, die generelle MS-Symptomatik nimmt anschließend graduell zu, kann auf einem Plateau stagnieren, bildet sich jedoch nicht mehr komplett zurück (Lublin et al., 2014).

Bei der PPMS nehmen die Symptome initial graduell zu – ohne vorherige MS-Diagnose bzw. ohne MS mit RRMS-Verlauf (Milo & Miller, 2014). Bei der PPMS finden sich deutlich weniger inflammatorische Veränderungen in der kranialen MRT. Die Symptome müssen dabei bei Erstdiagnose über 12 Monate zugenommen haben. Im Verlauf können sie über Jahre

persistieren, im Langzeitverlauf ist jedoch eine ständige Progression der Symptomatik festzustellen. 10 % der MS-Patienten erhalten die Erstdiagnose PPMS (Imitola et al., 2006; Lublin et al., 2014).

Eine Sonderform im Verlauf der MS ist das sogenannte klinisch isolierte Syndrom (clinically isolated syndrome: CIS). In der Erstmanifestation der MS zeigen Patienten häufig erste neurologische Symptome, die mit einer MS in Einklang zu bringen sind, jedoch noch nicht ihre vollständigen Diagnosekriterien erfüllen. Diese klinische Symptomatik wird als CIS eingeordnet, das in eine MS übergehen, jedoch auch folgenfrei ausheilen kann (Lublin et al., 2014).

1.1.4. Diagnose der Multiplen Sklerose

Die Kriterien, um eine Diagnose zu stellen, lehnen sich an die ursprünglich formulierten McDonald-Kriterien an, die 2003 und 2010 revidiert und an den wissenschaftlichen Stand angepasst worden sind (Milo & Miller, 2014; Polman et al., 2011). Diagnostische Kriterien für die Diagnose MS beinhalten klinische, laborchemische und radiologische Parameter. Grundsätzlich kann eine Diagnose der MS auch allein aus klinischer Symptomatik gestellt werden, wird jedoch in den meisten Fällen durch bildgebende Verfahren wie eine MRT ergänzt (Polman et al., 2011). Die Diagnose einer MS kann gestellt werden, wenn beim ersten Krankheitsschub klinisch nachweisbare Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem auftreten und sich zudem zwei oder mehr typische Läsionen in einer initial angefertigten MRT zeigen (Milo & Miller, 2014; Polman et al., 2011). In der Diagnose der MS wird in der MRT zeitliche und räumliche Dissemination von Entzündungsherden bzw. Läsionen differenziert, je nachdem, wann sie zeitlich und räumlich aufgetreten sind. Zudem gilt es zu unterscheiden, ob die Läsionen bei intravenöser Gabe von Gadolinium das Kontrastmittel anreichern oder nicht anreichern (Filippi et al., 2016). Anhand des klinischen Verlaufs und des MRT können anschließend die verschiedenen MS-Formen in aktiv oder inaktiv und remittierend oder progressiv klassifiziert werden, woraus verschiedene therapeutische Optionen abzuleiten sind (Wingerchuk & Carter, 2014). Generell sind bei der Diagnosestellung der MS eine frühe differentialdiagnostische Abklärung zu ähnlichen Krankheitsbildern und eine eventuell einleitende immunmodulierende Therapie essenziell. Hier

beträgt die durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung der MS 3,4 Jahre (Polman et al., 2011).

1.1.5. Klinische Therapie

Es gibt eine umfangreiche medikamentöse MS-Therapie, bei der zwischen Schub- und Langzeittherapie unterschieden wird.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es in der Langzeittherapie des SPMS und RRMS 15 zugelassene Wirkstoffe, auch krankheitsmodulierende Wirkstoffe (disease modifying therapies: DMT) genannt, die teilweise anti-inflammatorisch die Entwicklung neuer Entzündungsherde in der weißen Substanz unterbinden und/oder immunmodulatorisch die T- und B-Zellantwort verändern (Calabresi, 2018). Im Wesentlichen können die zugelassenen Medikamente auf die folgenden Gruppen und Wirkstoffe eingeschränkt werden: Basistherapeutika, Fingolimod, Teriflunomide, Dimethylfumarat, Zytostatika und monoklonale Antikörper (Faissner & Bochum, 2018).

Interferone und Glatirameracetat sind sogenannte Basistherapeutika, gelten vor allem als Erstlinien-Präparate bei milden bis moderaten Verlaufsformen, bei deren Einnahme es zu Modifikationen an regulatorischen T-Zellen (TH) kommt (Faissner & Bochum, 2018).

Therapeutisch unterstützen Interferone den Wechsel von pro-inflammatorischen TH1-Zellen zu anti-inflammatorischen TH2-Zellen und verändern hierdurch vor allem die Chemokin- und Mediator-Antwort nach Antigen-Kontakt und sorgen für einen anti-inflammatorischen Effekt (Wingerchuk & Carter, 2014). Glatirameracetat zeichnet sich durch seine gute Verträglichkeit und sein geringes Nebenwirkungsspektrum aus (Rieckmann, 2006). Auf zellulärer Ebene sorgt Glatirameracetat ebenfalls für eine Verschiebung von TH1 zu TH2. In einigen Studien konnte Glatirameracetat die Progression von CIS zu MS um 45 % reduzieren, jedoch zeigten sich bei MS-Patienten keine Vorteile in der Handicap-Progression bei Einnahme (Wingerchuk & Carter, 2014). In der RRMS-Basistherapie haben Interferon-Beta-Präparate und Glatirameracetat eine Klasse-1-Evidenz und sind bei schubförmigem Verlauf als Erstlinien-Therapie anzusehen (Rieckmann, 2006). Schreiten die Symptome nach Anwendung der Basistherapeutika voran, kann die Therapie eskaliert werden, wozu meistens immunmodulierende Substanzen zum Einsatz kommen, die T- und B-Zellpopulation reduzieren.

Aufgrund des teilweise hohen Nebenwirkungsprofils einiger immunmodulierender Präparate und deren fraglichen Langzeitnutzens sollte die Indikation für deren Einsatz kritisch hinterfragt und Risiko und Nutzen stets abgewogen werden (Rieckmann, 2006). Die Indikation für die Eskalationsbehandlung in der RRMS sind ein weiterer Schub in den letzten 12 Monaten trotz Therapie mit Interferonen oder Glatirameracetat und mindestens 9 T2 hyperintense Läsionen im MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion (Rieckmann, 2006; Wingerchuk & Carter, 2014).

Als weitere Therapeutika in der Zweit- und Eskalationstherapie kommen folgende Substanzen zum Einsatz: Fingolimod ist ein orales Präparat bei insuffizientem Ansprechen auf die Basistherapeutika und wird teilweise als Erst-, jedoch häufig als Zweitlinien-Therapie bei milden bis moderaten Verlaufsformen genutzt (Faissner & Bochum, 2018). Inhibitorisch wirkt Fingolimod über einen Phosphat-Rezeptor unter anderem an Lymphknoten und verhindert die Freisetzung von Lymphozyten. In Studien konnte Fingolimod die jährliche Schubhäufigkeit um 48 % im Vergleich zu Placebo reduzieren, zeigte jedoch keinen Zusammenhang zu der generellen Handicap-Progression bei RRMS (Wingerchuk & Carter, 2014). Mit Fingolimod gehen einige organspezifische Nebenwirkungen wie eine initiale Bradykardie bei Therapiebeginn und das vermehrte Auftreten eines makulären Ödems einher. Durch die Nebenwirkungen ergeben sich Kontraindikationen wie Arrhythmien oder diabetische Uveitis, die die Anwendung von Fingolimod einschränken (Moss, 2017).

Teriflunomide sind ein einmal tägliches orales Erstlinien-Medikament, welches die Synthese von Pyrimidin in immunkompetenten Zellen unterbindet, vor allem bei milden bis moderaten Verlaufsformen der RRMS zur Anwendung kommt und für das CIS zugelassen ist (Wingerchuk & Carter, 2014). Teriflunomide reduzierten dabei in einer RCT die jährliche Schubrate um 31 % und konnten in einer höheren Dosierung ebenfalls die MS-Handicap-Progression um 31 % im Vergleich zu Placebo mindern (Wingerchuk & Carter, 2014). Dimethylfumarat ist ein weiteres Erstlinien-Therapeutikum für milde bis moderate Verlaufsformen, das für RRMS und PPMS zugelassen ist und vermutlich über einen immunmodulatorischen Wirkmechanismus oxidativen Stress reduziert und damit neuroprotektive Effekte bietet (Wingerchuk & Carter, 2014).

Bei Mitoxantron handelt es sich um ein Zytostatikum, das die RNA-Synthese und somit das Wachstum von T- und B-Lymphozyten sowie Makrophagen hemmt. Es ist nur bei einem schnell progredienten Verlauf der PPMS oder der SPMS zugelassen, da sich in Studien als Nebenwirkung Kardiotoxizität und akute Leukämie gezeigt haben. Vermutlich erhöht Mitoxantron zudem das Auftreten von Kolon-Karzinomen (Faissner & Bochum, 2018; Wingerchuk & Carter, 2014).

Cyclophosphamid ist ebenfalls ein Zytostatikum, das alkylierend in die DNA-Synthese eingreift und damit die Vermehrung immunkompetenter Zellen unterbindet. Cyclophosphamid ist bei MS nur bei jüngeren Patienten mit SPMS und rasch progredientem Verlauf nach der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zugelassen und wird als Eskalationstherapie bei frustriertem Ansprechen auf Zweitlinien-Therapeutika und/oder monoklonale Antikörper eingesetzt. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Myelosuppression, vermehrte Infektanfälligkeit sowie Kardio- und Nephrotoxizität (Faissner & Bochum, 2018).

Als monoklonale Antikörper kommen in der MS-Therapie intravenös Natalizumab, Alemtuzumab und Ocrelizumab zum Einsatz. Natalizumab unterbindet die Migration von aktivierten Leukozyten, ist jedoch assoziiert mit dem erhöhten Auftreten der progredienten Leukomalazie und wird häufig erst in späteren Stadien der progredienten Verlaufsformen oder der SPMS verwendet (Wingerchuk & Carter, 2014). Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der ein Oberflächenmolekül auf Mono- und Lymphozyten hemmt und damit zu einer drastischen Reduktion von Cluster of Differentiation (CD) 4 und CD8 positiven T-Zellen führt (Amedei, Prisco, & D'Elios, 2012). In der Anwendung wird Alemtuzumab intravenös an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht und reduziert damit die T-Zell-Population für über ein Jahr. Alemtuzumab zeigt in Studien bei MS-Patienten eine inflammatorische Reduktion, eine Schubreduktion und eine verminderte generelle Akkumulation krankheitsbezogener Symptomatik im Vergleich zu Interferon beta (Coles et al., 2008). Jedoch ergaben Studien ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen, vor allem für Herpes Zoster, und für autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Ferner steht Alemtuzumab im Verdacht, das Risiko für neoplastische Erkrankungen zu erhöhen (Wingerchuk & Carter, 2014). Es wird daher in der Erstlinien-Therapie lediglich bei besonders aggressiven Verlaufsformen verwendet

und eher als Zweit- oder Eskalations-Therapie bei remittierenden Verlaufsformen (Wingerchuk & Carter, 2014).

Ein weiterer monoklonaler Antikörper ist Ocrelizumab, der über einen CD20-Gegenspieler in die B-Zell-Migration und -Aktivierung eingreift und damit besonders in der Progression von MS therapeutisch eingesetzt wird (Amato et al., 2017). Ocrelizumab ist seit Anfang 2018 in der EU für die RRMS und PPMS zugelassen und zeigte in ersten Studien klinische Vorteile gegenüber Placebo nach 24 Wochen Anwendung. Über vermehrte oder andersartige Nebenwirkungen unter der Therapie gibt es bisher jedoch nur wenige bis keine Studien (Faissner & Bochum, 2018).

In der MS-Therapie gilt generell das Konzept, möglichst frühzeitig mit der Therapie zu starten, besonders in der Therapie des CIS gehen neue Studien davon aus, dass eine initiale Behandlung mit anti-inflammatorischer Strategie teilweise den MS-Verlauf langfristig positiv beeinflusst (Wingerchuk & Carter, 2014). Jedoch wird im Langzeitverlauf sichtbar, dass DMT die Handicap- und Progressionsrate der MS nicht oder nur sehr geringfügig verändern. Es bleibt abzuwarten, ob sich durch Einsatz von Alemtuzumab und Ocrelizumab die Langzeitprognose der MS verbessert (Faissner & Bochum, 2018; Flachenecker et al., 2008; Wingerchuk & Carter, 2014).

In der Schubtherapie des RRMS ist das Interventionsziel eine rasche Symptomrückbildung bei geringen Nebenwirkungen der eingesetzten Substanzen. Dazu wird vor allem eine intravenöse oder orale Glukokortikoid-Pulstherapie angewendet (Burton, O'Connor, Hohol, & Beyene, 2009).

Bei therapierefraktären Schüben kann die intravenöse Glukokortikoid-Therapie in ihrer Dosierung eskaliert werden, bei weiterer Persistenz der Symptome kann zudem auf eine Plasmapherese zurückgegriffen werden (Compston & Coles, 2008). Die Glukokortikoid-Pulstherapie ist eine etablierte Therapie, unter der in aller Regel eine Symptomremission erreicht werden kann und die einen Kurzzeit-Benefit für die RRMS bringt. Sie hat jedoch keinen Einfluss auf die Langzeitprognose der MS oder die Schubhäufigkeit bei RRMS-Patienten (Goodin et al., 2002).

Neben DMT und der Schubtherapie werden supportive Präparate in der MS-Therapie eingesetzt, um beispielsweise Spastik und Schmerzen zu reduzieren oder die psychopathologische Begleitsymptomatik zu mindern (Faissner & Bochum, 2018). Jedoch gibt es zum jetzigen Zeitpunkt für die

psychopathologische Begleitsymptomatik weder für die Kurzzeit- noch für die Langzeittherapie eine medikamentöse kausale Strategie (Jongen, Ter Horst, & Brands, 2012). Die pharmakologische Therapie erfolgt häufig symptomatisch mit ‚off-label‘-Präparaten, also Substanzen, die per se nicht für die MS zugelassen sind (R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, 2015). Es werden Präparate verwendet, die in der klinischen Anwendung der jeweiligen psychopathologischen Erkrankungen genutzt werden – teilweise mit der Problematik, dass Nebenwirkungen mit motorischem Charakter und Wechselwirkungen mit MS-Präparaten auftreten. Hierdurch kann die allgemeine MS-Symptomatik verstärkt werden. Problematisch sind bei ‚off-label‘-Präparaten zudem die geringen empirischen Daten, die sich auf Nutzen und Dosierung für diese Indikation beziehen.

1.2. Fatigue

1.2.1. Begriffsdefinition und Verwendung des Begriffs

Fatigue ist ein weit gefächertes Begriff. Einerseits wird Fatigue bei pathologischen Prozessen in der Medizin bei Infektionen, malignen Erkrankungen oder chronischen Krankheiten verwendet, um einen übermäßigen Ermüdungszustand, eine absolute Erschöpfung oder eine schnell abnorme Ermüdung bei Belastungen auszudrücken.

Andererseits wird Fatigue in diesem Kontext in der Literatur meist beschrieben als ein subjektives und nicht spezifisches Symptom mit multiplen klinischen Auffälligkeiten und Erscheinungen, teilweise überlappend mit anderen psychopathologischen Diagnosen wie der Major Depression (Comi, Leocani, Rossi, & Colombo, 2001).

Fatigue als Begleiterscheinung verschiedener chronischer Krankheiten und Infektionen ist ein multifaktorielles Gebilde, was einerseits direkt durch die Krankheit moduliert wird, andererseits aber auch durch eine Vielzahl von weiteren Faktoren wie Nebenwirkungen pharmakologischer Therapien und psychosoziale Faktoren beeinflusst wird (Bower, 2015a).

Generell wird Fatigue in körperliche, affektive und kognitive Dimensionen unterschieden. Körperliche Fatigue geht klassischerweise mit einer abnormen Ermüdung des muskuloskeletalen Systems einher.

Pathognomonisch sind die schnelle Ermüdbarkeit der Muskeln und lange Regenerationszeiten nach Belastungen oder die Unfähigkeit, täglichen,

körperlich fordernden Aktivitäten des Lebens nachzugehen (Pearson, Morris, & McKinstry, 2017a).

Die kognitive Komponente der Fatigue geht zumeist mit Konzentrationsstörungen und Aufmerksamkeitsdefiziten einher. Viele Patienten berichten generell von einer Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktionen und verminderter kognitiver Fähigkeiten (Pearson, Morris, & McKinstry, 2017b). Unter der affektiven Komponente der Fatigue werden unter anderem ein genereller Motivationsverlust und eine Aktivitätsintoleranz der Patienten verstanden. Betroffene sprechen häufig von einer generellen Traurigkeit und unspezifischen Angst, sie verspüren eine verminderte Energie für die Aufgaben im Alltag.

Im klinischen Alltag tritt Fatigue besonders häufig in Kombination mit MS und bei neoplastischen Erkrankungen als Begleitsymptomatik (CRF = Cancer Related Fatigue) auf. Das CRF wird in der angelsächsischen Literatur seit zwei Jahrzehnten verwendet und beschreibt eine unverhältnismäßige Erschöpfung, die Tumorerkrankung und Therapie begleitet (Bower, 2015). CRF wird von den meisten Patienten als eines der am meisten beeinträchtigenden Symptome ihrer Erkrankung beschrieben, 30–60 % der Tumorpatienten berichten über moderate bis starke Fatigue (Bower, 2015).

Neben dem klinisch geprägten Begriff der Fatigue wird er auch im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit in der Sportwissenschaft genutzt. Fatigue wird hier zur Beschreibung einer Erschöpfung bei langanhaltenden Belastungen wie beim Marathon oder langen Ausdauerleistungen über 3 h benutzt. Laut einigen Studien scheinen dabei zentrale Prozesse im ZNS für die Ausbildung der Fatigue zuständig. Einige Autoren sprechen in diesem Zusammenhang von einem „*Central Governor*“-Modell im ZNS, das schon vor Leistungsantritt über die periphere Ansteuerung der Muskulatur entscheidet (T.D.Noakes, 2007). Studien lassen diesbezüglich vermuten, dass vor Belastungsantritt das ZNS Motoneuronen rekrutiert, deren Aktivität über die Belastbarkeit und Intensität entscheidet (St Clair Gibson & Noakes, 2004). Durch Ermüdung kommt es nach diesem Modell zu einem protektiven Prozess, der den Körper in seiner Homöostase hält und ihn vor übermäßiger Belastung schützt (T.D. Noakes, 2012).

Marcora et al. beschreiben in einem ähnlichen Modell, dass subjektives Belastungsempfinden relativ unabhängig von afferenten Signalen der Muskulatur, vom Herzen und den Lungen ist, sondern maßgeblich vom

Aktivitätszustand präfrontaler Prozesse im ZNS abhängt. Ausgehend von einem Review von Inzlicht und Marcora aus dem Jahr 2016 kommt es bei der Erbringung von Leistung stets zum Vergleich von Motivation und Anstrengung im präfrontalen Cortex. Wenn die Leistung abgebrochen wird, übersteigt laut Marcora die zentrale Anstrengung im Cortex die Motivation (Inzlicht & Marcora, 2016; S.M. Marcora, 2009).

1.2.2. Fatigue und Multiple Sklerose

Fatigue ist bei MS-Patienten eines der am häufigsten vorkommenden und am schwerwiegendsten empfundenen Symptome. Fatigue hat neben der allgemein einschränkenden Symptomatik einen starken Einfluss auf die empfundene Lebensqualität der Patienten und zeigt einen engen Zusammenhang zu generellem Krankheitsempfinden, mentalem Status und neurologischer Symptomatik (Bakshi, 2003). Studien berichten von 75–95 % aller MS-Patienten, die von Fatigue betroffen sind (Penner et al., 2009). 40 % aller Patienten beschreiben Fatigue als das größte Handicap ihrer Erkrankung (Bakshi, 2003), 55 % als eines der größten Handicaps der MS (Fisk, Pontefract, Ritvo, Archibald, & Murray, 1994). Fatigue bezeichnet dabei den Zustand einer abnormen Ermüdung, der Energielosigkeit oder des Gefühls einer allgemeinen Erschöpfung (Comi et al., 2001). Im Gegensatz zu Sensibilitätsstörungen und motorischen Ausfällen ist Fatigue klinisch sehr differenziert und heterogen ausgeprägt und damit häufig schwieriger zu diagnostizieren (R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, 2015). Ätiologisch und strukturell ist die Fatigue bei MS-Patienten noch nicht ausreichend verstanden (R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, 2015). Im klinischen Setting wird jedoch zwischen primärer und sekundärer Fatigue unterschieden.

Primäre Fatigue steht dabei für Prozesse, die unmittelbar aus der MS-Erkrankung hervorgehen, beispielsweise durch Cytokine und Mediatoren des ZNS vermittelt werden. Studien zeigen, dass Lokalisation von Entzündungsherden und Läsionen einen maßgeblichen Einfluss auf die Ausbildung, Symptomatik und Manifestation der Fatigue bei MS-Patienten haben (R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, 2015). Diesbezüglich konnten Roelcke et al. schon 1997 belegen, dass Patienten, die von Fatigue betroffen sind, einen verminderten bifrontalen Glukosemetabolismus, besonders pyramidal und präfrontal, aufweisen (Roelcke et al., 1997). Es war jedoch kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Fatigue und

dem reduzierten ZNS-Metabolismus nachweisbar (Roelcke et al., 1997). Weitergehend stellten Comi et al. 2001 fest, dass strukturelle Schäden an efferenten Bahnen, vor allem im pyramidalen Schenkel, zu Alterationen im Motorkortex führen und zur Ausprägung einer Fatigue-Symptomatik beitragen können (Comi et al., 2001). In weiteren Studien konnte jedoch nicht ausreichend geklärt werden, ob morphologisch funktionelle Veränderungen mit der Schwere der Fatigue in Zusammenhang stehen (Mainero et al., 1999). Neuere Studien probieren dabei der Ätiologie der Fatigue auf den Grund zu gehen. In einigen Studien zeigte sich eine vermehrte Aktivität der neuroendokrinen Hypophyse-Hypothalamus-Achse (HHA) bei MS-Patienten, jedoch kein signifikanter Unterschied bei von Fatigue betroffenen MS-Patienten (Heesen et al., 2001). Es scheint jedoch immunologisch zu Veränderungen durch Fatigue zu kommen. Studien sehen hier einen Zusammenhang zwischen Fatigue und dem vermehrten Auftreten von proinflammatorischen Cytokinen im Serum, besonders vermehrte Konzentrationen von IL-6 und TNF-alpha im Serum deuten auf einen Zusammenhang zu Fatigue-Scores (Chalah & Ayache, 2018). Sekundäre Fatigue beschreibt eine zunehmende Erschöpfung ausgehend von den motorischen Einschränkungen durch die Erkrankung, Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen der MS-Therapie (R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, 2015).

1.3. Leistungsdiagnostik

1.3.1. Biometrische Daten

Biometrische Daten dienen in der Medizin dazu, Risikofaktoren bei bestimmten Erkrankungen zu erfassen, und erlauben teilweise Rückschlüsse auf den allgemeinen Lebensstil, die Ernährung und den Aktivitätslevel des Probanden. Zur Beschreibung von Risikofaktoren werden neben anthropometrischen Daten wie Größe und Gewicht auch Körperzusammensetzungsmerkmale wie der Body-Mass-Index (BMI) und teilweise Daten von Bioelektroimpedanz-Messung (BIA) und viszerale Fettmasse (VAT) erhoben. Übergewicht und eine zu hohe prozentuale Fettmasse erhöhen das kardiovaskuläre Risiko, senken die kardiorespiratorische Fitness und begünstigen immunologische und metabolische Erkrankungen (Kyle et al., 2004). Über eine BIA kann die Körperzusammensetzung ermittelt und in Gewicht, Wasser, muskuläre

Masse und Fettmasse differenziert werden. Die BIA kann Verbesserungspotenziale aufzeigen und ermöglicht bei Mehrfachmessung Rückschlüsse auf Änderungen des Aktivitätszustandes des Probanden (Kyle et al., 2004). Neben der BIA bietet die Messung des Bauchumfangs einen weiteren Parameter, der Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung besonders auf die VAT erlaubt (Conway, Chanetsa, & Wang, 1997).

Neuere Studien gehen davon aus, dass die VAT als ein eigenständiges ‚Organ‘ fungiert und selbstständig endokrin entzündungsverstärkende Transmitter ausschüttet. So scheint es, dass durch die VAT in der Peripherie gelegene Entzündungsmechanismen getriggert und dadurch Entzündungsmediatoren ausgeschüttet werden (Bertin, Desreumaux, & Dubuquoy, 2010).

Diesbezüglich zeigte sich in einer Studie von Gondim et al. mit 143 teilweise übergewichtigen, teilweise normalgewichtigen Probanden ein Zusammenhang zwischen erhöhten Inflammationsparametern wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Fektor-alpha (TNF-alpha) bei übergewichtigen Patienten (Gondim et al., 2015). Aus der vermehrten Sekretion von pro-inflammatorischen Cytokinen wie IL-6 und TNF-alpha können diverse endokrine Störungen, beispielsweise eine Insulinresistenz im Pankreas, eine erniedrigte Androgen-Sekretion und das metabolische Syndrom resultieren (Gregor & Hotamisligil, 2011).

Neben seiner Rolle als kardiovaskulärer Risikofaktor scheint dem VAT aber auch Bedeutung als Risikofaktor für autoimmune Erkrankungen zuzukommen. In einem Review von Bertin et al. von 2010 zu diesem Thema wird ein Zusammenhang zwischen VAT und einem Prävalenzanstieg von Rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn hervorgehoben, auch in einem Review von Gregor & Hotamisligil berichten die Autoren über einen „Inflammatorischen Status“ bei Übergewicht und einer vermehrten „Neigung zu autodestruktiven Prozessen“ (Bertin et al., 2010; Gregor & Hotamisligil, 2011). Die Messung des VATs über den Bauchumfang erlaubt demnach Rückschlüsse auf das Risikoprofil für metabolische und entzündliche Erkrankungen des Patienten.

Prädisponierend für ein metabolisches Syndrom gelten Bauchumfangswerte ≥ 89 cm bei Männern und ≥ 83 cm bei Frauen (Friedl, 2009).

1.3.2. Parameter und Referenzwerte in der Leistungsdiagnostik

Leistungsdiagnostik wurde über vier Jahrzehnte sowohl in der Sportmedizin als auch in der Sportwissenschaft eingesetzt, daher gibt es umfangreiche Referenz- und Maximalwerte für respiratorische und metabolische Parameter (Kroidl, Schwarz, Burghardt, & Fritsch, 2014; Westhoff et al., 2013). Bei Ausdauerleistungen ist die kardiorespiratorische Fitness eine der leistungslimitierenden Variablen. Physiologisch werden bei Belastung die Aufnahme und Verwertung von Sauerstoff massiv im Organismus gesteigert, sodass es bei sub-maximaler und maximaler Belastung zu Engpässen kommen kann. Daher gelten Sauerstoffaufnahme, -transport und Kapillarisation der Muskulatur als physiologische Voraussetzungen, um die sportliche Leistung zu erbringen (Brooks, Fahey, & Baldwin, 2005). Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2Peak}) wird in der Sportwissenschaft verwendet, um einen Rückschluss auf die kardiorespiratorische Fitness des Probanden zu ziehen (Harber et al., 2017). Sie erlaubt jedoch auch Rückschlüsse und Langzeitprognosen auf generelle Mortalität und Morbidität bei Gesunden (Lee, Artero, Sui, & Blair, 2010) und eine Risikoabschätzung für die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (Kaminsky et al., 2013; Kodama et al., 2009). Die VO_{2Peak} wird gewöhnlich mit einer Zeitangabe kombiniert, beispielsweise 10–30 s. In diesem Zeitraum ändert sich die Sauerstoffaufnahme nicht oder nur geringfügig. Um die Leistungsfähigkeit an der maximalen Sauerstoffaufnahme zu bestimmen, haben sich relative Werte durchgesetzt: die VO_{2Peak} geteilt durch das Körpergewicht (Meyer, Scharhag, & Kindermann, 2005). Für Patienten und Spitzensportler wurden für die relative VO_{2Peak} Referenzwerte etabliert, die zwischen Alter und Geschlecht der Personen differenzieren. Dabei erreichen Männer im Alter von 20–30 Jahren die höchsten Werte, hier gelten relative Werte von ≥ 60 ml/kg/min als exzellent. Bei Frauen derselben Altersgruppe sind Werte ab 56 ml/kg/min als exzellent einzuschätzen (Meyer et al., 2005). Die VO_{2Peak} ist ein in der Sportwissenschaft stets kontrovers diskutierter physiologischer Parameter. Dies liegt vor allem an der Bestimmung, der Aussagekraft und der Trainierbarkeit. Die Bestimmung der VO_{2Peak} ist stark von der willentlichen Leistungsmobilisation des Patienten abhängig, theoretisch steigt die O_2 -Aufnahme linear zur Belastung an und erreicht sub-maximal bei Gesunden ein Plateau, an dem die Sauerstoffaufnahme trotz weiterer Belastungszunahme nicht mehr gesteigert wird, da die VO_{2max} erreicht ist

(McArdle, 2009). Jedoch zeigt sich teilweise auch bei maximaler Ausbelastung bei einigen Probanden kein typisches VO_2 -Plateau. In dem Fall wird von der VO_{2Peak} gesprochen (McArdle, 2009).

In vielen medizinischen und sportwissenschaftlichen Studien zu dem Thema wird jedoch nicht klar zwischen VO_{2Peak} und VO_{2max} getrennt und VO_{2max} wird verwendet, obwohl kein typisches O_2 -Plateau vorliegt.

Bezüglich der Aussagekraft wird die VO_{2Peak} in der Sportwissenschaft häufig als universaler Parameter für Talent und das genetische Potenzial eines Ausdauerathleten betrachtet (McArdle, 2009), jedoch zeigen einige Studien bei Vergleichen von Athleten mit ähnlichen Leistungskategorien, dass die VO_{2Peak} nur einen geringen Zusammenhang zu Wettkampfergebnissen aufweist und anscheinend noch weitere Parameter für den Erfolg im Ausdauersport verantwortlich sind (Joyner, 1991).

Des Weiteren wird die Trainierbarkeit der VO_{2Peak} von einigen Autoren angezweifelt. 2011 zeigten Bouchard et al. diesbezüglich in einer Studie mit 473 Probanden, dass moderates Training bei non-Respondern nur einen geringen bis keinen Effekt auf die Fitness und den VO_{2Peak} und bei high-Respondern einen großen bis moderaten Effekt auf den VO_{2Peak} hatten und dass vermutlich genetische Faktoren maßgeblich für das Ansprechen auf Training und Verbesserung der VO_{2Peak} verantwortlich waren (Bouchard et al., 2011). Allerdings unterstreichen Studien, besonders von den Forschungsgruppen um Laursen, Seiler und Ronnestadt, dass es vor allem durch hochintensives Training zu einer Verbesserung der VO_{2Peak} kommen kann (P. B. Laursen, 2010; Rønnestad, Hansen, & Ellefsen, 2014; K. S. Seiler & Kjerland, 2006).

Neben respiratorischen werden in der Leistungsdiagnostik auch metabolische Parameter mithilfe von Laktat bestimmt. Die Laktatkonzentration im arterio-venösen Blut erlaubt dabei Rückschlüsse auf die Protonen und Metabolit-Situation intrazellulär und gibt daher Auskunft über die muskuläre Beanspruchung und den pH-Wert. Laktat ist ein energiereicher Metabolit, der vorwiegend in der Skelettmuskulatur gebildet wird, dann über Transportvorgänge in zumeist Herz- oder auch Skelettmuskulatur oxidiert und anschließend der Energiebereitstellung über Pyruvat zugeführt wird (Brooks et al., 2005). Dabei stellt die gemessene Laktatkonzentration immer ein Gleichgewicht aus Produktion und Elimination dar (Wahl, Bloch, & Mester, 2009). Neuere Studien zu dem Thema präsentieren teilweise inverse Zusammenhänge zwischen dem

krankheitsbezogenen Handicap und Laktatwerten von Patienten. So konnte durch eine Studie von Schlüter et al. von 2017 auch ein inverser Zusammenhang zwischen dem Handicap von MS-Patienten durch ihre Erkrankung und dem maximalen Laktatwerten in der Ausbelastung in der Spiroergometrie gezeigt werden (Schlüter et al., 2017).

1.3.3. Spiroergometrie und Schwellenkonzepte

Die leistungsdiagnostischen Verfahren der Spiroergometrie ermöglichen eine indirekte Differenzierung der Energiebereitstellung und die Analyse kardiorespiratorischer und metabolischer Prozesse unter Belastung und in Ruhe (Kroidl et al., 2014). Zur Analyse der metabolischen Parameter und der Leistung des Probanden wird in medizinischen Studien zumeist eine Fahrradergometrie benutzt. Aufgrund der relativ einfachen Durchführbarkeit und hohen Sicherheit eines Ergometers ist die Fahrradergometrie der Standard für medizinische Leistungsdiagnostik und unspezifische sportwissenschaftliche Leistungsdiagnostik bei Patienten und Probanden (McArdle, 2009). Eine Fahrradergometrie hat im Gegensatz zum Laufband den Nachteil, dass die Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme geringer sind, vorteilhaft ist jedoch, dass auch kardiorespiratorisch eingeschränkte Patienten an einer Leistungsdiagnostik teilnehmen können (Kroidl et al., 2014). Die Fahrradergometrie wurde in vielen Studien validiert und ermöglicht es, die Leistung von Probanden aufzuzeigen und zu vergleichen (Brooks et al., 2005). Je nach Indikation und Fragestellung der Leistungsdiagnostik werden dabei unterschiedliche Protokolle gewählt, um verschiedenste Leistungsparameter darzustellen.

Ein Stufenprotokoll, in dem die Leistung alle zwei bis sechs Minuten gesteigert wird, wird gewählt, um metabolische Prozesse aufzuzeigen, die sich im parallel gemessenen Laktatwert ausdrücken (Westhoff et al., 2013). Metabolische Parameter brauchen eine gewisse Zeit, bis sich Produktion und Abbau der Metaboliten die Waage halten und im arterio-venösen Blut eine konstante Konzentration, ein sogenannter Steady-State, zu messen ist (Brooks et al., 2005). Der Laktatstoffwechsel braucht ca. zwei bis vier Minuten, um den Steady-State zu erreichen. Beim Laktat-Steady-State bildet sich ein Gleichgewicht zwischen Laktatproduktion und -elimination (Wahl et al. 2009; Westhoff et al., 2013). Ein Rampenprotokoll wird gewählt, um die maximal physiologischen Kapazitäten wie die maximale

Sauerstoffaufnahme (VO_{2Peak}) darzustellen und um ventilatorische Schwellen (ventilatory threshold: VT) zu bestimmen (Kroidl et al., 2014). Die VT kennzeichnen gleichermaßen den Beginn und das Ende ventilatorischer Übergangsbereiche. Die sogenannte erste ventilatorische Schwelle (VT1) ist definiert als der ventilatorisch bestimmte Beginn des aerob-anaeroben Überganges, die zweite ventilatorische Schwelle (VT2) als dessen Ende (Kroidl et al., 2014). Es gibt verschiedene Methoden, um VT1 und VT2 zu ermitteln (Gaskill et al., 2001). In der medizinischen Anwendung hat sich bei Rampenprotokollen die V-Slope-Methode von K. Wassermann durchgesetzt. Bei V-Slope werden die Volumina von O_2 und CO_2 gegeneinander aufgetragen und verglichen (Kroidl et al., 2014). Dabei ist im Bereich der VT1 eine Zunahme der CO_2 -Abgabe bei relativ gleichbleibender O_2 Aufnahme zu beobachten (erster ‚Knick‘ bei der V-Slope-Methode). Die übermäßige CO_2 -Abgabe erfolgt aufgrund verstärkter Akkumulation von Metaboliten in der Zelle und anschließender Verstoffwechselung und Kompensation einer metabolischen Azidose und Laktatazidose über Abatmung von CO_2 . Zudem kommt es an der VT1 zu einer generell vermehrten Ventilation.

Die erste Laktatschwelle tritt dabei analog zur ersten respiratorischen Schwelle auf (Westhoff et al., 2013). Während Belastungen im maximalen Bereich auch stark von mentalen Faktoren abhängen, sind solche an der VT1 einfach zu reproduzieren und von der Mitarbeit der Probanden relativ unabhängig. Daher werden Belastungen an der VT1 besonders häufig in klinischen Studien benutzt (Westhoff et al., 2013)

Bei der VT2 steigt nun die Ventilation deutlich, sowohl im Vergleich zur CO_2 -Abgabe als auch im Vergleich zur O_2 -Aufnahme an.

Durch eine vermehrte metabolische Azidose und Laktatazidose wird die Ventilation gesteigert, dabei kommt es im Vergleich zur O_2 -Aufnahme (VO_2), zu einer vermehrten Abatmung von CO_2 und dem ‚zweiten Knick‘ nach der V-Slope-Methode (Kroidl et al., 2014). Der optimale Wirkungsgrad der Lunge nimmt ab, was Hyperventilation gekennzeichnet durch ein Absinken des endexpiratorischen CO_2 zur Folge hat (Westhoff et al., 2013). An der VT2 erreicht der Laktatwert einen maximal konstanten Wert, den sogenannten maximal lactate steady state (Faude, Kindermann, & Meyer, 2009; Wahl et al., 2009).

Wird die Belastung über diesen Punkt hinaus gesteigert, nimmt der Laktatwert nicht mehr linear zur Belastung zu, sondern exponentiell und

erreicht schließlich maximale Werte im Bereich von 10–15 mmol/l (Faude et al., 2009; Peret Farell, Michael Joyner, 2012; Wasserman, Beaver, & Whipp, 1990). Ventilatorisch steigt die O₂-Aufnahme linear zur Belastung oberhalb der VT₂ weiterhin an und erreicht teilweise bei gesunden Probanden ein Plateau, an dem die Sauerstoffaufnahme nicht mehr gesteigert wird, trotz steigender Belastung. Dieses Plateau wird als VO_{2max} bezeichnet (Westhoff et al., 2013). Kardiorespiratorisch eingeschränkte Patienten erreichen jedoch selten ein Plateau in der maximalen Sauerstoffaufnahme, sodass in der medizinischen Literatur eher von VO_{2Peak} gesprochen wird (Kroidl et al., 2014). Die relative VO_{2max} (ml/min/kg) oder der VO_{2Peak} als ein kardiovaskulärer Leistungsparameter erlaubt bei gesunden Patienten Rückschlüsse auf das Herzminutenvolumen und wird neben der Sportwissenschaft in der Medizin für Diagnose, Therapie und Leistungseinschätzung von Patienten eingesetzt (Brooks et al., 2005; Lee et al., 2010).

1.4. Physische Aktivität und Training als Therapieform

1.4.1. Physisches Training als gesundheitsfördernder Faktor

In den letzten beiden Jahrzehnten hat die Zahl der Personen in westlichen Ländern, die täglich kardiovaskulär fordernden Aktivitäten, Bewegung und Sport nachgehen, immer mehr abgenommen, parallel kam es zu einer Zunahme von Übergewicht, Stoffwechsel- und kardiovaskulären Erkrankungen (Kaminsky et al., 2013; WHO/FAO Experts, 2003). Viele Studien und Autoren argumentieren, dass ein aktiver Lebensstil, Bewegung und physische Aktivität bzw. Training die Lebenserwartung erhöhen und die Inzidenz diverser, besonders kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen vermindert (Harber et al., 2017; Kaminsky et al., 2013; Lee et al., 2010).

Ein aktiver Lebensstil und Bewegung gelten schon seit Jahrhunderten als gesundheitsfördernde Faktoren, neuere Studien sprechen in diesem Zusammenhang von einem protektiven Faktor für viele kardiovaskuläre, neurologische und Stoffwechselerkrankungen (Cramp & J, 2012; Martin Heine, Rietberg Marc, van Wegen Erwin, Port Ingrid van, & Kwakkel, 2012; Lee et al., 2010). Kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit wird sportwissenschaftlich häufig mit der VO_{2max} untersucht, die in der Sportwissenschaft in einigen Studien einen Zusammenhang zu sportlichem

Erfolg im Wettkampf eines Ausdauerathleten zeigen konnte (Brooks et al., 2005; McArdle, 2009). Nach einer Studie der American Heart Association von Kaminsky aus 2013 sollten die kardiorespiratorische Fitness und VO_{2max} als Parameter in Patienten standardisiert erfasst und in ein nationales Register eingetragen werden, um eine bessere Aussage über Überleben und schwere des kardiovaskulären Handicaps einer Erkrankung zu stellen. Laut den Autoren der Studie wird VO_{2max} in der Literatur und in den Untersuchungen zu wenig Aufmerksamkeit zuteil, da es einen starken Zusammenhang zum Überleben und zur Aktivität von kardiovaskulären Erkrankungen zeigt (Harber et al., 2017; Kaminsky et al., 2013). Lee et al. konnten diesbezüglich schon 2010 zeigen, dass kardiorespiratorische Fitness und die VO_{2max} ein unabhängiger Parameter für Mortalität und Morbidität sind (Lee et al., 2010). VO_{2max} wird daher teilweise in einigen kardiologischen Studien als Outcome-Parameter von Interventionen benutzt (Keteyian et al., 2008). Neben der Verbesserung der kardiovaskulären Fitness zeigt die VO_{2max} in einigen Studien auch einen Zusammenhang zu verbesserter Insulintoleranz, reduzierten Blutfetten, erhöhtem Muskelanteil in der Körperzusammensetzung und niedrigeren Entzündungsmarkern sowie einem niedrigeren Blutdruck (Gondim et al., 2015; Hjerkind, Stenehjerm, & Nilsen, 2017; Lee et al., 2010; Lin et al., 2015).

Neuere Studien zeigen auch einen Zusammenhang zwischen kardiovaskuläre Fitness und degenerativer und inflammatorischer Erkrankungen. Hohe kardiovaskuläre Fitness konnte dabei in einigen Studien als protektiver Marker dargestellt werden, in anderen verminderte sich die Progression der Erkrankung durch verbesserte kardiovaskuläre Werte (Harber et al., 2017; Lavie et al., 2015; Lee et al., 2010; Myers et al., 2015; Weiland et al., 2015).

Im Klinischen Alltag wird die kardiorespiratorische Fitness jedoch häufig vernachlässigt, obwohl in Studien die Lebenserwartung und -qualität von Patienten mit besserer VO_{2max} steigt (Lee et al., 2010).

Psychisches Training, Bewegung und Lebensstil haben den größten Einfluss auf die kardiorespiratorische Fitness. So konnte in vielen Studien eine moderate Verbesserung kardiorespiratorischer Parameter und/oder der VO_{2max} durch Training an Patienten gezeigt werden (Bacon, Carter, Ogle, & Joyner, 2013; Gormley et al., 2008; Lin et al., 2015). Es gibt jedoch auch Grund zur Annahme, dass die VO_{2max} bei einigen Personen nicht

trainierbar oder nur über einen längeren Zeitraum von Jahrzehnten zu verbessern ist. In dem Kontext wird von non-Respondern gesprochen (Bouchard et al., 2011). Einer Studie von Bouchard et al. zeigt (2011), dass genetische Unterschiede teilweise dafür verantwortlich sind, dass bestimmten Trainingsreizen bei einigen Personen zu Anpassungen führen, bei anderen hingegen nicht (Bouchard et al., 2011). Vor allem bei Ausdauerathleten weisen auch andere Studien darauf hin, dass es Jahre dauern kann, bis sich die VO_{2max} statistisch signifikant verbessert (Bacon et al., 2013).

Untersuchungen diesbezüglich haben im Wesentlichen drei Trainingsmodalitäten erarbeitet, die VO_{2max} zu verbessern. Dies gelingt über:

1. die Trainingsintensität,
2. das Trainingsvolumen und
3. die Trainingsfrequenz.

Hinsichtlich der Trainingsintensität kann es bei kardiorespiratorisch und neurologisch beeinträchtigten Patienten sinnvoll sein, unterhalb der VT2 zu trainieren. Vor allem aufgrund sicherheitsrelevanter Diskussionen wurde kritisch kranken oder kardiovaskulär erkrankten Patienten häufig geraten, sich nur mäßig zu belasten und eher im Bereich oder unterhalb der VT1 zu trainieren. Auch die American Heart Assoziation empfiehlt für koronar vorbelastete Patienten eher eine gemäßigte Trainingsintensität (Harber et al., 2017). Studien belegen vor allem bei gesunden, untrainierten und Diabetes Typ-II-Probanden positive Effekte und Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness durch moderates Ausdauertraining unterhalb und im Bereich der VT1 (Lin et al., 2015) Einige Studien konnten jedoch auch bei trainierten Probanden und Sportlern Veränderungen der VO_{2max} bzw. kardiorespiratorischen Fitness durch moderates Ausdauertraining nachweisen (Gormley et al., 2008).

Neue Studien argumentieren jedoch, dass scheinbar vor allem Trainingsbelastungen oberhalb der VT2 den größten Einfluss auf die Verbesserung der VO_{2max} – besonders bei Ausdauerathleten – haben (Bacon et al., 2013; K. S. Seiler & Kjerland, 2006b; S. Seiler & Tønnessen, 2009). Hier scheint die sogenannte High-Intensity-Interval-Methode (HIIT), bei der entweder sehr kurze Sprints (bis 30 s) mit einer kompensierenden oder nicht kompensierenden Pause kombiniert oder Intervalle im Bereich von drei bis fünf Minuten oberhalb der VT2 erbracht werden, den größten

Effekt auf die Verbesserung der VO_{2max} zu haben. So tritt in diversen Studien eine Verbesserung der absoluten O_2 -Aufnahme im Bereich von ca. 0,5–0,9 l/min durch HIIT-Training ein (Bacon et al., 2013; Gormley et al., 2008; Rønnestad et al., 2014; Scribbans, Vecsey, Hankinson, Foster, & Gurd, 2016). Gerade gesunde junge Probanden oder trainierte Ausdauerathleten konnten ihre VO_{2max} über Training oberhalb der VT2 verbessern (Helgerud et al., 2007; Paul B Laursen, Shing, Peake, Coombes, & Jenkins, 2002; Milanović, Sporiš, & Weston, 2015). Milanovic et al. (2015) zeigen diesbezüglich in einer Metaanalyse mit 723 Probanden, dass ein Training oberhalb der VT2 den größten Effekt auf die kardiorespiratorische Fitness im Vergleich zu nicht intensiven Trainingsformen bei jungen, trainierten Patienten hat (Alter: $25,1 \pm 5$ Jahre, VO_{2max} : $40,8 \pm 7,9$ ml $min^{-1} Kg^{-1}$) (Milanović et al., 2015).

In einer neuen Studie von Adams et al. aus dem Jahr 2017 konnte ein HIIT-Training jedoch auch bei kardiovaskulär beeinträchtigten Hodenkrebs-Überlebenden die kardiorespiratorische Fitness und die VO_{2max} signifikant verbessern (Adams et al., 2017). Bei der Festlegung der Trainingsintensität sollte auch stets bedacht werden, dass viele Patienten die VT2 nicht erreichen bzw. die physiologischen Anpassungen oberhalb der VT2 ausbleiben. Daher kann es sinnvoll sein, die Trainingsintensität unterhalb der VT2 zu gestalten (Briken et al., 2013; Dalgas, Stenager, & Ingemann-Hansen, 2008; M Heine, Van De Port, Rietberg, van Wegen, & Kwakkel, 2015).

Neben der Trainingsintensität scheinen das Trainingsvolumen und die Trainingsfrequenz Einfluss auf die Fitness und weitere gesundheitsfördernde Faktoren bei diversen Probanden in Studien und der Allgemeinbevölkerung zu zeigen. In einem Cochrane-Review mit 40 Untersuchungen und 3694 Probanden zu der Lebensqualität von Krebs-Überlebenden ergab sich ein niedriger bis moderater Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität und auf die Fatigue mit zwei bis drei Einheiten die Woche à 20 bis 90 Minuten bei zumeist moderater Intensität. Von den Autoren des Review wurde jedoch kritisiert, dass viele Studien keine genauen Trainingsprogramme und -modalitäten für die Interventionen festlegen. In diesem Kontext fehlt vielen Studien eine klare Periodisierung bzw. sie bieten keinen klar standardisierten Zeitplan, wie ein Training zeitlich zu absolvieren ist.

Generell sollte das Trainingsprogramm den individuellen Zustand des Patienten erfassen und die Trainingsintensität und -häufigkeit dem Fitnesszustand und Krankheitsstatus des Patienten anpassen. Dabei sollte sich an neueren Trainingskonzepten zum Training gesunder Probanden orientiert werden (Latimer-Cheung, Pilutti, et al., 2013).

1.4.2. Physisches Training bei neurodegenerativen Erkrankungen und bei Multiple Sklerose

Physische Aktivität und Training werden bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen und bei der MS therapeutisch eingesetzt. Damit ist die Hoffnung verbunden, therapeutisch durch physische Aktivität einerseits motorische Ausfälle und teilweise spastische Bewegungsmuster symptomatisch zu behandeln. Andererseits besteht ein Zusammenhang von körperlicher Aktivität und vielen neuropathologischen Begleitsymptomen wie verbesserte Lebensqualität, verminderte depressive Symptomatik und geringere Fatigue (Casla et al., 2015; Dalgas et al., 2015; Uhrbrand, Stenager, Pedersen, & Dalgas, 2015).

Relevant sind auch Studien zu Neuroplastizität und körperlichem Training. Physische Aktivität erhöht den zerebralen Blutfluss und verbessert die trophische zerebrale Gesundheit, was einige Autoren unter anderem durch eine verbesserte zerebrale Vaskularisation und Ökonomisierung des Glukose- und Fettstoffwechsels erklären (Chiaravalloti et al., 2015). In Studien mit Tierversuchen wurde nach psychischem Training eine vermehrte Neuroplastizität und ein erhöhtes Vorkommen spezifischer Neuropeptide nachgewiesen, die kognitive Leistungen über eine Neurogenese positiv beeinflussen können (Bednarczyk, Aumont, Décary, Bergeron, & Fernandes, 2009; Neeper, Gómez-Pinilla, Choi, & Cotman, 1996). Auch in Humanstudien konnte zumeist ein Effekt zwischen physischer Fitness und guter kognitiver Leistung belegt werden (Leckie, Weinstein, Hodzic, & Erickson, 2012). So zeigten Kinder mit höherer kardiorespiratorischer Fitness eine vermehrte Aktivität und Größe der grauen Substanz des Gehirns und verbesserte kognitive Testwerte im Vergleich mit gleichaltrigen weniger aktiven Kindern (Chiaravalloti et al., 2015). Effekte physischen Trainings auf das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit bei älteren Menschen ließen sich ebenfalls ermitteln (Rahe & Kalbe, 2015).

Ausgehend einer Metaanalyse von Sofi et al. (2011) zeigen sich positive Ansätze von Ausdauertraining auf die Neuroplastizität, bei neurodegenerativen Erkrankungen (Sofi et al., 2011) Bewegung als Therapie wird mittlerweile therapeutisch beim Morbus Alzheimer, M. Parkinson und auch bei der MS erfolgreich eingesetzt (Chiaravalloti et al., 2015). In der Therapie der Demenz wurden nicht-pharmakologische Therapiekonzepte wie Sport häufig vernachlässigt, zeigen jedoch in Studien einen Zusammenhang zu geringerer Inzidenz und Progression der Erkrankung (Vilela, Pacheco, Latorraca, Pachito, & Riera, 2017). Sofi et al. belegten in einem Review von 2014 mit mehr als 30.000 retrospektiven Probandendaten, dass die Inzidenz von dementiellen Erkrankungen in der Gruppe der physisch aktiveren Menschen um 38 % reduziert ist (Sofi et al., 2011) Einige Autoren folgerten, dass Sport und Bewegung sogar als protektive Faktoren für das Ausbilden einer Demenz definiert werden können (Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013; Vilela et al., 2017). In der Historie der MS-Therapie wurde MS-Patienten lange geraten, sportlich nicht aktiv zu sein, da beobachtet wurde, dass ein Anstieg der Körperkerntemperatur beispielsweise durch Sport zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptome der MS führen kann, was 1889 als Uhthoff-Phänomen in die Literatur einging (Uhthoff, 1889). Dieses Uhthoff-Phänomen tritt vor allem bei Erstmanifestation der RRMS pathophysiologisch auf und geht dabei nicht unbedingt nur mit sportlicher Aktivität einher (Opara, Broła, Wylęgała, & Wylęgała, 2016). Seit dem letzten Jahrzehnt spielen physische Bewegung und Training als Therapie der MS neben der pharmakologischen Intervention eine zunehmende Rolle, da in Studien erarbeitet werden konnte, dass körperliche Aktivität eine relativ nebenwirkungsarme Therapie mit Auswirkungen wie kognitiven Verbesserungen, einer generellen Schubreduktion und geringerem motorischem Handicap ist (Andreasen, Stenager, & Dalgas, 2011a; Asano & Finlayson, 2014; Dalgas et al., 2008; M Heine et al., 2015; Rietberg, Brooks, Bmj, & Kwakkel, 2011). In randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wird ein Zusammenhang zwischen physischer Aktivität und geringerem MS-Handicap, verbesserter Lebensqualität und Zunahme alltäglicher Aktivitäten sichtbar (Latimer-Cheung, Pilutti, et al., 2013; Rietberg et al., 2011). In einem Review von Rietberg von 2011 mit neun RCTs und 260 Probanden wurde eine starke Evidenz für die Verbesserung von Muskelkraft, Mobilität und Ausdauer

durch physisches Training und ebenfalls eine moderate Evidenz für die Verbesserung der Stimmung durch physisches Training nachgewiesen (Rietberg et al., 2011). Besonders in der Therapie der MS-Begleitsymptomatik gibt es Grund zur Annahme, dass sportliche Interventionen die Symptomausprägung und Progression verbessern können (Dalgas et al., 2008). Schon in der ersten RCT von Petajan aus dem Jahr 1996 belegten, dass Training die Mobilität und die MS-bezogene Lebensqualität der Patienten verbessern können (Petajan et al., 1996). Neuere RCTs unterstrichen dieses Ergebnis. Besonders in der Therapie der MS-bezogenen Depression konnten eine positive Entwicklung der Symptome unter physischem Training beobachtet werden (Dalgas et al., 2015). Neben der Therapie der MS-bezogenen Begleitsymptomatik bietet physisches Training viele allgemein gesundheitsverbessernde Aspekte und krankheitsbezogene Verbesserungen bei MS-Patienten (Motl, 2014). So wurde in Metaanalysen ersichtlich, dass das prä-Aktivitätslevel einen maßgeblichen Effekt auf die 24-Monats-Progression der MS-bezogenen neurologischen Symptome haben kann (Motl, Dlugonski, Pilutti, Sandroff, & McAuley, 2012).

In diesem Zusammenhang konnten Castellano et al. (2008) zeigen, dass sich die Konzentration entzündungsmodulierender Parameter bei MS-Patienten durch physische Aktivität verringert (Castellano, Patel, & White, 2008). MS-Patienten hegen häufig – entgegen der neuen wissenschaftlichen Evidenz – Ressentiments, an sportlicher Aktivität teilzunehmen. Dies ist vermutlich zum einen historisch durch die Therapie bedingt, zum anderen der neurologischen Symptomatik und den Handicaps geschuldet, daher sind 78 % der MS-Patienten inaktiv (Marrie et al., 2009).

1.4.3. Körperliches Training bei Fatigue

Fatigue ist ein häufiges Symptom bei infektiösen, neoplastischen, autoimmunen und neuropathologischen Erkrankungen. Physisches Training kann als Therapie der Fatigue und zur Verbesserung der Lebensqualität bei MS-Patienten eingesetzt werden. Besonders in der Behandlung onkologischer Fatigue, Cancer related Fatigue (CRF), ist Ausdauertraining als Therapieform etabliert (Bower, 2015).

Bei onkologischen Patienten wird physisches Training häufig begleitend zur Chemo- oder Strahlentherapie genutzt, um beispielsweise die psychopathologische Begleitsymptomatik und die Mobilität des Patienten

zu verbessern (Brown et al., 2012; Casla et al., 2015). Physisches Training wirkt sich beispielsweise positiv auf die Therapie und das Management des CRF-Syndroms aus, besonders in der Begleittherapie des Mamma- und Prostatakarzinoms konnte ein positiver Effekt erzielt werden (Casla et al., 2015; Cramp & J, 2012). Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Abnahme der Fatigue in verschiedenen Stadien der Erkrankung bei physischem Training. Krafttraining, kognitives Training und Ausdauertraining belegen in diversen Studien einen Zusammenhang zu vermindertem CRF, sowohl vor, während als auch nach der Krebstherapie. Ausdauertraining scheint dabei den größten Effekt auf die CRF zu haben (Bower, 2015; Cramp & J, 2012).

Auch in der Therapie der MS präsentieren Studien einen Zusammenhang zwischen kognitivem Training, Krafttraining und Ausdauertraining als Intervention und reduzierter Fatigue (Heine et al., 2015). Daher gibt es Grund zu der Annahme, dass sportliches Training therapieverbessernde Ansätze für die Fatigue bietet. Generell scheint eine Kombination aus kognitivem Training, Ausdauertraining und Krafttraining hier den größten Effekt auf die MS-bezogene Fatigue zu haben (Andreasen, Stenager, & Dalgas, 2011). Einige Studien beschreiben physiologische Faktoren, die den positiven Effekt von Ausdauertraining auf die Fatigue erklären. Dabei werden im Wesentlichen drei Mechanismen hervorgehoben:

1. Durch körperliche Aktivität kommt es zu einer Zunahme kardiorespiratorischer Fitness, die Fatigue, die generelle MS-Symptomatik und das MS-Handicap verbessern können (Andreasen et al., 2011).
2. Physische Aktivität induziert über Neuroendokrine wie den Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF) die Neuroplastizität und Neuroneogenese. Dies hat Auswirkungen auf die Fatigue über eine Zunahme neuroprotektiver Mechanismen (Heine et al., 2015).
3. Es kommt bei körperlicher Aktivität zu einer Fatigue-Dekonditionierung. Fatigue geht mit einer vermehrten parasymphatischen Aktivität einher, körperliche Aktivität stimuliert hingegen den Sympathikus. Demnach wird gegen die abnorme Ermüdung ein aktiver Stimulus gerichtet (Comi et al., 2001).

In einer ersten Studie ihrer Art konnten Petajan et al. 1996 eine Fatigue-Reduktion durch Ausdauertraining in einem RCT, einmalig zum Beobachtungszeitpunkt nach 10 Wochen, zeigen. Es wurde zudem eine

VO_{2Peak} -Zunahme in der Interventionsgruppe von 22 % nachgewiesen, außerdem eine Verbesserung der Stimmung der Patienten durch Ausdauertraining (Petajan et al., 1996). Petajan et al. folgerten daraus, dass sportliches Training neben einer Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren auch eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten bewirkt und damit als Therapiekonzept bei MS-Patienten generell etabliert werden sollte (Petajan et al., 1996). Auch in neueren Studien zeichnet sich teilweise ein ähnlicher Effekt von Ausdauertraining auf die psychopathologische MS-Begleitsymptomatik ab. So konnten Briken et al. in einer Studie von 2014 sowohl eine Verbesserung der VO_{2Peak} und der Fatigue als auch der Lebensqualität bei MS-Patienten zeigen (Briken et al., 2013).

In Metaanalysen konnte zumeist ein Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness, Fatigue-Symptomatik, Depression und MS-bezogener Lebensqualität belegt werden. In einer Cochrane-Metaanalyse von 2015 mit mehr als 45 RCTs und 2 250 MS-Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen Fatigue-Symptomatik und physischer Trainingsintervention mit einem moderaten Evidenzgrad erarbeitet. Vor allem Ausdauertraining und eine Kombination mehrerer Trainingsformen (Kraft-, kognitives Training) gingen mit einer niedrigeren Fatigue-Symptomatik einher (Heine et al., 2015). Jedoch konnten wenige der Studien in dem Review eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue durch Ausdauertraining im gesamten Beobachtungszeitraum nachweisen. Meistens bezogen sich signifikante Ergebnisse nur auf einzelne Beobachtungspunkte (Heine et al., 2015).

In einem ähnlichen Review mit 23 Studien von Andreasen et al. von 2011 ergab sich ein Effekt auf die Fatigue der Patienten bei einer Trainingsfrequenz von 2–3 Einheiten die Woche über einen Zeitraum von 12–16 Wochen. In den meisten Studien wird eine Trainingsintensität im Bereich $\leq VT1$ oder zwischen $VT1$ und $VT2$ beschrieben (Andreasen et al., 2011; M Heine et al., 2015). In einigen Untersuchungen scheint eine Kombination aus Ausdauer-, Kraft- und kognitivem Training den größten Benefit für die Fatigue-Symptomatik zu erzielen (Andreasen et al., 2011). In einem Review von 2013 von Latimer-Cheung et al. mit mehr als 56 Studien war eine Verbesserung der kardiovaskulären Fitness mit 2–3 Einheiten die Woche mit moderatem Training im Bereich zwischen $VT1$ und $VT2$ verbunden. Jedoch zeigte sich kein einheitlicher Zusammenhang

zwischen Ausdauertraining und Fatigue-Reduktion aufgrund nicht homogener Trainingsstrategien innerhalb der Studien und teilweise gegensätzliche Ergebnisse (Latimer-Cheung, Pilutti, et al., 2013). Die Autoren folgerten in einem der Studie anschließenden Artikel zu Empfehlungen für körperliche Aktivität für MS-Patienten von 2013, dass eine Kombination von zweimalig die Woche durchgeführtem Ausdauertraining mit ebenfalls zweimal die Woche absolviertem Krafttraining den größten Benefit auf die kardiorespiratorische Fitness von MS-Patienten hat. Latimer et al. argumentierten, dass es durch die Zunahme der Fitness langfristig vermutlich auch zu einer Reduktion vieler Symptome der neuropathologischen Begleitsymptomatik wie der Fatigue kommt (Latimer-Cheung, Martin Ginis, et al., 2013).

Noch wichtiger als die generelle Trainingsmethodik scheint dabei jedoch ein Therapieansatz zu sein, der sich individuell den Bedürfnissen und dem Handicap sowie der kardiorespiratorischen Fitness der MS-Patienten anpasst. Patienten, die beispielsweise spastisch durch die MS beeinträchtigt sind, sollten anders behandelt werden als Patienten, die nur ein geringes motokognitives Handicap aufweisen (Bakshi, 2003).

Zusammenfassend beschreiben die meisten Studien und Metanalysen einen positiven Effekt von Ausdauertraining auf die Fatigue von MS-Patienten und empfehlen daher, Ausdauertraining in die MS-Therapie zu implementieren. Bisher offenbart sich jedoch in RCTs noch kein klarer Zusammenhang zwischen Ausdauertraining und Reduktion der Fatigue zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. Viele Autoren kritisieren, dass es an qualitativ hochwertigen Studien mangelt und die Interventionsgruppen meist zu klein gewählt sind, um statistisch signifikante Ergebnisse beispielsweise einer Fatigue-Reduktion durch Ausdauertraining im Beobachtungszeitraum festzustellen (Andreasen et al., 2011; M Heine et al., 2015; Latimer-Cheung, Pilutti, et al., 2013).

1.4.4. Ziel der vorliegenden Arbeit

Viele Studien weisen einen positiven Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der Fatigue von MS-Patienten nach. Jedoch fehlt es an Studien, die die Wechselwirkung zwischen MS-bezogener Fatigue und kardiorespiratorischer Fitness darlegen. Zudem geht bisher noch keine Studie auf einen Zusammenhang zwischen den gängigen sportmedizinischen Parametern VO_{2Peak} und P_{max} mit dem MS-

Fatigue-Score von Fragebögen ein. Weiterhin mangelt es an qualitativ hochwertigen RCTs, die in einer statistisch relevanten Stichprobe darlegen, ob Ausdauertraining einen Effekt auf die Fatigue von MS-Patienten hat. Ziel dieser Studie ist es daher, zum einen die Verknüpfung zwischen Fatigue-Symptomatik und leistungsphysiologischen Parametern zu erarbeiten und zum anderen den Effekt eines dreimonatigen Ausdauertrainings auf die Fatigue-Symptomatik von MS-Patienten zu untersuchen.

Zusammenfassend sollen in dieser Studie vor allem zwei Fragestellungen beantwortet werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang von Fatigue-Symptomatik und sportmedizinischen Parametern wie dem VO_{2Peak} und der P_{max} ? Zeigen MS-Patienten mit besseren kardiorespiratorischen Leistungsparametern niedrigere Fatigue-Werte als Patienten mit schlechteren Werten?
2. Zeigt ein dreimonatiges Ausdauertraining einen Effekt auf die Fatigue bei MS-Patienten?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Diese Dissertation wurde im Rahmen der interdisziplinären „Aerconn Studie“ (*Aerobic Training and Connectivity in MS*) durchgeführt. Ziel dieser seit Oktober 2013 laufenden multidisziplinären Studie ist es, die Auswirkungen von moderatem Ausdauertraining auf die Kognition, Konnektivität und MS-Symptomatik zu untersuchen. Der Aufbau der Studie sieht vor, dass 68 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. 34 Probanden nehmen an einem dreimonatigen Ausdauertraining teil (Trainingsgruppe (TG)). 34 Patienten trainieren in dieser Zeit nicht (Kontrollgruppe (WLC)). Zum Vergleich der leistungsphysiologischen und Fatigue-Parameter wird die Stichprobe von 68 Teilnehmern verwendet. Bei dieser handelt es sich um Patienten, die in die Studie eingetreten sind. Dabei werden die Daten der Erstuntersuchung ausgewertet und bezüglich einer Korrelation zwischen kardiorespiratorischen Leistungen (P_{\max} und $VO_{2\text{Peak}}$) und der Fatigue Scale for Motor and Cognition (FSMC) untersucht. In einer folgenden Interventionsstudie werden die Patienten randomisiert und durchlaufen einen dreimonatigen Block, in dem die eine Gruppe trainiert und die andere nicht (siehe Abb. 2-1). Die Studie erhebt in der TG und WLC über die Erstuntersuchung (t_0) biometrische Daten und leistungsphysiologische Parameter wie die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\text{Peak}}$) und die maximale Leistung (P_{\max}). Ferner wird in der Erstuntersuchung über den FSMC-Fragebogen die Fatigue-Symptomatik erfasst. Das Training wird nach einer ausführlichen sportmedizinischen Erstuntersuchung absolviert. Zum Abschluss des dreimonatigen Blocks werden die sportmedizinischen und neuropsychologischen Untersuchungen in beiden Gruppen wiederholt. Die Folgeuntersuchung (t_1) wird in identischer Weise wie t_0 durchgeführt. Dabei wird darauf geachtet, dass Untersuchungen möglichst zur gleichen Tageszeit und am gleichen Wochentag wie bei t_0 stattfinden.

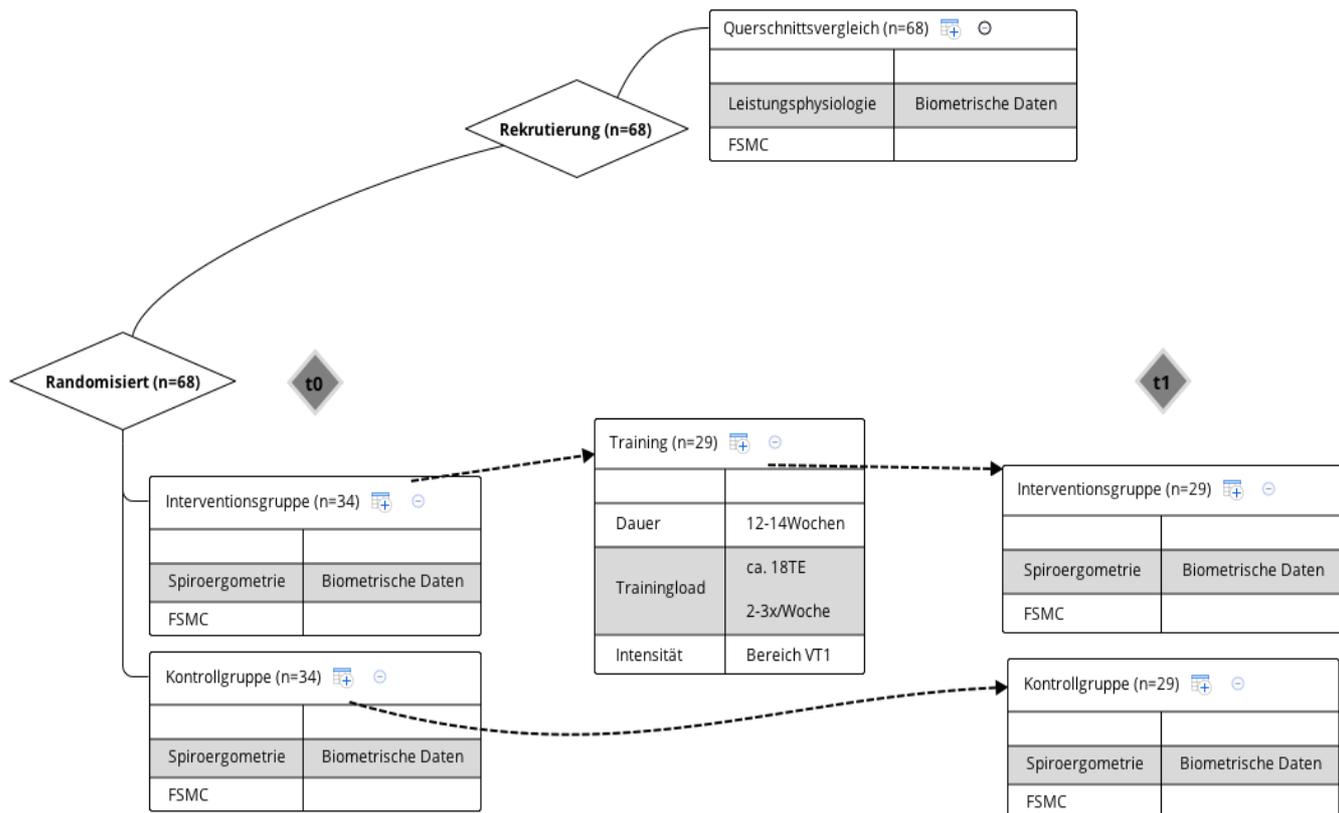


Abbildung 2-1 Generelles Studiendesign: Querschnittsvergleich und Interventionsstudie

2.1.1. Einschlusskriterien und Rekrutierung

Zur Patientenrekrutierung wurden Patienten, die gemäß den aktuellen McDonald-Kriterien eine schubförmig-remittierende MS aufweisen, in die Studie eingeschlossen (McDonald et al., 2001; Polman et al., 2011). Hierfür wurden Patienten über die Datenbank der MS-Tagesklinik des Universitätsklinikums Eppendorf nach den Einschlusskriterien ausgewählt und kontaktiert (N=7 500). Ferner erfolgte die Teilnahme und Auswahl von geeigneten Patienten über niedergelassene Neurologen und ausgelegte Flyer in neurologischen Praxen. Geeignete, interessierte Patienten wurden zunächst telefonisch informiert und anschließend gegebenenfalls in die Studie aufgenommen. Als Einschlusskriterien wurde festgelegt, dass die Patienten eine Krankheitsdauer von <10 Jahren aufweisen und dass sich die MS in der Remissionsphase befindet. Es wurde ein EDSS-Wert von $\leq 3,5$ als Voraussetzung festgelegt. Medikamentös sollten die Probanden entweder länger als drei Monate in einer stabilen Immuntherapie behandelt werden oder ohne eine medikamentöse Langzeittherapie eingestellt sein.

Es wurden 68 Probanden ausgewählt und jeweils 34 in eine Trainings- oder Kontrollgruppe randomisiert (siehe Abb. 2-2). In der Trainings- und Kontrollgruppe kam es in der laufenden Studie jeweils zu 5 Drop-outs, sodass 29 Probanden sowohl in der Kontroll- als auch in der Trainingsgruppe an der Folgeuntersuchung nach drei Monaten teilnahmen.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten werden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie nicht in der Lage sind, ein dreimonatiges aerobes Ausdauertraining durchzuführen, und/oder eine diagnostizierte kognitive oder psychopathologische Erkrankung aufweisen. Des Weiteren werden Patienten nicht Teil der Studie, die weniger als 18 Trainingseinheiten in drei Monaten absolviert, die das Training für mehr als zwei Wochen unterbrochen oder an mehr als zwei Wochen jeweils nur eine oder weniger als eine Trainingseinheit (TE) durchlaufen haben. Aus Sicherheitsgründen werden zudem Patienten, die über eintägig andauernde gesundheitliche Probleme oder Schmerzen nach der Spiroergometrie berichten, in der Studie nicht berücksichtigt. Es wird darauf geachtet, dass die Probanden während der Spiroergometrie nicht sprechen und diese mit einer Trittfrequenz von $> 70/\text{min}$ absolvieren. Weitere Abbruchkriterien sind retroperitoneale Schmerzen wie eine Angina-Pectoris-Symptomatik oder vergleichbare Symptome und Schmerzen. Aus Sicherheitsgründen wurde ferner als Abbruchkriterium ein systolischer Blutdruck $\geq 220 \text{ mm/Hg}$, diastolisch $\geq 110 \text{ mm/Hg}$ definiert.

Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die kurz vor oder zu dem Zeitpunkt der Intervention psychotrope oder immunmodulierende wie Zytostatika und/oder monoklonale Antikörper einnahmen. Zum Ausschluss führte ebenso das Tragen von Implantaten oder Körpermodifikationen wie Piercings oder Tattoos sowie dentale Implantate oder Ähnliches, da die Patienten auch mithilfe von MRT untersucht wurden. Die Patienten mussten zeitlich und organisatorisch in der Lage sein, zwei- bis dreimal pro Woche im Studienzentrum am UKE zu trainieren und in der Testwoche vier Termine dort wahrzunehmen.

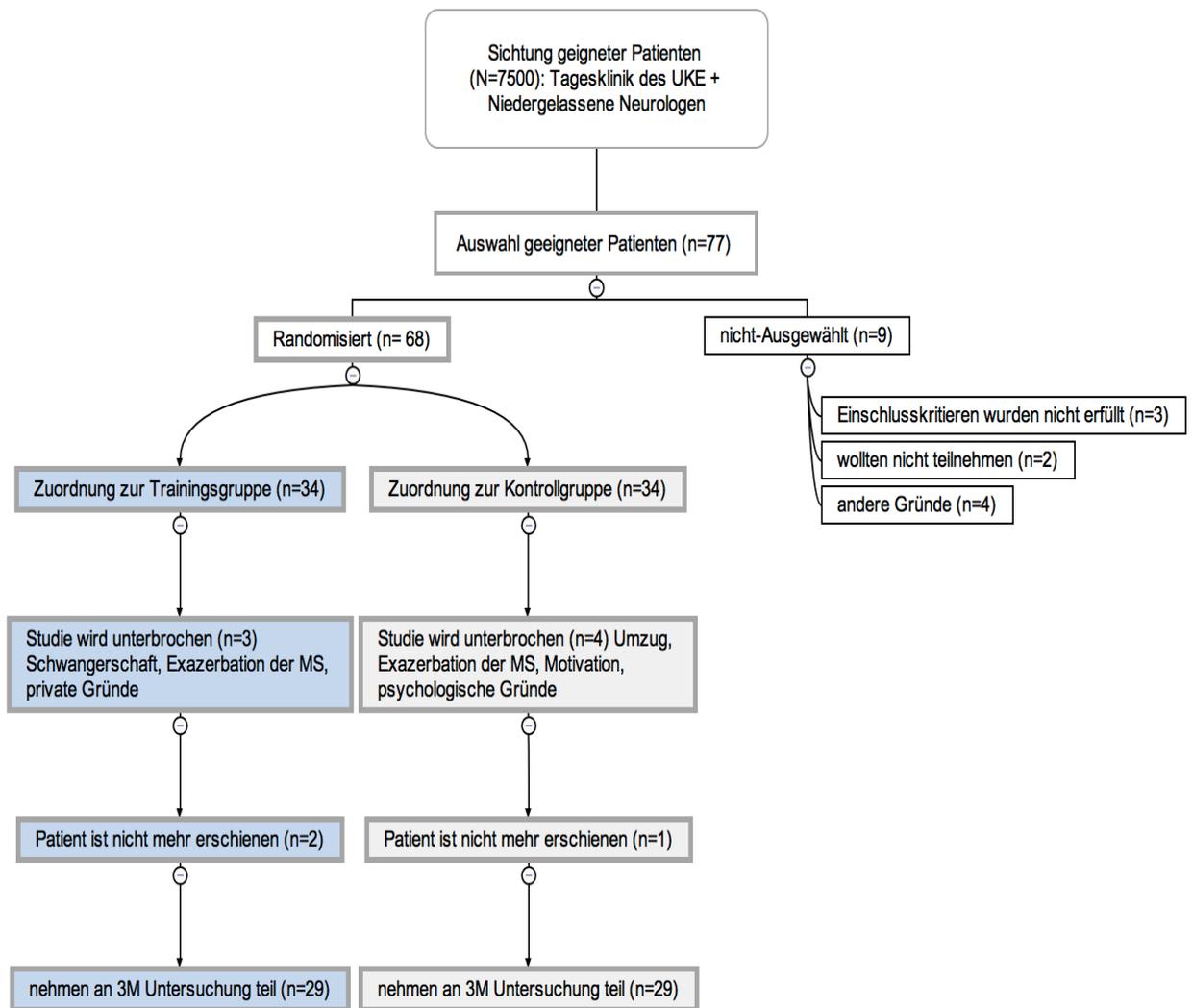


Abbildung 2-2 Drop-out-Chart im Beobachtungszeitraum

Das Ethik-Komitee der Ärztekammer Hamburg genehmigte die Studie (Registrierungs-Nummer: PV4356). Außerdem wurde die Studie bei ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT02005237) registriert. Vor Einschluss in die Studie gaben die Teilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Drei Patienten mussten nach der Rekrutierung aus zeitlichen oder organisatorischen Gründen aus der Studie ausscheiden. In die WLC konnten 34 Probanden aufgenommen werden, die die t0-Untersuchung absolvierten. Davon mussten 4 Probanden aus der Studie im Laufe des Beobachtungszeitraumes ausscheiden, ein Proband ist zudem nicht mehr zu t1 erschienen.

In die TG wurden 34 Probanden eingeschlossen und nahmen an der t0-Untersuchung teil. Davon mussten 3 Probanden das Training abbrechen

oder sind aus organisatorischen oder gesundheitlichen Gründen aus der Studie ausgeschieden, zwei Probanden sind nicht mehr zur t1 erschienen. Insgesamt ergibt sich eine Drop-out-Quote von 14 % der Patienten in der TG und WLC. Es war auffällig, dass es einigen Probanden schwierig erschien, die sportmedizinischen Untersuchungen und/oder das Training nach Kriterien der Studie durchzuführen. Dabei sind vor allem Patienten mit einer geringen relativen VO_{2Peak} aus der Studie ausgestiegen (siehe Kapitel 4.0).

2.2. Sportmedizinische Untersuchungen

2.2.1. Biometrische Daten

In der Studie wurden zu t0 und t1 allgemeine biometrische Parameter wie Größe, Gewicht und Alter erfasst. Daneben wurden Messungen des Bauchumfangs und der Körperzusammensetzung über eine Achtpunkt-BIA jedes Patienten zu t0 und t1 durchgeführt.

2.2.2. Spiroergometrie

Um die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit und die maximale Leistung zu erfassen, wurden die Patienten einer sportmedizinischen Untersuchung unterzogen. Hierzu wurde eingangs eine Ruhe-Elektrokardiographie (EKG) geschrieben und durch einen Facharzt ausgewertet, um die Sporttauglichkeit der Probanden zu gewährleisten. Zudem wurden biometrische Werte erfasst und eine Spiroergometrie auf dem Fahrradergometer, Ergofit ® 3000 der Firma Ergo-Fit® Deutschland, durchgeführt. Die Spiroergometrie dient dazu, ventilatorische Schwellen und Laktatwerte zu ermitteln, die der Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit und kardiorespiratorischen Leistung der Probanden dienen. Es wurden über qualitative und quantitative Messung der Atemgase die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2Peak}), das maximale Atemvolumen (VE_{max}) und der respiratorische Quotient (RQ) erhoben. Die Atemgasanalyse erfolgte mit dem Cortex Metalyzer 3b® (Cortex Biophysik GmbH, Deutschland) über eine Breath-by-Breath-Analyse, die Auswertung über das Programm MetaSoft® der gleichnamigen Firma. Die Probanden absolvierten ein sogenanntes Rampenprotokoll, bei dem nach einer dreiminütigen Erwärmungsphase (eine Minute keine Belastung, zwei

Minuten bei 10 Watt) die Belastung kontinuierlich (10 Watt/min) ansteigt, die Eingangsbelastung liegt bei 10 Watt.

Die Leistung im Rampenprotokoll wird fortgesetzt, bis die Probanden die Leistung nicht mehr aufrechterhalten können oder eines der Abbruchkriterien eintritt (siehe 2.1.1). Die Patienten werden dabei alle zwei bis drei Minuten aufgefordert, ihr subjektives Belastungsempfinden anhand der validierten BORG₂₀-SKALA anzugeben. Die BORG₂₀-Skala ist ein Instrument zur Erfassung des subjektiven Belastungsempfindens und reicht von 6= keine Belastung bis 20= maximal vorstellbare Belastung (Löllgen, 2004). Über respiratorische und metabolische Parameter wird abschließend in der Spiroergometrie die Leistungsfähigkeit des Patienten analysiert und – wenn möglich – ventilatorische Schwellen VT1 und VT2 bestimmt. Die Ermittlung der VT1 erfolgte über eine dynamische Analyse der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe von einem mit der Studie vertrauten Sportwissenschaftler nach der V-Slope-Methode von Wassermann (siehe 1.3.2). Konnte die V-Slope-Methode nicht angewendet werden, wurde VT1 nach folgendem Prozedere bestimmt: Kam es zu einem signifikanten Anstieg der Kohlendioxidabgabe (V_{CO_2}) bei gleichbleibender Sauerstoffaufnahme (VO_2), wurde die VT1 in diesem Punkt festgelegt. Die VT2 wurde auch nach der V-Slope-Methode bestimmt. Als Alternative galt, die Gesamtventilation (VE) zur O_2 -Aufnahme und CO_2 -Abgabe zu vergleichen. Trat ein signifikanter Anstieg der VE bei gleichbleibender Zunahme der O_2 -Aufnahme und CO_2 -Abgabe ein, wurde die VT2 in diesem Punkt bestimmt. Weiterhin wurden Verbindungslinien und Tangenten der O_2 Aufnahme und CO_2 -Abgabe gebildet, um die VT1 und VT2 genauer zu bestimmen. Einige Probanden konnten in der Studie die VT2 nicht erreichen beziehungsweise es kam zu keiner substantziellen Zunahme der Ventilation, sodass die VT2 nicht hinreichend festgelegt werden konnte.

Ein weiterer Parameter, der in der Studie erhoben worden ist, ist die VO_{2Peak} zur Beurteilung der generellen kardiorespiratorischen Fitness. Hierfür wurde ein gleitender Mittelwert von 30 s der maximalen Sauerstoffaufnahme des Probanden gebildet. Ein maximales Sauerstoffaufnahme-Plateau konnte bei keinem der Probanden festgestellt werden. Neben respiratorischen Parametern wurde alle drei Minuten aus dem hyperämischen Kapillarblut des Ohrläppchens der Laktatwert in mmol/l abgenommen und nach der Spiroergometrie über das Biosen-

System der Firma EKF, Deutschland, bestimmt. Anschließend wurde der Vergleich von fixen Laktatschwellen mit kardiorespiratorischen Werten vorgenommen. In der Studie wurden korrespondierende ventilatorische und Leistungswerte zu Laktatwerten von 1,5 mmol/l und 3,5 mmol/l dokumentiert (Pires et al., 2006). Eine Ermittlung der LT1 und LT2 ist indes nicht möglich, da sich ein Rampenprotokoll nicht für die Ermittlung metabolischer Schwellen eignet (Faude et al., 2009). Die Dokumentation der Leistung an Laktatschwellen erfolgte im Wesentlichen, um die metabolische Belastung der Probanden zu dokumentieren und um die Trainingsintensität der Probanden für das Training nach ventilatorischen und metabolischen Schwellen zu bestimmen.

2.2.3. Training

Das Training der Probanden wurde im Ambulanzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Dabei mussten die Patienten für die Trainingseinheiten (TE) zwei- bis dreimal die Woche präsent sein. Die TE werden nach einem vorgegebenen Intervallcharakter auf dem Ergometer durchgeführt und stets von einem Physiotherapeuten, der mit der Studie vertraut ist, überwacht. Jede TE besteht aus drei bis fünf Intervallen, die im Bereich der VT1 absolviert werden sollen, dazwischen werden kurze Rekompensationsphasen im Bereich von 50 % der VO_{2Peak} absolviert. Innerhalb der dreimonatigen Intervention sollten dabei mindestens 18 TE absolviert werden. Die Trainingsbelastung (Trainingload) wird nach der Spiroergometrie über eine spezielle Trainingsmatrix ermittelt, die dafür sorgen soll, dass es zu einer Progression des Trainingloads in der Gesamtheit des dreimonatigen Trainings kommt. Ziel der Trainingsmatrix ist zudem sicherzustellen, dass die Patienten im Bereich der VT1 trainieren, auch bei Leistungsfortschritt oder -rückschritt. Hierfür wurden TE entwickelt, die Trainingsintensität und -dauer modulieren und innerhalb der individuellen Matrix 50 TE mit steigender Schwierigkeit enthalten. Ausschlaggebend für den Anstieg der Trainingsschwierigkeit ist dabei das Belastungsempfinden nach der modifizierten BORG₁₀-Skala der Probanden. Für die TE wurde die BORG₁₀-Skala gewählt (1= keine Belastung, 10= maximale vorstellbare Belastung). Bei dem Training sollte jeder Patient über die BORG₁₀-Skala sein durchschnittliches Belastungsempfinden der TE protokollieren. Der Belastungszielwert lag dabei im Bereich von BORG₁₀ 6 für jede TE. Sollte die BORG₁₀-Skala um

einen Punkt überschritten sein, geht der Proband in der Matrix um einen Platz zurück. Sollte der Proband eine Belastung von BORG₁₀ 8 oder mehr angeben, geht er in der Matrix um zwei Plätze zurück. In umgekehrter Reihenfolge wird dieses Verfahren bei zu geringem Belastungsempfinden angewendet. Die Trainingsmatrix wurde im Februar 2014 nachträglich in die Studie integriert. Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 8 Probanden ohne diese Trainingsmatrix trainiert, deren Belastung im Training aber entsprechend gesteuert wurde.

Die Eingangs-Trainingsintensität richtet sich nach Werten der Spiroergometrie, die von korrespondierenden Leistungen an respiratorischen und metabolischen Schwellen sowie von speziellen subjektiven Ausbelastungswerten (BORG₂₀-Skala) abhängen.

Die gewählten Parameter beziehen sich dabei alle auf Leistungen, die bei spezifischen physiologischen Messpunkten der Spiroergometrie erfasst werden und eine ähnliche Trainingsintensität im Bereich der VT1 beschreiben. Die so entstandene Intervall-Anfangsintensität sollte einem niedrig intensiven Ausdauertraining (ca. Leistung an der VT1, +/- 20 %) entsprechen. Diese Methodik erfolgte, um eine möglichst homogene Anfangsintensität zu beschreiben und Ausreißer durch falsche Messmethodik in einzelnen Systemen zu vermeiden. Die Kombination aus metabolischen und ventilatorischen Schwellen und Werten eignet, da sich respiratorische und metabolische Werte analog verhalten sollten (Tim Meyer, 2003; Westhoff et al., 2013; Yoon, Kravitz, & Robergs, 2007). Ausgewählte Parameter, um die Trainingsintensität zu ermitteln, sind: Leistung bei 60 % der Herzfrequenzreserve, 60 % der P_{max}, 70 % der Leistung bei BORG₂₀ 16, 75 % der Leistung an der LT2, 75 % der Leistung an der VT2, Leistung an der VT1, Leistung bei Laktat 1,5 mmol/l, Leistung bei Borg₂₀ 11, Leistung bei 0,91 Respiratorischer Quotient (RQ). Die genannten Parameter wurden zur Ermittlung der Trainingsintensität anschließend miteinander gemittelt und eine durchschnittliche Leistung in Watt für die erste TE berechnet. Die durchschnittliche Trainingsintensität für alle TE lag dabei im Bereich von ca. 100–130 % der VT1.

2.3. Multiple Sklerose-bezogene Fragebögen

2.3.1. Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Bei der Expanded Disability Status Scale (EDSS) handelt es sich um eine Skala, um Beeinträchtigung von MS-Patienten zu beurteilen. In der Aerconn-Studie wurden die Patienten bis zu einem EDSS-Score von $\leq 3,5$ eingeschlossen. Ein EDSS von 3,5 beschreibt einen MS-Patienten, der voll gehfähig ist, jedoch eine mäßige Behinderung in einem funktionellen System und ein oder zwei funktionelle leichte Behinderungen in weiteren Funktionssystemen oder fünf leichte Behinderungen in verschiedenen Funktionssystemen ohne eine mäßige Behinderung aufweist (Kurtzke, 1983). Über den EDSS wird das Handicap folgender funktioneller Systeme überprüft: Pyramidenbahnen, Cerebellum, Hirnstamm, sensorische Funktionen, Blasen- und Darmfunktion, Sehfunktionen, zerebrale Funktionen und weitere Funktionen.

Klinisch betrachtet ist der EDSS das bekannteste Instrument, um den Schweregrad der Behinderung von MS-Patienten zu beurteilen (Kurtzke, 1983). Der EDSS stellt den am häufigsten genutzten Outcome-Parameter von MS-Patienten in klinischen Studien dar (Meyer-Moock, Feng, Maeurer, Dippel, & Kohlmann, 2014). In einigen Untersuchungen konnte die Validität des EDSS bestätigt werden, indem Korrelationen des EDSS unter anderem mit dem Barthel-Index, der London Handicap Scale und dem Functional Independence Measurement gefunden wurden (Meyer-Moock et al., 2014). Um die Progression der Erkrankung zu beschreiben und die Effektivität therapeutischer Maßnahmen nachzuweisen bzw. als Outcome-Parameter, wird der EDSS kontrovers betrachtet (Twork et al., 2010). Ergebnisse der Studie von Twork et al. aus 2010 belegen, dass der EDSS eine ‚Bimodalität‘ aufweist. Ferner wird kritisiert, dass keine Linearität zwischen den Werteabständen existiert, wodurch ein Vergleich zwischen den EDSS-Stufen nicht möglich ist (Twork et al., 2010). Nach neueren Studien zählt der EDSS daher nicht zu den validen Outcome-Parametern der MS, sondern lediglich als ein Instrument, um die MS Beeinträchtigung zu beschreiben (Twork et al., 2010). Zudem beschränkt sich der EDSS hauptsächlich auf motorische Aspekte der MS, so werden die psychopathologische Begleit-Symptomatik der MS wie Depression oder Fatigue ebenso wenig erfasst wie die MS-bezogene Lebensqualität (Twork et al., 2010; Ziemssen, 2009).

2.3.2. Fatigue-Scale for Motor and Cognitive-Functions (FSMC)

Dieser von Penner et al. in 2009 konstruierte Fragebogen wurde als valides Instrument entwickelt, um festzustellen, in welchem Ausmaß Fatigue bei MS-Patienten vorliegt. Der Fragebogen erlaubt eine Differenzierung zwischen kognitiv oder motorisch geprägter Fatigue von MS-Patienten. Dafür beinhaltet der FSMC zwei Kategorien mit jeweils 10 motorischen und kognitiven Elementen, die anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala bewertet werden (siehe Tab 2-1). Die Beantwortung der Items geschieht durch ein Interviewverfahren. Bei der Auswertung des kognitiven Index (kognitive Subskala) wird bei einem Wert von ≥ 34 Punkten von einer starken, bei Werten zwischen 28 und 34 Punkten von moderater, bei Werten zwischen 22 und 28 Punkten von einer milden und bei Werten unterhalb der 22-Punkte-Marke von keiner Ausprägung der Fatigue gesprochen. Bei der Auswertung des motorischen Index (motorische Subskala) besteht eine starke Fatigue-Ausprägung bei über 32 Punkten, eine moderate bei 27–32 Punkten, eine leichte bei 22 bis 27 Punkten und keine Ausprägung bei < 22 Punkten. Die beiden Summenindizes können anschließend kumuliert und in dem Gesamt-FSMC-Wert zusammengefasst werden (FSMC-Score). Validiert und angewendet wurde der FSMC in verschiedensten Studien (Elbers et al., 2012; Penner et al., 2009; Svenningsson et al., 2012). Der FSMC wies dabei eine hohe interne Konsistenz auf (Cronbach's $\alpha \leq 0,93$) (Penner et al., 2009). Im Vergleich mit anderen Fatigue-Skalen-Instrumenten korreliert der FSMC statistisch signifikant sowohl mit der Modified Fatigue Impact Scale (motorischer FSMC-Wert: $r = -.342$, kognitiver FSMC Wert $r = -.206$) als auch mit der Fatigue Severity Scale (FSS) ($r = -.142$) (Penner et al., 2009). Der FSMC stellt daher ein valides Instrument zur Erfassung der Fatigue-Symptomatik bei MS-Patienten dar. Neben der Fatigue-Symptomatik kann er auch Hinweise auf weitere psychopathologische Beeinträchtigungen der Patienten geben. So konnten Penner et al. (2009) zeigen, dass eine Korrelation zwischen FSMC und Depressions-Skalen existiert (Penner et al., 2009).

Tabelle 2-1 FSMC-Items, nach Penner et al. 2009

FSMC	Items der kognitiven Subskala	Items der motorischen Subskala
	<i>Konzentration</i> <i>Entscheidungsfähigkeit/ exekutive Funktionen</i> <i>Lernen</i> <i>arbeitsbezogene Anforderungen</i> <i>Stress und Konzentration</i> <i>Denkaufgaben unter erschwerten Bedingungen</i> <i>Denken/ Motivation/ Antrieb</i> <i>verbale Kompetenz</i> <i>Aufmerksamkeit/Stamina</i> <i>Merkfähigkeit</i>	<i>Skilfulness</i> <i>Stamina/ resting periods</i> <i>Stress und Physische Kraft</i> <i>soziales Umfeld</i> <i>Muskeln/ Kraft</i> <i>physische Stamina,</i> <i>Antrieb/ Motivation</i> <i>motorische Reduktion/</i> <i>Reaktivität</i> <i>physische Energie unter erschwerten Bedingungen</i>

2.4. Statistische Analyse und Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte mit einer ‚Intention-to-Treat Analyse‘, bei der für fehlende Werte die ‚last observation carried forward‘-Methode angewendet wurde. Ausgewertet wurden die Daten mit dem Statistikprogramm SPSS der Firma IBM, von der zeitabhängig die Versionen 21 bzw. 23 zur Anwendung kamen. Zur Beschreibung der Daten wurden für die stetigen Merkmale der arithmetische Mittelwert \bar{x} , der Median, die Standardabweichung (SD) sowie das Minimum und das Maximum angegeben. Um Zusammenhänge zu berechnen, kamen Korrelationskoeffizienten nach Pearson zum Einsatz. Sollten die Daten keiner Normalverteilung folgen, wurde die Berechnung um Spearman-Korrelationen ergänzt. Zur Berechnung von Mittelwertveränderungen wurde bei Änderungen der Werte im Beobachtungszeitraum eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (RM- ANOVA) durchgeführt. Die Bewertung von Gruppen-Einflussgrößen und Analysen von Zusammenhängen basiert auf Varianz und Kontingenzkalkulationen, die in den betrachteten Zeitabschnitten unter Verwendung des exakten Tests von

Fisher (F-TEST) analysiert wurden. Bei statistisch relevanten Merkmalsausprägungen wurde post-hoc ferner ein t-test zu weiteren Gruppenvergleichen und prä-post-Vergleichen innerhalb der Gruppen durchgeführt. Tests zur Varianzhomogenität wurden nach Levene unternommen. Für die Grafikerstellung wurde SPSS, IBM Version 23, und Xmind, Xmind Ltd. Version 8, gebraucht. Dabei werden vor allem Balkendiagramme mit Fehlerbalken im 95-%-Konfidenzintervall dargestellt. Bei einigen Messwerten kam es zu einer großen Streubreite, sodass zur genaueren Darstellung neben den Balkendiagrammen auch der Median mithilfe von Boxplots veranschaulicht wurde. Alle statistischen Entscheidungen bezüglich Signifikanzniveaus basieren auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 5\%$.

3. Ergebnisse

Für die Darstellung der Ergebnisse wird zunächst querschnittlich auf die mögliche Wechselwirkung des Fatigue-Scores und sportmedizinischer Parameter eingegangen. Hierfür werden die Daten aller Probanden zum Zeitpunkt t0 genutzt. Es erfolgen teilweise tabellarische Darstellungen, um anschließend nochmals im Detail auf die Ergebnisse einzugehen. Im zweiten Abschnitt der Ergebnisse werden die Daten der RCT wieder zunächst als Übersichtstabelle und anschließend im Detail präsentiert.

3.1. Wechselwirkungen zwischen dem Fatigue-Score und sportmedizinischen Parametern

3.1.1. Deskriptive Statistik zum Zeitpunkt t0

Für diese Studie wurden die Daten von 68 Patienten, darunter 46 Frauen und 22 Männer, mit RRMS oder CIS ausgewertet.

Patienten wurden in die Studie mit leichtem bis mittelgradigem MS-Handicap bis EDSS-Score 3.5 eingeschlossen. Der EDSS-Score bewegt sich bei den ausgewerteten Daten zwischen 0 und 4,0, bei einem Mittelwert von 1,69 (SD: $\pm 0,9$). Ein Proband weist zum Beobachtungszeitpunkt t1 einen EDSS-Score von >3.5 auf und wurde für die der Studie folgenden Untersuchungen ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgt jedoch als Intention-to-Treat-Analyse und so wurden auch Patienten mit in die Analyse aufgenommen, die den geforderten Studienkriterien im Laufe der Untersuchung grundsätzlich nicht mehr entsprechen. Das Alter der Patienten reichte von minimal 20 Jahren bis maximal 63 Jahren (Mittelwert: 39 Jahre, Standardabweichung (SD): $\pm 9,5$). Eingeschlossen wurden MS-Patienten mit einer Krankheitsdauer von einem Jahr bis 25 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer beträgt 11,5 Jahre bei einer SD von $\pm 6,9$ Jahren. Im Mittel weisen die Patienten ein Gewicht von 75,7 kg bei einem BMI von durchschnittlich 25,3 auf. Die Werte für den BMI ergeben eine Streuweite von 17,6 minimal bis 44,5 maximal bei einer SD von $\pm 5,7$. Die männlichen Probanden haben im Mittel einen Bauchumfangswert von 92,6 cm (SD: $\pm 12,9$ cm), die weiblichen Probanden einen von 84,1 cm (SD: $\pm 15,2$ cm) (siehe Tab. 3-1).

Tabelle 3-1 Deskriptive Daten aller Probanden (Mittelwert (MD) und Standardabweichung (SD)) zum Zeitpunkt t_0

Parameter	MD	SD	n
Alter	39	± 9,5	68
Geschlecht (m/w)	22/46		68
Jahre nach Erstsymptomatik	11,5	± 6,9	68
EDSS-Score	1,69	± 0,9	68
Gewicht	75,7	± 18,6	68
BMI	25,3	± 18,6	68
Bauchumfang	87,3	± 14,8	68

3.1.2. Leistungsphysiologische Daten

Die VO_{2max} konnte bei keinem der Probanden ermittelt werden, daher wird im Folgenden stets von VO_{2Peak} gesprochen. Die VO_{2Peak} wurde definiert als der maximale 30-s-Sauerstoffwert, ermittelt als gleitender Mittelwert von 30 s maximaler Sauerstoffaufnahme. In dem ersten Rampenprotokoll (Startleistung: 10 W, Steigerung von 10 W/min) erreichten die Probanden eine VO_{2Peak} von durchschnittlich 25,9 ml/min/kg. Dabei liegen 95 % der Probanden im Bereich von 23,5 bis 29,6 ml/min/kg. Ausgehend von den Leistungskriterien des American Colleges for Sports Medicine (ACSM) entsprechen Werte von unter 30 ml/min/kg bei der Altersgruppe der über 30-jährigen Frauen und Männer einem untrainierten Wert mit erhöhter Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen (Kroidl et al., 2014). Ausgehend von den Referenzwerten von Dubowy et al. von 2005 liegt ein Großteil der VO_{2Peak} der Probanden unterhalb der Zehn-Prozent-Perzentile für die gleichaltrige Vergleichspopulation.

Tabelle 3-2 Leistungsphysiologische Daten aller Probanden zum Zeitpunkt t_0

Parameter	MD	SD	n
absolute VO_{2Peak} (ml/min)	1922,59	± 588	68
relative VO_{2Peak} (ml/min/kg)	25,9	$\pm 6,85$	68
VO_{2VT1} (ml/min)	1092,5	± 259	68
absolute P_{max} (W)	149,9	± 40	68
relative P_{max} (W/kg)	2,04	$\pm 0,54$	68
P_{VT1} (W)	72,7	± 21	68
Lak_{max} (mmol/ml)	6,56	$\pm 2,2$	68
BORG (RPE)	19,5	$\pm 1,1$	67

In der Ausbelastung erreichen die Probanden im Mittel einen absoluten P_{max} von 150 W bei einem relativen P_{max} von 2,04 W/kg. Ausgehend von der Soll-Watt-Belastung nach der Study of Health in Pomerania von Gläser et al. (2013) liegen die Frauen in der Studie im Mittel auf der 50 % Perzentile des Watt-Referenzwertes für ihr Alter, Größe und Gewicht, die Frauen in der Studie erreichen also im Mittel die Soll-Wattwerte einer repräsentativen gesunden Vergleichspopulation (Gläser et al., 2013). Dabei ergibt sich eine Streuung der Werte von minimal 64 % zu maximal 176 %. Bei den Männern werden im Durchschnitt 83 % der Watt-Referenzwerte erreicht (SD: ± 13 %). Hier zeigt sich eine Streuung der Daten von 56 % bis 106 % der Soll-Wattwerte.

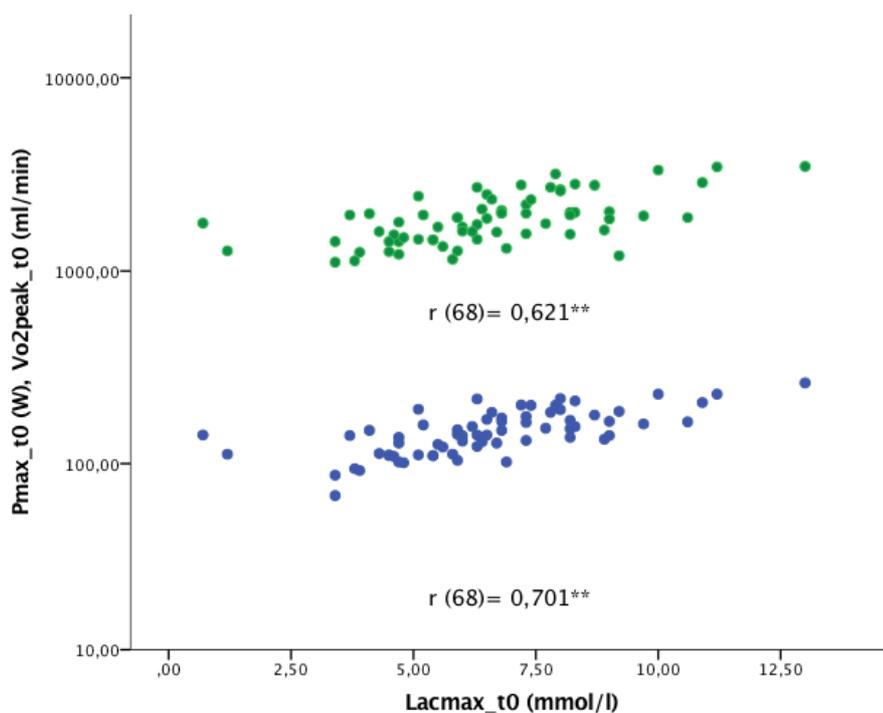
Die Probanden erzielen im Mittel in der Ausbelastung geringe Laktatwerte von 6,6 mmol/l bei einer SD von 2,2 mmol/l. Generell gelten Laktatwerte von > 9 mmol/l als Ausbelastungskriterium für ein Stufenprotokoll in der Leistungsdiagnostik (Westhoff et al., 2013), sodass hier von einer geringeren metabolischen Ausbelastung der Probanden auszugehen ist.

Ein Viertel der Probanden erreicht Laktatwerte von > 9 mmol/l.

Der BORG₂₀-Wert in der Ausbelastung beträgt im Mittel 19,5 SD $\pm 1,1$ und zeigt, dass es bei den meisten Probanden zu einer subjektiven Ausbelastung in der Leistungsdiagnostik gekommen ist (siehe Tab. 3-2).

Zusammenfassend befinden sich die respiratorischen und leistungsphysiologischen Werte der Probanden im Durchschnitt 20–30 %

unterhalb der alters- und geschlechtsbezogenen Vergleichswerte von Gesunden nach Jones, bzw. ein Großteil der Probanden liegt im Bereich der 50% Perzentile der leistungsphysiologische Soll-Werte der gleichaltrigen Vergleichspopulation für P_{max} und VO_{2Peak} nach Gläser et al. von 2013 (Gläser et al., 2013; Kroidl et al., 2014; Peret Farell, Michael Joyner, 2012). Des Weiteren zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den maximalen Laktatwerten und den P_{max} - sowie VO_{2Peak} -Werten der Probanden. Generell zeigen Probanden, die hohe Laktatwerte am Ende der Spiroergometrie aufweisen, auch höhere P_{max} - ($r(68) = 0,701$, $p < 0,01$) und VO_{2Peak} -Werte ($r(68) = 0,621$, $p < 0,01$) (siehe Tab. 3-4 und Abb. 3-1).



Anmerkungen:

** Die Korrelation ist auf dem Niveau $\leq 0,01$ (2-seitig) signifikant.

Abbildung 3-1 Zusammenhang maximaler Laktatwerte mit P_{max} (blau) und VO_{2Peak} (grün) zu Beobachtungszeitpunkt t_0

3.1.3. Ergebnisse des FSMC-Fragebogens

Im Mittel weisen die Patienten einen FSMC-Gesamtscore von 52,5 auf, was ausgehend von den Kriterien von Penner im Mittel einer milden Beeinträchtigung der Patienten durch Fatigue entspricht (Penner et al., 2009). Die Daten des Gesamtscores weisen dabei eine verhältnismäßig große Spannweite von 74 Punkten auf. Patienten sind demnach entweder

verhältnismäßig stark oder gar nicht von Fatigue gehandicapt (siehe Tab 3-3). Auch in den FSMC-Subskalen zeichnet sich dieser Trend ab. So weisen die Mittelwerte in den einzelnen Skalen auf eine milde Beeinträchtigung der Patienten durch Fatigue hin, jedoch zeigt sich auch hier eine Zweigipfligkeit der Daten, wobei der erste Häufigkeits-Peak bei keiner Fatigue und der zweite bei starker Beeinträchtigung durch Fatigue liegt. Besonders auffällig ist diese Zweigipfligkeit bei den Daten des motorischen Subscores, wo 43 % der Probanden nicht von Fatigue betroffen sind und 43 % eine starke Beeinträchtigung in den Ergebnissen aufweisen (siehe Tab 3-3).

Tabelle 3-3 Ergebnisse des FSMC-Fragebogens aller Probanden und Einteilung nach Schweregrad der Fatigue-Symptomatik zu t0

FSMC Gruppen_t0 n=68	FSMC_Gesamt-Score		FSMC_kognitiver-Subscore		FSMC_motorischer-Subscore	
	MD	SD ±	MD	SD ±	MD	SD ±
	52,47	21,68	25,57	10,82	26,90	11,46
Beeinträchtigung*	n	%	n	%	n	%
Keine	29	42,6	30	44,1	29	42,6
mild	3	4,4	8	11,8	5	7,4
moderat	8	11,8	13	19,1	5	7,4
stark	28	41,2	17	25,0	29	42,6
Summe	68	100	68	100	68	100

Anmerkungen: *Die FSMC Cut-Off Werte befinden sich im Anhang (siehe Tab. 6-1)

3.2. Zusammenhang zwischen dem FSMC, EDSS-Score und leistungsphysiologischen Parametern

In dem Studienkollektiv zeigen sich Zusammenhänge zwischen leistungsphysiologischen Parametern und dem EDSS, FSMC-Gesamtscore und Subscores zum Beobachtungszeitpunkt t0. Vor allem maximale Parameter wie die P_{max} und der VO_{2Peak} weisen zu den FSMC-Skalen inverse Korrelationen auf. Die motorische Subskala des FSMC zeigt dabei

eine inverse Korrelation sowohl zu dem VO_{2Peak} als auch zur P_{max} ; zu P_{max} auf einem Signifikanzniveau von unter 1 %.

Werden die Korrelationen von VO_{2Peak} betrachtet, fällt auf, dass ein Zusammenhang zu der motorischen Subskala des FSMC vorhanden ist, sich jedoch kein Zusammenhang zu der kognitiven Subskala ergibt

Tabelle 3-4 Zusammenhang verschiedener physiologischer Parameter mit dem EDSS und den jeweiligen FSMC-Skalen

	EDSS Score	P_{max} (W/kg)	VO_{2Peak} (ml/min)	LaC_{max} (mmol/l)
P_{max} (W/kg)	-0,400**			
VO_{2Peak} (ml/min)	-0,310*	0,907**		
LaC_{max} (mmol/l)	-0,404**	0,701**	0,621**	
FSMC Gesamt	0,435**	-0,310*	-0,276*	-0,278*
FSMC kognitiv	0,333*	-0,254*	-0,231	-0,230
FSMC motorisch	0,499**	0,346**	-0,304*	-0,308*

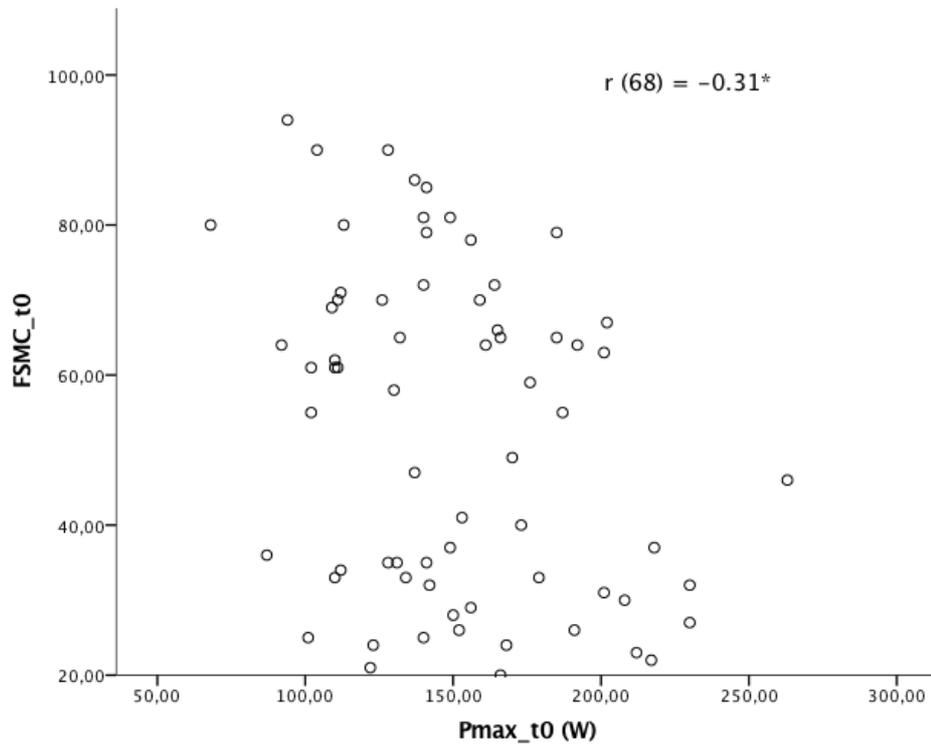
Anmerkungen:

** Die Korrelation ist auf dem Niveau $\leq 0,01$ (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau $\leq 0,05$ (2-seitig) signifikant.

Wird der Zusammenhang zwischen P_{max} und dem FSMC zum Beobachtungszeitpunkt t_0 betrachtet, zeigt sich in der Korrelation nach Pearson ein negativer Zusammenhang ($r(68) = -0.31$, $p < .01$). (siehe Abb. 3-1). Hier ergibt sich ein leicht negativer linearer Zusammenhang zwischen dem FSMC und dem P_{max} . Auch die Werte an der VO_{2Peak} zeigen einen leicht negativen Zusammenhang mit den FSMC-Werten zum Beobachtungszeitpunkt t_0 ($r(68) = -0.276$, $p < .05$ (siehe Abb. 3-2). Es präsentiert sich ebenfalls eine leichte inverse Korrelation zwischen dem FSMC und dem VO_{2Peak} .

Es lässt sich resümieren, dass im Bereich maximaler Parameter wie dem VO_{2Peak} und der P_{max} ein inverser Zusammenhang zum FSMC besteht. Submaximale leistungsphysiologische Parameter wie die P_{VT1} und VO_{2VT1} zeigen dabei keinen statistisch relevanten Zusammenhang zu den FSMC-Werten (siehe Tab. 6-1).



Anmerkung:

* Die Korrelation ist auf dem Niveau $\leq 0,05$ (2-seitig) signifikant.

Abbildung 3-2 Zusammenhang zwischen $FSMC_{sum}$ und P_{max}

Ebenfalls zeigt sich ein Zusammenhang zu dem EDSS Score, Probanden mit hohem EDSS zeigen tendenziell geringere P_{max} , VO_{2Peak} und maximale Laktatwerte in der Ausbelastung (siehe Tabelle 3-4, Abbildung 3-4, sowie Abbildung 6-1 und 6-2 im Anhang). Zudem zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem EDSS und den FSMC Skalen, je stärker die Probanden durch ihre Erkrankung gehandicapt sind, desto verhältnismäßig stärker sind sie auch von Fatigue betroffen. Besonders die motorische Fatigue zeigt einen hoch signifikanten Zusammenhang zu dem EDSS Score.

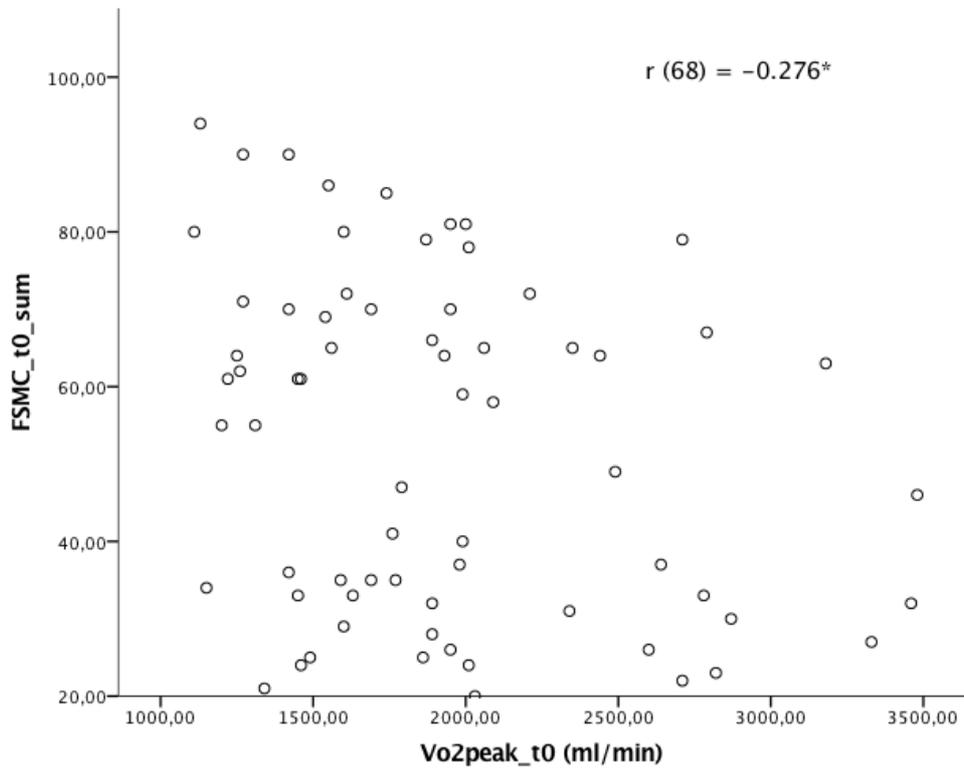
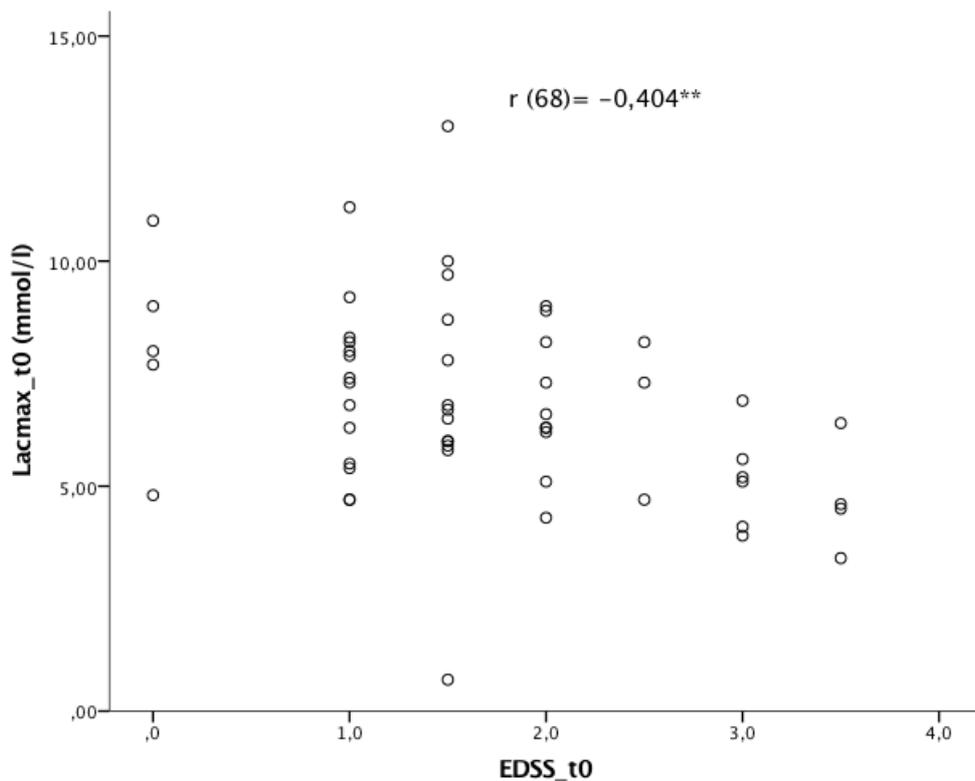


Abbildung 3-3 Zusammenhang $FSMC_sum$ mit dem VO_{2Peak}



Anmerkung:

* Die Korrelation ist auf dem Niveau $\geq 0,05$ (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau $\leq 0,01$ (2-seitig) signifikant.

Abbildung 3-4 inverser Zusammenhang Lac_{max} mit dem EDSS Score zum Zeitpunkt t_0

3.3. Ergebnisse der Interventionsstudie

3.3.1. Deskriptive Statistik der Interventions- und Kontrollgruppe

In die Interventionsgruppe (TG) und Kontrollgruppe (WLC) wurden jeweils 34 Probanden aufgenommen, dabei sind in der TG 21 Frauen und 13 Männer und in der WLC 25 Frauen und 9 Männer. Der Anteil von Frauen beträgt in der TG 61,7 %, in der WLC ist er mit 73,5 % etwas höher, liegt in beiden Gruppen statistisch damit etwas unterhalb der geschlechtsspezifischen Prävalenz von MS mit $\frac{3}{4}$ Frauen und $\frac{1}{4}$ Männern (siehe Kapitel 1.0). Die Krankheitsdauer beträgt im Durchschnitt in der TG 9,9 Jahre bei einer SD von $\pm 5,6$ Jahren und in der Kontrollgruppe 11,4 Jahre bei einer SD von $\pm 11,3$ Jahren. Das Gewicht der Probanden liegt im Mittel in der Interventionsgruppe bei 80,9 kg bei einer Standardabweichung von $\pm 20,2$ kg. Die WLC weist im Mittel ein statistisch relevant geringeres Gewicht, geringere Werte für den Bauchumfang und einen geringeren BMI als die TG zu beiden Beobachtungszeitpunkten auf (siehe Anhang, Tab. A-3). In der WLC liegt das Gewicht im Mittel mit 69 kg niedriger als in der Interventionsgruppe und weist eine SD von $\pm 11,0$ kg auf. Auch der Bauchumfang und der BMI in der WLC zum Zeitpunkt t0 sind im Mittel geringer mit BMI: 23,7 kg/m² (SD: $\pm 3,5$ kg/m²) und Bauchumfang: 81,7 cm (SD: $\pm 9,5$ cm) zu BMI: 26,7 kg/m² (SD: $\pm 6,8$ kg/m²) und Bauchumfang: 91,7 cm (SD: $\pm 17,6$ cm) in der TG (siehe Tab 3-5). Im Vergleich innerhalb der Gruppen, zeigt sich, dass es in der WLC zu einer statistisch signifikanten Veränderung anthropometrischer Daten von Zeitpunkt t0 bis t1 gekommen ist. Gewicht, Bauchumfang und BMI haben statistisch signifikant zugenommen (siehe Tab 3-5). Das Körpergewicht, der BMI und der Bauchumfang haben sich im Beobachtungszeitraum statistisch signifikant in der WLC erhöht (Gewicht: $t(28) = -2.93$ $p = <.01$, BMI: $t(28) = -2.91$ $p = <.01$ Bauchumfang $t(28) = -5.09$ $p = <.01$). Auch in der TG ist eine statistisch signifikante Zunahme des Bauchumfangs von t0 bis t1 ($t(28) = -2.41$ $p = <.05$) zu konstatieren.

Tabelle 3-5 Anthropometrische und krankheitsbezogene Daten der Probanden von TG und WLC zu t0 und t1

	TG				WLC			
	t0	t1	t	P	t0	t1	t	P
Alter	38,15 ± 9,6				39,79 ± 9,58			
EDSS-Score	1,60 ± 0,9	1,52 ± 1,1	0,633	0,532	1,70 ± 1,0	1,86 ± 0,8	-0,813	0,425
Gewicht	80,9 ± 20,2	81,0 ± 20,7	-0,305	0,763	69,05 ± 11,0	70,01 ± 10,8	-2,932	0,007
BMI	26,69 ± 6,8	26,77 ± 6,8	-0,152	0,880	23,7 ± 3,5	24,05 ± 3,4	-2,914	0,007
Bauchumfang	91,72 ± 17,6	93,27 ± 14,4	-2,41	0,023	81,73 ± 9,5	85,04 ± 9,26	-5,088	<0,001

3.3.2. Leistungsphysiologische Daten in der Trainings- und Kontrollgruppe

Die absolute VO_{2Peak} liegt in der TG im Mittel bei 27,9 ml/min/kg zu t0 und bei 28,9 ml/min/kg zu t1. Beide Werte entsprechen einer niedrigen bis mäßigen Fitnesskategorie, ausgehend von den Kriterien nach Cooper für die Normalbevölkerung für 30- bis 40-jährige Frauen (siehe Kapitel 1.4) Maximal zeigen sich in der relativen VO_{2peak} in der TG Werte von 49,2 ml/min/kg zu t0 und 51,59 ml/min/kg zu t1. Minimal ergibt sich in der TG eine VO_{2Peak} von 13,83 ml/min/kg zum Beobachtungszeitpunkt t0 und 14,24 zu t1. In der WLC sind maximale Werte zu t0 von 33,75 ml/min/kg und von 35,58 ml/min/kg zu t1 festzustellen. Minimal präsentieren sich Werte von 14,17 ml/min/kg zu t0 und 14,77 ml/min/kg zu t1. In der TG liegen 10,5 % der VO_{2Peak} -Werte unterhalb von 20 ml/min/kg und entsprechen Werten von kardiovaskulär erkrankten Patienten, in der

Kontrollgruppe sind es 8,3 % aller VO_{2Peak} -Werte, die unterhalb von 20 ml/min/kg liegen (siehe Kapitel 1.4). Zwischen der TG und WLC unterscheiden sich die Werte für VO_{2Peak} und P_{max} zwischen den Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt t_0 signifikant (VO_{2Peak} : $t(66)=2,843$, $p < 0,01$, P_{max} : $t(66)=-2,226$, $p = 0,03$). Dabei weisen die Probanden in der TG zum Eintritt in die Studie im Durchschnitt eine höhere Leistungsfähigkeit sowohl für P_{max} als auch für die VO_{2Peak} auf. In den anderen physiologischen Parametern ist kein Unterschied zwischen TG und WLC zum Zeitpunkt t_0 zu konstatieren. Bei den leistungsbezogenen Parametern zeigen sich durchschnittlich in der TG und WLC Werte von 2,0–2,3 W/kg, was ausgehend von den Kriterien von Löllgen einer leicht eingeschränkten bis normalen Leistungsfähigkeit der Probanden entspricht (siehe Kapitel 1.4). Die Daten weisen hier eine große Spannweite auf, maximal liegen in der TG und WLC die relativen Leistungswerte bei 3,7–4,0 W/kg (maximale Werte TG= 4,0 W/kg, WLC= 2,8 W/kg). Laut den Kriterien von Löllgen kann somit von einem guten bis hervorragenden Leistungsstand gesprochen werden.

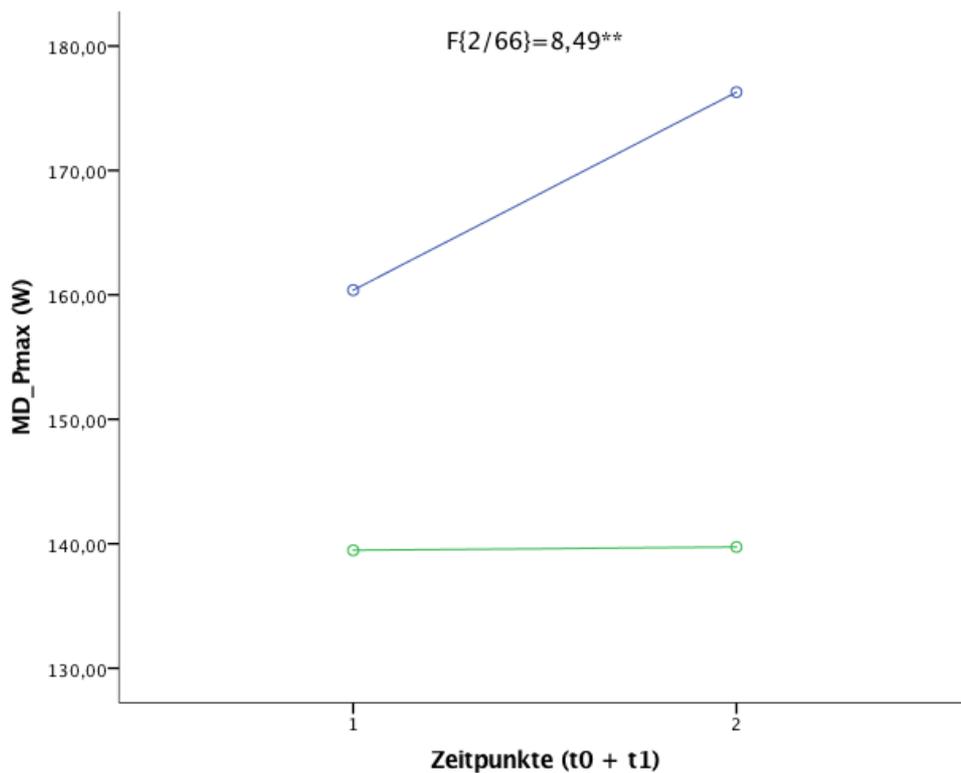
Minimal stellen sich in der TG und WLC Werte um die 1,0 W/kg dar. Ein Proband erreicht in der Ausbelastung nur einen Wert von 0,86 W/kg. Da es im Laufe der Studie zu einer signifikanten Zunahme des Körpergewichts in der WLC und TG gekommen ist (siehe Kapitel 3.2) und diese die relative Leistung der Probanden weiter einschränken würde, wird in den Analysen und Mittelwertvergleichen lediglich die absolute Leistung (absolute P_{max} und absolute P_{VT1}) verwendet und analysiert.

Generell ergeben sich in der Studie sehr geringe Laktatwerte zur Ausbelastung sowohl in der WLC als auch TG (siehe Tab. 3-4). Maximal betragen sie in der TG 12,4 mmol/l, in der WLC 10,6. Minimal stellen sich in der TG Werte von 1,6 mmol/l und 0,7 mmol/l in der WLC zur Ausbelastung dar. Der BORG-Wert bleibt sowohl in der WLC als auch TG zu beiden Untersuchungszeitpunkten bei den meisten Probanden in der Ausbelastung annähernd konstant bei 18–20 Punkten.

Nach der Intervention steigen in der TG der P_{max} , P_{VT1} und VO_{2VT1} . Dabei verbessern sich in der TG vor allem leistungsbezogene Indizes wie der P_{max} und der P_{VT1} (siehe Tab 3-6).

3.3.3. Leistungsphysiologische Veränderungen zwischen den Gruppen im Beobachtungszeitraum

In der Varianz-Analyse wird ein moderater Effekt auf P_{\max} im Beobachtungszeitraum ersichtlich. Es ergibt sich eine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und den P_{\max} -Werten ($F_{\{2/66\}}=8,49$, $p<0,01$, $\eta^2=0.11$). Nach der Intervention nimmt in der TG die P_{\max} im Mittel von 160,4 Watt auf 184,3 Watt zu. In der Abb. XX ist ein deutlicher Anstieg der P_{\max} in der TG im Beobachtungszeitraum abzulesen. Im anschließenden verbundenen post-hoc t-Test bestätigt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der P_{\max} in der TG im Beobachtungszeitraum ($t(33)=-3,375$, $p=0,002$). In der WLC ergibt sich im post-hoc t-Test keine statistisch relevante Veränderung der P_{\max} (siehe auch Abb. 3-5).



Anmerkung:

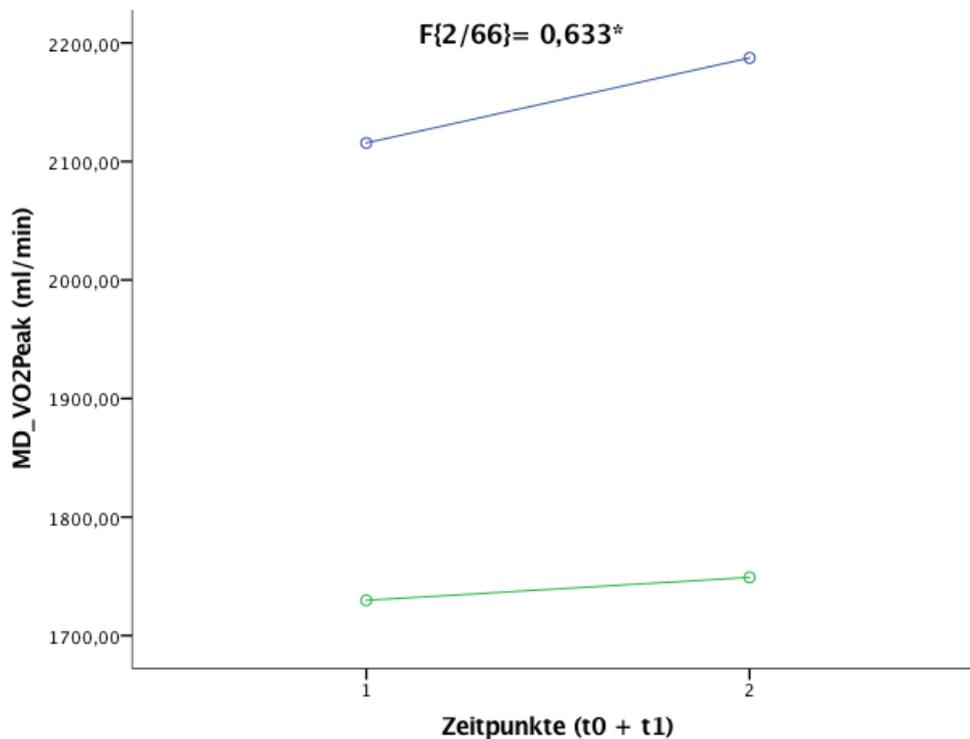
** Die Gruppen unterscheiden sich auf dem Niveau $\leq 0,01$ (2-seitig) signifikant.

Abbildung 3-5 Veränderung der P_{\max} (W) im Beobachtungszeitraum in der TG (blau) und WLC (grün)

Auch beim sub-maximalen P_{VT1} steigen die Werte im Beobachtungszeitraum, in der Varianz-Analyse wird ein Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar ($F_{2/66}=6,335$, $p<0,014$, partial $\eta^2=0.88$). Im abschließend durchgeführt Post-hoc t Test zeigt sich in der TG eine Zunahme der P_{VT1} von 75,0 auf 86,5 Watt im Durchschnitt, ($t(34)= -11,559$, $p= 0,041$, siehe Tab. A-3). In der WLC bleiben die Werte für die P_{VT1} annähernd konstant im Beobachtungszeitraum und es treten keine statistisch relevanten Veränderung auf. Jedoch zeigt sich in der TG zwischen t_0 und t_1 eine Veränderung der VO_{2VT1} . Hier zeigt sich im Post-hoc t-Test ein statistisch relevanter Unterschied in der Trainingsgruppe im Beobachtungszeitraum ($t(34)= -2,159$, $p= 0,038$, siehe Tab. A-3). Der kardiorespiratorische Parameter zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit, die absolute VO_{2Peak} verändert sich hingegen weder im Beobachtungszeitraum noch gibt es einen statistisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen nach der Intervention (siehe Tab. 3-6). Die weiteren erhobenen leistungsphysiologischen Parameter wie der maximale Laktatwert zeigen keinerlei Veränderungen im Beobachtungszeitraum. Hier präsentiert sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen nach dem dreimonatigen Ausdauertraining (siehe Tab 3-6).

Tabelle 3-6 Leistungsphysiologische Parameter zu t0 und t1

	Gruppe	Parameter		Varianzanalyse	
		t0	t1	F	p
Absolute VO ₂ PEAK (W)	TG	2115,58 ± 679	2187,35 ± 752	0,633	0,43
	WLC	1729,71 ± 406	1749,12 ± 454		
Relative VO ₂ PEAK (W/Kg)	TG	27,9 ± 7,5	28,9 ± 8,5	0,68	0,67
	WLC	24,6 ± 5,1	25,9 ± 5,1		
VO ₂ VT1 (ml/min)	TG	1142,35 ± 275	1273,83 ± 411	4,788	0,032*
	WLC	1042,65 ± 206	1017,06 ± 233		
absolute P _{max} (W)	TG	160,39 ± 42	184,34 ± 53	8,438	0,005**
	WLC	139,48 ± 42	139,73 ± 27		
P _{VT1} (W)	TG	74,94 ± 21	86,5 ± 33	6,335	0,014*
	WLC	70,35 ± 21	66,12 ± 16,9		
Lac _{max} (mmol/L)	TG	6,93 ± 2,3	6,60 ± 2,6	0,001	0,972
	WLC	6,19 ± 1,3	5,89 ± 1,8		
BORG (RPE)	TG	19,30 ± 1,3	19,14 ± 1,8	0,372	0,691
	WLC	19,67 ± 0,6	19,36 ± 1,5		



Anmerkung:

* Die Gruppen unterscheiden sich auf dem Niveau $\leq 0,05$ (2-seitig) signifikant.

Abbildung 3-6 Unterschied in der VO_{2Peak} im Beobachtungszeitraum in der TG (blau) und WLC (grün)

3.3.4. Veränderung der FSMC-Skalen in der TG und WLC im Beobachtungszeitraum

Die Probanden der TG weisen im Mittel einen FSMC-Summenscore von 51,53 zu Zeitpunkt t0 und 50,67 zu Zeitpunkt t1 auf. Dabei zeigt sich sowohl in der TG als auch in der WLC keine Normalverteilung der Werte zu beiden Zeitpunkten, Patienten sind zumeist entweder stark oder gar nicht durch die Fatigue-Symptomatik beeinträchtigt. Dieser Zusammenhang zeigt sich ebenfalls, betrachtet man die Verteilung der Teilnehmer von TG und WLC hinsichtlich der Fatigue-Kategorien (siehe Abb. 3-7 und Abb. 3-8). In der TG geben 47 % der Probanden zum Zeitpunkt t0 keine Beeinträchtigung durch Fatigue an, 41 % eine starke Beeinträchtigung. Im Vergleich sprechen in der WLC zu Zeitpunkt t0 38 % von keiner Beeinträchtigung und 41 % von einer starken. Zum Zeitpunkt t0 gibt es keinen signifikanten Unterschied der FSMC-Skalen zwischen der TG und WLC. Ebenso zeigt sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen

den FSMC Gruppen der TG und WLC (Chi-Quadrat= 1,144, p= 0,76). Im Beobachtungszeitraum findet keine statistisch relevante Zu- oder Abnahme der FSMC-Skalen statt. Sowohl die Summenskala als auch die Unterskalen zeigen konstante Werte.

Dabei ist auch zum Beobachtungszeitpunkt t1 die Zweigipfligkeit der Werte zu erkennen, sodass davon auszugehen ist, dass es sowohl bei den Probanden mit geringen Beeinträchtigungen als auch bei denjenigen mit starker Beeinträchtigung zu keinen Verschiebungen oder Veränderung des FSMC-Wertes gekommen ist (siehe Tab 3-6).

Ebenfalls zeigt sich zu t1 kein statistisch relevanter Unterschied zwischen TG und WLC zwischen den FSMC Gruppen (Chi-Quadrat= 1,427, p= 0,69). Betrachtet man zusammenfassend die Verteilungen der FSMC Gruppen im Beobachtungszeitraum zeigt sich keine statistisch signifikante Veränderung zwischen TG und WLC (Chi Quadrat Grenzwert= 7,815 für p= 0,05).

Tabelle 3-7 FSMC-Skalen zu t0 und t1 in der TG und WLC

		FSMC Skalen				Varianzanalyse	
		TG		WLC			
		t0	t1	t0	t1	F	p
FSMC_ sum	MD	51,53	50,67	53,41	48,81	0,703	0,405
	SD	± 22	± 22	± 22	± 21		
	n	34	27	34	31		
FSMC_ moto	MD	26,09	25,11	27,71	25,39	1,488	0,696
	SD	± 11	± 11	± 12	± 11		
	n	34	28	34	31		
FSMC_ cog	MD	25,4	25,00	25,71	23,42	1,541	0,219
	SD	± 11	± 11	± 11	± 11		
	n	34	28	34	31		

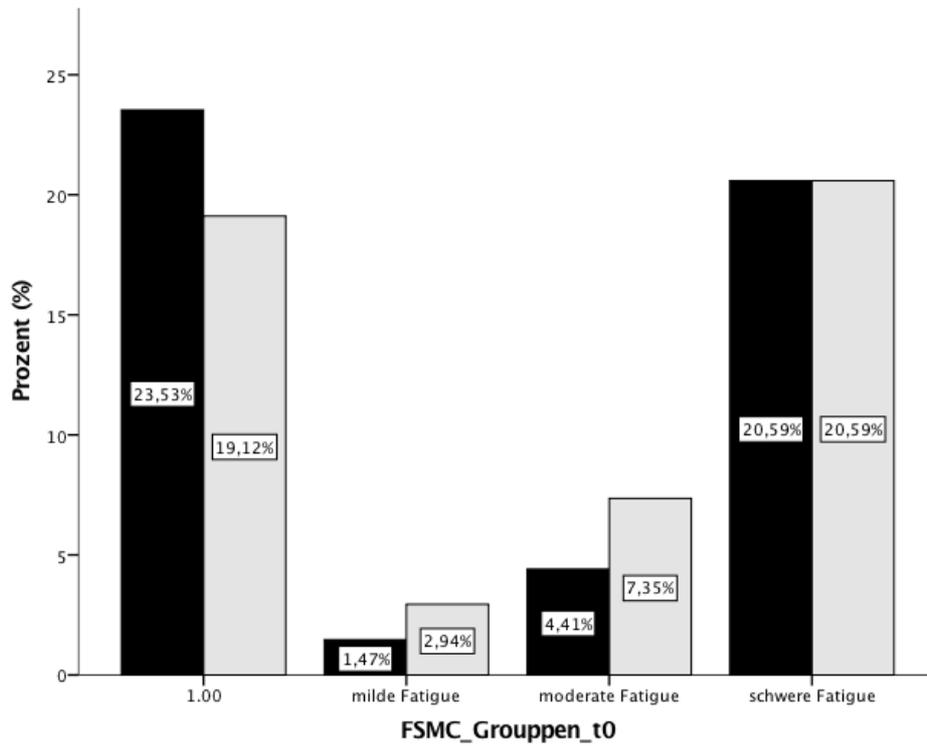


Abbildung 3-7 FSMC Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt t0 in TG (schwarz) und WLC (grau)

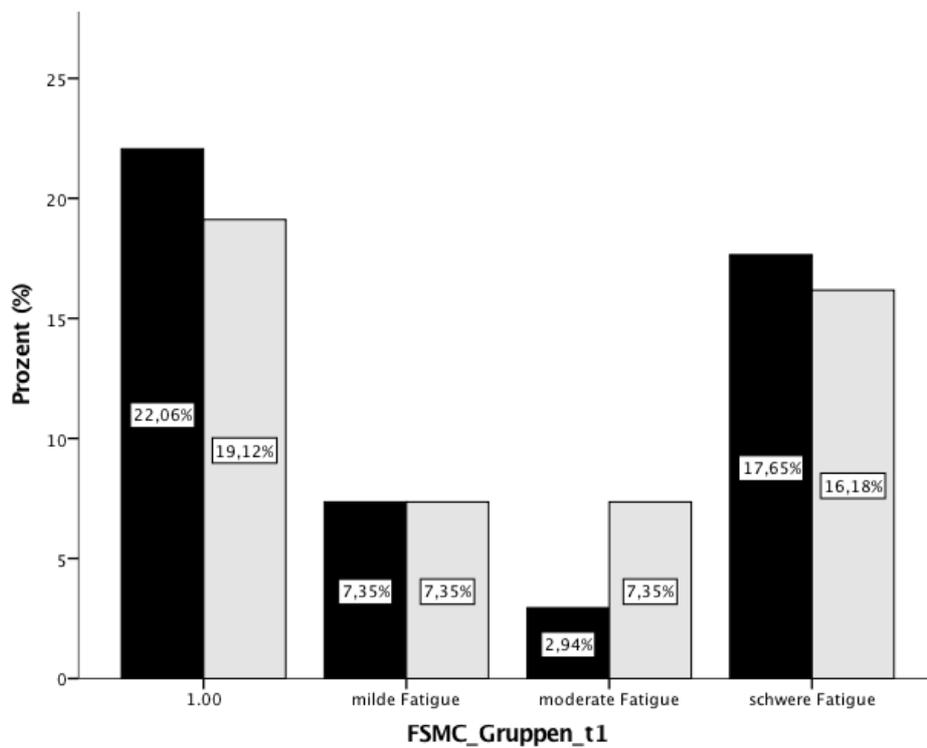


Abbildung 3-8 FSMC Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt t1 in TG (schwarz) und WLC (weiß)

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie zeigt sich ein Zusammenhang zwischen gängigen Parametern zur Beschreibung der sportlichen Leistungsfähigkeit und dem FSMC Score. Es zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen der P_{\max} , $VO_{2\text{Peak}}$, LaC_{\max} und der motorischen und Gesamt-Fatigue. Ebenfalls zeigt sich ein inverser Zusammenhang dieser leistungsphysiologischen Parameter und dem EDSS Score. Sportlich leistungsfähigere Probanden weisen dabei tendenziell geringere FSMC und EDSS Werte auf.

In der Interventionsstudie zeigt sich jedoch kein Effekt von Ausdauertraining auf den FSMC-Score von MS-Patienten. Sowohl in der TG als auch in der WLC kam es zu keiner bedeutsamen Veränderung einer FSMC-Skala im Beobachtungszeitraum. In der Interventionsstudie kommt es nur zu einer geringfügigen Veränderung der sportmedizinischen Parameter, P_{\max} ist der einzige Parameter, bei dem es im Beobachtungszeitraum zu einer signifikanten Zunahme gekommen ist. Auffällig in der Studie ist, dass vielen Patienten sehr geringe kardiorespiratorische Werte von teilweise < 20 ml/min/kg aufweisen, die für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und eine generell erhöhte Mortalitätsrate sprechen (Harber et al., 2017; Lee et al., 2010).

In der Diskussion wird zunächst der Zusammenhang zwischen gängigen sportmedizinischen Parametern und dem EDSS und Fatigue Score beleuchtet, anschließend werden die Ergebnisse der Interventionsstudie diskutiert, bevor abschließend die Bedeutung der Arbeit und die Bedeutung von körperlicher Aktivität für die Fatigue von MS Patienten dargestellt wird. Generell gibt es bisher noch keine Studie die einen Zusammenhang zwischen den gängigen sportmedizinischen Parametern $VO_{2\text{Peak}}$ und P_{\max} mit dem MS-Fatigue-Score und Handicap-Score von Fragebögen vergleicht. Weiterhin mangelt es an qualitativ hochwertigen RCTs, die in einer statistisch relevanten Stichprobe darlegen, ob Ausdauertraining einen Effekt auf die Fatigue von MS-Patienten hat.

Einzelne Studien konnten belegen, dass physische Aktivität die Fatigue bei MS verbessern kann. Allerdings ließ sich bisher kein klarer Einfluss von Ausdauertraining auf die Progression bzw. Reduktion der Fatigue von MS-

Patienten in Interventionsstudien erarbeiten (Andreasen et al., 2011; Heine et al., 2012; Kerling et al., 2015).

Weitergehend zeigten sich in Metaanalysen mit qualitativ hochwertigen RCTs viele positive Ansätze, die Sport auf die Fatigue von MS-Patienten haben kann. Dennoch wurde stets nur ein schwacher Zusammenhang zwischen Ausdauertraining und Abnahme der Fatigue-Symptomatik in der Interventionsgruppe nachgewiesen (Andreasen et al., 2011; Heine et al., 2015). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es wenige Studien, die statistisch signifikante Ergebnisse in der Abnahme der Fatigue-Symptomatik durch Sport und Bewegung im Beobachtungszeitraum in der Interventionsgruppe publizieren (Heine et al., 2015). In dem Kontext kritisieren viele Autoren das Fehlen qualitativ hochwertiger RCTs und eine unzureichende Randomisierung der Probanden in den Studien, die einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Ausdauertraining zeigen. Daher fehlt bislang eine klare Therapieempfehlung von Sport für die Fatigue von MS-Patienten. Dadurch konnten Sport und Bewegung noch nicht in die Leitlinien zur Behandlung der MS-Begleitsymptomatik aufgenommen werden. In dieser Studie sollte daher überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen klassischen sportmedizinischen Parametern wie der VO_{2Peak} und dem FSMC-Score besteht. Ferner galt es zu prüfen, ob sich ein Effekt eines dreimonatiges Ausdauertrainings auf den FSMC-Score feststellen lässt.

4.1. Sportmedizinische Parameter und die Fatigue-Symptomatik

4.1.1. Kardiorespiratorische und generelle Leistungsfähigkeit der Probanden

Bei der Betrachtung der leistungsphysiologischen Indizes fällt auf, dass generell ein geringes leistungsphysiologisches Niveau in dieser Studie erreicht wird. Die VO_{2Peak} stellt in der Sportwissenschaft einen Parameter zur Festlegung der Leistungsfähigkeit von Spitzen- und Freizeitsportlern und in medizinischen Studien einen Parameter zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikoprofils dar (Kavanagh et al., 2002; Sutton, 1992; Westhoff et al., 2013). Bei lungengesunden Patienten kann über die VO_{2Peak} eine Aussage über die kardiorespiratorische Fitness getroffen werden, zumal sie einer der am besten untersuchten Parameter sowohl bei Athleten als auch bei kritisch kranken Patienten ist (Dhoble, Lahr, Allison,

Kopecky 2014). In vielen Studien konnte diesbezüglich herausgearbeitet werden: Je höher die VO_{2Peak} ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass kardiovaskuläre Ereignisse auftreten (Dhoble, 2014).

Bei prämorbidem Patienten hilft die VO_{2Peak} teilweise, das Mortalitätsrisiko zu bestimmen. Beispielsweise ist bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten die VO_{2Peak} einer der Faktoren mit hoher Korrelation zum 5-Jahres-Überleben von Patienten (Lee et al., 2010).

In der Studie erreichen die Probanden im arithmetischen Mittel aller Teilnehmer zum Beobachtungszeitpunkt t_0 eine relative VO_{2Peak} von 25,9 ml/min/kg. Diese Werte liegen generell auf einem sehr geringen Niveau verglichen mit einer gleichaltrigen Population und bewegen sich auf dem Niveau kardiovaskulär beeinträchtigter Patienten (Kavanagh et al., 2002). 6 Patienten weisen dabei sogar einen Wert von unter 20 ml/min/kg auf und liegen damit in einem Leistungsbereich, der Patienten mit kardialen Ereignis wie Myokardinfarkt oder ischämischer Herzkrankheit entspricht (Brawner, Keteyian, & Ehrman, 2002).

Es ist generell eine geringe kardiorespiratorische Leistung der Patienten festzustellen. Viele Teilnehmer der Studie erreichen nicht die VT₂, was dafür spricht, dass einige Probanden die Belastung vorzeitig abbrechen oder es aufgrund physiologischer Faktoren nicht zum Erreichen der VT₂ kommt. In diesem Zusammenhang sollten die generell geringen leistungsphysiologischen Parameter jedoch vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass viele Probanden nicht die Ausbelastungskriterien für Spiroergometrien erreichen. Daher wäre hier zu hinterfragen, ob es bei der Spiroergometrie wirklich zu einer Ausbelastung der Probanden kommt. Hier ist jedoch zu beachten, dass auch kardiorespiratorische sub-maximale Indizes wie die VO_{2VT1} stark vermindert sind.

Die VO_{2Peak} -Werte vieler Probanden der Studie bewegen sich größtenteils auf einem Niveau, das in vielen Studien als ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen im Laufe des Lebens eingestuft wurde (Harber et al., 2017; Lee et al., 2010). Zum einen scheinen MS-Patienten generell ein sehr geringes kardiorespiratorisches Leistungsniveau aufzuweisen, zudem zeigt sich ein Zusammenhang zwischen MS-Handicap und geringem VO_{2Peak} . In der vorliegenden Studie zeigen der P_{max} , die VO_{2Peak} und auch der Lak_{max} einen inversen Zusammenhang zu dem EDSS Score (siehe Abb. 3-4, Abb. 6-1 und Abb. 6-2). Generell scheinen stärker gehandicapte Probanden ein geringeres

leistungsphysiologischen Niveau aufzuweisen als gering gehandicapt. Die Verknüpfung zwischen dem EDSS-Score und verminderten leistungsphysiologischen Parametern wurde auch in der Literatur von vielen Studien belegt (Heine et al., 2015; Maier, 2015; Petajan et al., 1996). Daher ist davon auszugehen, dass es in dem der Studie vorliegenden Patientenkollektiv mit zunehmendem EDSS zu einer weiteren Verminderung der VO_{2Peak} kommt, was vermutlich mit weiterer Morbidität der Patienten einhergehen würde (Blair, 2014). Da Patienten mit einem relativ geringen MS-Handicap für die vorliegende Studie ausgewählt worden sind, sind die geringen VO_{2Peak} -Werte besonders bedenklich. Darüber hinaus ist auch das durchschnittliche Alter der Probanden zu beachten. Die Probanden der Studie sind mit durchschnittlich 39 ± 9 Lebensjahren noch relativ jung. Ihre VO_{2Peak} -Werte liegen jedoch durchschnittlich 22 % für die männlichen Probanden und 29 % für die weiblichen Probanden unterhalb derjenigen der gleichaltrigen Gesunden nach Jones (Farrell, Joyner, & Caiozzo, 2012; Kroidl et al., 2014). Da VO_{2Peak} -Werte tendenziell im Laufe des Lebens weiter abfallen, vergrößert sich das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten im Laufe des Lebens weiter, überproportional im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden. Sollten daher die VO_{2Peak} -Werte bei den Patienten mit Werten um die 20 ml/min/kg weiter sinken, wäre das Risiko, dass kardiovaskuläre Begleiterkrankungen einsetzen, hier deutlich erhöht (Harber et al., 2017). Es stellt sich die Frage, warum die respiratorische Leistung der MS-Patienten so stark vermindert ist, da sowohl kardial als auch respiratorisch per se keine Pathologie vorliegt. Teilweise zeigen Studien eine geringere sportliche Leistungsfähigkeit der Patienten aufgrund der MS-Symptome, des inaktiven Lebensstils vieler Patienten und der psychopathologischen Begleitsymptome (Heine et al., 2015; Motl, 2014). Zudem weisen einige Studien auf eine verstärkte pro-inflammatorische Cytokin-Aktivität bei MS-Patienten mit Fatigue wie TNF-alpha und IL-6 (Chalah & Ayache, 2018) hin, die wiederum die sportliche Leistungsfähigkeit beeinflussen könnte (Gleeson, McFarlin, & Flynn, 2006). Es gibt jedoch bisher noch keine klar determinierten physiologischen Faktoren, die die Leistungsfähigkeit von MS-Patienten kausal im Vergleich zu Gesunden verringert. Werden ferner die P_{max} , die maximale Leistung am Ende der Spiroergometrie, betrachtet, fällt auf, dass es hier zu keiner oder nur zu einer sehr geringen Einschränkung von MS-Patienten kommt bzw. die

relative P_{\max} der Probanden im Durchschnitt im Bereich der gleichaltrigen Normalpopulation liegt. Besonders die weiblichen Probanden erreichen großteils Werte, die in der 50-%-Perzentile ihrer Altersklasse liegen (Kroidl et al., 2014). Eventuell tritt demnach doch eine Ausbelastung der Probanden in der Spiroergometrie auf, da die Leistung der von Gesunden, Gleichaltrigen entspricht. In dem Kontext sollte thematisiert werden, ob die Wahl des Rampenprotokolls die respiratorische Leistung der Probanden unterschätzt (siehe 4-3) oder ob es generell bei MS-Patienten zu einer geringeren kardiorespiratorischen Ausbelastung im Vergleich zu Gesunden kommt.

Metabolisch weisen die Probanden der Studie Laktatwerte am Ende der Spiroergometrie mit durchschnittlich 6,6 mmol/l auf. Im Stufen- und Rampenprotokoll werden gewöhnlich Laktatwerte von ≥ 9 mmol/l für ausdauertrainierte Sportler und ≥ 11 mmol/l für Untrainierte erreicht (Westhoff et al., 2013). Geringe Laktatwerte in der Ausbelastung sprechen für eine verminderte Kontraktion der Muskulatur oder eine verringerte metabolische Kapazität der Muskulatur, bsp. verminderte intramuskuläre Glykogen-Speicher (Goodwin, Harris, Gladden 2007). Hier zeigt sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen geringem P_{\max} , $VO_{2\text{Peak}}$ -Werten und Laktatwerten (siehe Kapitel 3-1). Je mehr Laktat die Probanden in der Spiroergometrie erreichen, desto tendenziell höher ist auch ihre Leistungsfähigkeit (siehe Kapitel 3-1). Dieser Zusammenhang konnte durch eine Studie von Schlüter et al. von 2017 ebenfalls gezeigt werden (Schlüter et al., 2017). In einer Folgestudie wäre es daher interessant zu ermitteln, ob der muskuläre Metabolismus von MS-Patienten im Vergleich zu Gesunden verändert ist, bsp. die Glykogenspeicherung vermindert, der Muskelfasertyp verändert und/ oder die motorische Ansteuerung vermindert ist. Dies könnte beispielsweise über eine Muskelbiopsie analysiert werden (Burke, van Loon, & Hawley, 2017) Die motorische Ansteuerung und/ oder die Feedback-Mechanismen der Muskulatur zu vorermüdeten zentralen Strukturen könnten hier ein maßgeblicher Faktor sein, der bei der Verminderung der Leistungsfähigkeit eine Rolle spielt. Dies würde eine geringere kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit und so bedingt eine geringere muskuläre Leistung mit einhergehender geringerer $VO_{2\text{Peak}}$ erklären.

Eine reduzierte muskuläre Leistung würde auch mit einer geringeren Laktatproduktion bei gleichbleibender Laktatoxidation (Laktatverbrauch)

verknüpft sein. Dies würde einen geringeren Laktat-Steady-State und damit eine geringere Laktatkonzentration im arterio-venösen Blut erklären. Laktat ist ein glykolytischer Parameter, der vor allem in der Zellen gebildet und bei Belastungen im Muskel oxidativ zur Energiebereitstellung genutzt wird (Brooks et al., 2005).

In diesem Sinne kann die abnorm gesteigerte Ermüdung im Gehirn peripher die muskuläre Ansteuerung verringern und dadurch die Laktatproduktion in der Zelle vermindern. Dadurch würde der arterielle Laktatwert sinken.

Zusammenfassend können jedoch auch die geringen Laktatwerte in der Ausbelastung bei normaler P_{max} nicht erklären, warum die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit der Probanden in der Studie stark eingeschränkt ist, zumal es subjektiv zu einer Ausbelastung der Patienten kommt. Trotz des geringen Leistungsniveaus geben die meisten Patienten eine maximale subjektive Ausbelastung von 18 ± 2 über BORG₂₀ am Ende der Spiroergometrie an.

Probanden, die nicht die VT2 erreichen, geben durchschnittlich eine 17 der BORG₂₀-Skala am Ende der Spiroergometrie an, sodass ebenfalls von einer subjektiven Ausbelastung gesprochen werden kann.

In diesem Kontext sollte noch einmal die Fatigue bei MS-Patienten als regulatorische Schlüsselfunktion der Leistungserbringung in den Fokus gerückt werden. Der Begriff Fatigue wird generell auch in der Sportwissenschaft gebraucht, um die Regulation der Leistungsfähigkeit zu erklären (siehe Kapitel 2-1).

Fatigue scheint hier besonders bei der Ausbelastung eines Athleten eine Rolle zu spielen. Einige Studien gehen davon aus, dass schon vor Aktivitätsbeginn im Gehirn determiniert wird, wie schnell die Muskulatur kontrahiert und damit resultierend wie viel Leistung erbracht werden kann. Beispielsweise führen heiße Temperaturen bereits vor dem Startschuss eines Marathons zu einer verminderten muskulären Kontraktion (TD Noakes, 2007). Eine von Marcora et al. zu diesem Thema durchgeführte Studie führte zu einer 16 % verminderten ‚time to exhaustion‘ von 16 untrainierten Personen nach einer 90-minütigen kognitiv, ermüdenden Aufgabe (Samuele M. Marcora, Staiano, & Manning, 2009). Ebenso führt bei MS die Fatigue zu einer kognitiven Ermüdung (R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, 2015), dies wiederum könnte die physische Leistungsfähigkeit der Probanden einschränken. Dazu könnte thematisiert werden, ob

Entzündungsprozesse in der Großhirnrinde das funktionelle Leistungsvermögen von MS-Patienten einschränken und eventuell so Prozesse wie Fatigue bedingen.

Neuere Studien gehen davon aus, dass inflammatorische Biomarker wie IL-6 und TNF-alpha teilweise mit der Fatigue von MS-Patienten korrelieren und so Rückschlüsse auf die Fatigue-Aktivität von MS-Patienten erlauben (Chalah & Ayache, 2018). Auch in der Sportwissenschaft werden IL-6 und TNF-alpha als Anpassungsmarker nach sportlicher Intervention als muskuläres Cytokin untersucht (Covarrubias & Horng, 2014). Interessant wäre daher in einer Folgestudie zu ermitteln, ob die sportliche Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten und Fatigue von inflammatorischen Cytokinen beeinflusst werden.

Zusammenfassend scheint es durch eine abnorme zentrale Ermüdung zu einer Inhibition peripherer Prozesse und damit zu einer verminderten metabolischen Leistung der Muskulatur und zu geringerer kardiorespiratorischer Leistung von MS-Patienten zu kommen.

4.1.2. Möglicher Zusammenhang zwischen leistungsphysiologischen Parametern und der Fatigue zum Beobachtungszeitpunkt t0

Fatigue scheint motorische und kognitive Prozesse bei MS-Patienten zu beeinflussen (Penner et al., 2009). Es stellt sich jedoch die Frage, ob Fatigue einen Effekt auf leistungsphysiologische Parameter hat.

In der Literatur wird nicht geklärt, ob zentrale Entzündungsprozesse generell eine Fatigue bedingen und damit zu einer peripheren Ermüdung der Muskulatur führen oder ob mangelnde Leistungsfähigkeit, die auf Einschränkungen der kardiorespiratorischen und muskulometabolischen Prozesse basieren, zu einer zentralen Fatigue führt. Auch in der vorliegenden Studie kann nicht genau geklärt werden, ob Fatigue geringe Leistungswerte bedingt oder ob geringe Leistungswerte zu vermehrter Fatigue bei MS führt. Es ergibt sich jedoch ein reziproker Zusammenhang zwischen den FSMC-Skalen und den meisten leistungsphysiologischen Parametern.

P_{max} korreliert mit allen FSMC-Skalen und zeigt zudem eine Korrelation mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 1 % zum EDSS.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine Wechselwirkung zwischen Fatigue und P_{max} vorhanden ist und Patienten mit geringerer P_{max} tendenziell stärker von Fatigue betroffen sind als solche mit hoher P_{max} .

P_{max} ist ein multifaktorieller Parameter, der indirekt Rückschlüsse auf metabolische Prozesse in der Muskulatur, motorische Ansteuerung und auf die kardiorespiratorische Leistung erlaubt (Westhoff et al., 2013). Es ist also davon auszugehen, dass entweder Fatigue die leistungsphysiologischen peripheren Prozesse beeinflusst oder eine generell verminderte leistungsphysiologische Kapazität der Probanden Fatigue zur Folge hat.

In zahlreichen Studien in der Sportwissenschaft wird der Zusammenhang zwischen kognitiver Ermüdung und verminderten leistungsphysiologischen Parametern dargestellt. Marcora et al. sprechen in diesem Kontext von einer Verstärkung des Belastungsempfindens und damit von einem früheren Abbrechen von (sub-)maximalen Leistungen (Marcora et al., 2009). Marcora et al. führen als Schaltungszentrale für die Verarbeitung aus Belastung und Empfindung der Belastung den präfrontalen Cortex an. Laut Marcora findet eine kontinuierliche Bewertung aus Belastung und Belastbarkeit des Körpers über den präfrontalen Cortex statt, die anschließend über das Belastungsempfinden ausgegeben wird (Marcora et al., 2009). Auch in der vorliegenden Studie erreichen die meisten Teilnehmer in der Ausbelastung eine 18 ± 2 auf der BORG-Skala und belasten sich subjektiv aus. Jedoch stützen viele metabolische und ventilatorische Parameter keine Ausbelastung der Probanden. Daher stellt sich die Frage, ob zentrale Prozesse durch Fatigue beeinträchtigt sind und damit periphere physiologische Prozesse ermüden. In diesem Zusammenhang verwiesen Roelcke et al. schon 1997 auf einen Zusammenhang zwischen einem verminderten Glucose-Metabolismus in frontalen und subcortikalen Strukturen bei Fatigue betroffenen MS-Patienten, also genau in den Strukturen, die laut Marcora et al. als Verschaltungszentrale zwischen Belastung und Empfinden zu werten sind (Bakshi, 2003; Roelcke et al., 1997). Dies wäre eine Theorie, weswegen die P_{max} einen inversen Zusammenhang zur Fatigue der Probanden in der vorliegenden Studie zeigt. In der Studie ergibt sich jedoch kein relevantes Bestimmtheitsmaß zwischen FSMC und P_{max} ($R^2 = .063$), sodass es nicht möglich ist, zu beurteilen, ob die Änderungen in der P_{max} alleinig durch die Fatigue bedingt oder auf andere Faktoren zurückzuführen sind.

In dieser Studie existiert ebenso ein negativer statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem VO_{2Peak} und der FSMC_sum- und FSMC_moto-Skala sowie dem EDSS. Probanden, die eine hohe VO_{2Peak}

aufweisen, sind daher tendenziell weniger von Fatigue betroffen und zeigen ein geringeres MS-Handicap als solche, die geringere VO_{2Peak} -Werte haben. Jedoch ist auch hier kein relevantes Bestimmtheitsmaß festzulegen ($R^2=.068$), sodass angenommen werden muss, dass viele Faktoren die VO_{2Peak} bzw. den FSMC beeinflussen.

Generell fällt auf, dass viele Patienten sich auf einem sehr geringen kardiorespiratorischen Niveau befinden und einige sich scheinbar nicht ausbelasten (siehe Kapitel 3-1). Besonders Probanden, die eine hohe Fatigue aufweisen, erreichen in der Spiroergometrie häufig nur Werte unterhalb von 20 ml/min/kg und haben somit ein großes Risiko, dass kardiopulmonale Folgeerkrankungen auftreten. Da Fatigue hier einen Zusammenhang zu geringen VO_{2Peak} -Werten zeigt, stellt sich die Frage, ob sie generell als Risikofaktor für das Ausbilden weiterer Folgeerkrankungen zu werten ist. Eventuell bedingt die Fatigue aber auch eine zentrale abnorme Ermüdung der Probanden, die zu einem vorzeitigen Abbrechen der Spiroergometrie führt. Dadurch würden die VO_{2Peak} -Werte in der Spiroergometrie ebenso wie die P_{max} -Werte unterschätzt werden. Einige Probanden in der Studie erreichen in diesem Zusammenhang nicht die VT2. Wenige Probanden erfüllen alle generellen Kriterien zur Ausbelastung bei einer Spiroergometrie wie $RQ > 1,1$, maximales Laktat $> 8-10$ mmol/l, maximale Atemfrequenz > 50 /min, Plateaubildung in der Herzfrequenzkurve oder/und Sauerstoffaufnahmekurve (Kroidl et al., 2014). Werden weitere Studien zu Fatigue bei MS und Ausdauertraining betrachtet, zeichnen sich ähnlich geringe physiologische Indizes, vor allem geringe VO_{2Peak} und maximale Laktatwerte, in der Ausbelastung ab (Heine et al., 2015). Jedoch berichten nur wenige Autoren über das Nicht-Erreichen der Ausbelastungskriterien und in wenigen Studien werden metabolische oder ventilatorische Schwellen bei RCTs festgelegt (Heine et al., 2017; Latimer-Cheung et al., 2013; Petajan et al., 1996; Rietberg et al., 2011). Auch in Studien, die sich bei anderen Krankheitsbildern mit Fatigue beschäftigen, wird ein ähnlicher Zusammenhang zwischen geringer Fitness und erhöhter Fatigue beschrieben (Bower, 2015).

Des Weiteren legt der maximale Laktatwert am Ende der Spiroergometrie einen Zusammenhang zu dem EDSS, der FSMC_sum- und der FSMC_moto-Skala nahe. Patienten, die hohe Laktatwerte in der Ausbelastung zeigen, sind tendenziell weniger von Fatigue betroffen und haben ein geringeres MS-Handicap als solche, die geringere Laktatwerte in

der Ausbelastung aufweisen. In der Studie von Schlüter et al. von 2017 zeigte sich ein ähnlicher inverser Zusammenhang bezüglich dem maximalen Laktatwert in der Spiroergometrie und dem Handicap der Probanden. Schlüter et al. diskutierten diesbezüglich eine geringere subjektive Ausbelastungsfähigkeit und damit einhergehend kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit der Probanden, im Vergleich zu Gesunden (Schlüter et al., 2017). Dieser Zusammenhang verhält sich konträr zu generellen Spiroergometrien bei gesunden untrainierten Probanden, wo sich generell ein inverser Zusammenhang zwischen maximalem Laktat und Ermüdung ergibt (Morris, Dawes, Howells, Scott, & Cramp, 2008). Untrainierte Probanden erreichen häufig höhere Laktatwerte in der Ausbelastung und weisen in der Stufendiagnostik mehr Sprünge in der Laktatkinetik und ein generell höheres Niveau auf (Faude et al., 2009). Dies liegt vor allem an Prozessen des Laktattransports und der Laktatoxidation, die bei Ausdauertrainierten vermehrt zunehmen (Wahl et al., 2009). Die primär leistungslimitierende Variable ist bei gesunden Probanden zumeist ein kardiorespiratorischer Faktor, beispielsweise dass die Muskulatur nicht mit genügend Sauerstoff versorgt werden kann. Es kommt zu Azidose in der Muskulatur, zu einer Abnahme der Enzymkinetik der Energiebereitstellung und langfristig zum Leistungsabbruch. Bei von Fatigue betroffenen MS-Patienten scheint jedoch die muskuläre Ansteuerung vermindert, es wird weniger Laktat gebildet und viele Probanden brechen die Belastung schon vor Erreichen der VT2 ab. Die maximale Sauerstoffaufnahme wird nicht erreicht und vermutlich setzt keine signifikante Azidose innerhalb der Muskulatur ein, die zu Leistungseinbußen führen würde. Der Zusammenhang von geringen maximalen Laktatwerten und hoher Fatigue ist auch in anderen Studien nachzuvollziehen, vor allem bei stark gehandicapten Probanden (Maier, 2015). In einer Untersuchung von Sheean et al. konnte diesbezüglich gezeigt werden, dass die maximale Kontraktion und die Zeit bis zu deren Erreichen bei MS-Patienten nicht vermindert sind. Jedoch zeigten MS-Patienten eine höhere Ermüdung bei repetitiver Kontraktion (Sheean, Murray, Rothwell, Miller, & Thompson, 1997). Auch in einer Studie von Schwid et al. von 1999 zeigten sich bei repetitiver Messung von Kontraktionen erst nach einigen Sekunden Unterschiede in der maximalen volatilen Kontraktion; MS-Patienten erreichten bei Tests der proximalen und distalen oberen und unteren Extremitäten immer eine signifikant

geringere Kontraktionsamplitude über 30 s (Schwid et al., 1999). In der vorliegenden Studie scheint es am Ende der Spiroergometrie kardiovaskulär und metabolisch nicht zu einer Ausbelastung der Probanden zu kommen. Hier stellt sich die Frage, ob MS-Patienten, die von Fatigue betroffen sind, über eine zentrale Hemmung an der Ausbelastung gehindert werden. Auch in einer Studie von Neil et al. von 2013 ist bei Patienten, die von Krebs-bedingter Fatigue betroffen sind, eine Verminderung der Leistung an der LT2 und des maximalen Laktatwertes im Vergleich zu nicht von Fatigue betroffenen Patienten zu konstatieren (Neil, Klika, Garland, McKenzie, & Campbell, 2013).

Bei Patienten, die keine Ausbelastung in der Spiroergometrie erreichen, haben Studien gezeigt, dass es eventuell sinnvoll ist, sub-maximale Parameter an Leistungsschwellen als Alternative zu gängigen maximalen Parametern zu verwenden (siehe Kapitel 2.2). Daher wurde überprüft, ob eventuell ein Zusammenhang zwischen sub-maximalen Parametern wie der P_{VT1} oder VO_{2VT1} und der Fatigue-Symptomatik besteht. Hier stellt sich jedoch kein Zusammenhang für die Werte an der VT1 (P_{VT1} und VO_{2VT1}) und den FSMC-Skalen dar. Daher kann kein genauer Rückschluss zwischen den physiologischen Leistungen an der VT1 und der Fatigue getroffen werden. Jedoch zeigt sich ein reziproker Zusammenhang zwischen P_{VT1} und VO_{2VT1} zu dem EDSS Wert. Sub-maximal leistungsfähigere Probanden zeigen dabei in der Tendenz geringere MS bezogenen Handicap Werte (siehe Kapitel 3-3).

Generell belegen viele Studien, dass es bei Erkrankungen, die mit Neurodegeneration und erhöhter zentraler Ermüdung einhergehen, zu einer metabolischen und kardiovaskulären Leistungsminderung kommt (siehe Kapitel 2.2). Maximale Parameter weisen in der vorliegenden Studie eine höhere Korrelation zu den FSMC-Werten als sub-maximale Parameter auf, obwohl vermutlich keine komplette Ausbelastung der Probanden erreicht werden kann. Generell fehlt es an Studien, die leistungsphysiologische Indizes wie die VO_{2Peak} mit Fatigue-Instrumenten in Zusammenhang bringt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Beziehung zwischen hoher Fatigue und geringen leistungsphysiologischen Indizes besteht. Jedoch kann nicht ermittelt werden, ob geringe leistungsphysiologische Indizes eine hohe Fatigue bedingen oder umgekehrt.

Es kann ausgehend von früheren Ergebnissen zu diesem Thema die Hypothese formuliert werden, dass ein reziproker Zusammenhang zwischen Fatigue und leistungsphysiologischen Parametern existiert.

4.2. Der Effekt von Ausdauertraining auf die Fatigue bei MS-Patienten

4.2.1. Veränderung leistungsphysiologischer Parameter in der Interventions- und Kontrollgruppe

Ziel dieser Studie ist es, neben Veränderungen in der Fatigue-Symptomatik die kardiorespiratorische Leistung der Patienten unter dreimonatigem Ausdauertraining zu beobachten.

Kardiorespiratorische Fitness stellt einen der wichtigsten Parameter bei Interventionen zum Outcome kardiovaskulärer Erkrankungen dar und zeigt in der Bevölkerung eine hohe Korrelation zu geringer Morbidität und verminderter Mortalität (siehe Kapitel 1.4) (Lee et al., 2010; Lin et al., 2015).

In der TG jedoch lediglich P_{\max} , P_{VT1} und VO_{2VT1} im Vergleich zur Kontrollgruppe gesteigert werden. Die VO_{2Peak} lässt sowohl in der TG als auch in der WLC keine Veränderung im Beobachtungszeitraum erkennen. Bei der P_{\max} steigen in der TG die Werte um durchschnittlichen 16 W im Beobachtungszeitraum. In vielen Studien, in denen ein moderates Ausdauertraining über einen ein- bis dreimonatigen Zeitraum bei MS-Patienten absolviert wurde, ergeben sich ähnliche Verbesserungen an der P_{\max} (Heine et al., 2015; Kerling et al., 2015). 10 % der Probanden profitieren stärker vom Training und es kommt zu einer Verbesserung der P_{\max} um ≥ 43 Watt im Beobachtungszeitraum. In der Analyse der Werte wird jedoch auch sichtbar, dass 25 % der Probanden in der TG sich nicht verbessern und es bei zwei Probanden sogar zu einer Abnahme der Werte um > 40 Watt im Beobachtungszeitraum an der P_{\max} kommt. Insgesamt liegen die Verbesserungen in einem Bereich, der vermutlich einerseits durch das Training zu erklären ist, andererseits durch eine Anpassung und einen Trainingseffekt, durch das Testprozedere. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang von einem Lerneffekt der Probanden bei mehrmaligen Testungen gesprochen (Tanner & Gore, 2013).

In der TG und WLC verändern sich die VO_{2Peak} Werte nicht. Sowohl innerhalb der TG als auch zwischen TG und WLC finden in dem dreimonatigen Trainingsblock keine statistisch relevanten Veränderungen

an der absoluten und relativen VO_{2Peak} statt. Auch in dem Review von Heine et al. von 2015, bei dem der Effekt von Ausdauertraining auf die Fatigue von MS-Patienten dargestellt wird, zeigt sich, dass aus 45 ausgewählten Studien 6 die VO_{2Peak} als Outcome-Parameter genutzt haben und es nur bei der Studie von Petajan et al. (1996) und Briken et al. (2014) zu einer signifikanten Zunahme der VO_{2Peak} gekommen ist (Heine et al., 2015). Bei der Studie von Petajan konnte die VO_{2Peak} dabei bei 5, 10 und 15 Wochen in der Interventionsgruppe kontinuierlich und in Summe um 21,5 % gesteigert werden (Petajan et al., 1996). Bei der RCT von Briken et al. konnte die VO_{2Peak} ebenfalls gesteigert werden, jedoch nur bei einem Teil der Interventionsgruppe, der ausschließlich auf dem Radergometer trainiert hat (Briken et al., 2014).

Generell ist die VO_{2Peak} ein sehr robuster Parameter, der häufig über lange Zeit konstant bleibt. Veränderungen sind daher eher bei längeren Trainingsphasen oder intensiven Belastungen zu erwarten. Bei gesunden Probanden scheint es dabei tendenziell eher bei hoch intensiven Belastungen zu einer Verbesserung der VO_{2Peak} zu kommen (Buchheit & Laursen, 2013; Rønnestad et al., 2014). Jedoch belegen neuere Studien diesen Effekt auch bei beeinträchtigten Patienten. So konnte eine Studie von 2017 von Adams et al. auch bei Hodenkrebs-Patienten eine Verbesserung der VO_{2Peak} um 11,7 % nach hochintensivem dreimonatigem Ausdauertraining belegen (Adams et al., 2017). In einer Studie von Wens et al. von 2015 ist ebenfalls eine deutliche Verbesserung der VO_{2Peak} nach hochintensivem Ausdauertraining um 17,5 % in der Interventionsgruppe bei MS-Patienten nachzuweisen (Wens et al., 2015). In Folgestudien sollte daher überlegt werden, ob hochintensives Ausdauertraining als Intervention auch bei MS-Patienten gewählt wird.

Grundsätzlich wäre es sinnvoll, die VO_{2Peak} der Patienten zu steigern, einerseits um den Zusammenhang aus Fatigue und kardiovaskulärer Fitnessverbesserung genauer zu untersuchen, andererseits um auch das kardiovaskuläre Risikoprofil der Probanden positiv zu beeinflussen. Studien konnten belegen, dass schon geringfügige Steigerungen in der VO_{2Peak} zu einer geringeren Morbidität führen können (Kodama et al., 2009). Da viele der Probanden sehr geringe VO_{2Peak} -Werte, teilweise im Bereich kardiovaskulär erkrankter Patienten aufweisen und es bei Werten unter 20 ml/min/kg zu einer Zunahme diverser Morbiditätsfaktoren und den Lebensstil einschränkender Faktoren kommt, wäre eine VO_{2Peak} -

Verbesserung sicherlich sinnvoll. VO_{2peak} -Werte von über 20 ml/min/kg gelten dabei als Schwellenwert für selbstständiges, eigenbestimmtes Leben bei Senioren (Cress & Meyer, 2003). In Studien zur VO_{2peak} bei MS-Patienten werden häufig Werte unterhalb von 30 ml/min/kg ermittelt, in einigen Studien zu stark gehandicapten Patienten auch Werte unterhalb von 20 ml/min/kg (Dalgas et al., 2008). Geringfügige Änderungen könnten bei Probanden mit sehr geringem VO_{2peak} eine Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen und eine Verbesserung der allgemeinen Partizipation im Leben bedeuten (Kavanagh et al., 2002). In der vorliegenden Studie weisen 4 Probanden der TG prä-interventionell einen VO_{2peak} von unter 20 ml/min/kg auf, ein Proband sogar einen Wert von < 15 ml/min/kg. Diese Probanden profitieren besonders von einer geringfügigen Leistungssteigerung bei der maximalen Sauerstoffaufnahme. Bedenklich ist jedoch, dass sich im Laufe der Intervention genau diese Probanden nicht in der Lage sahen, die Studie weiter zu verfolgen bzw. das Studiendesign und die TE zu absolvieren. Letzten Endes hat nur ein Proband mit $VO_{2peak} < 20$ ml/min/kg das dreimonatige Training und die abschließende Spiroergometrie absolviert. Hier sollte jedoch auch noch einmal die sportmedizinische Versuchsanordnung mit dem Rampenprotokoll hinterfragt werden. Denn das genutzte Rampenprotokoll von Leistungssteigerungen von 10 Watt/min zeigt sehr langsam zunehmende Belastungen, einige Probanden brauchten 25–35 min, um eine Ausbelastung zu erreichen. Bei jenen könnte diese langsame Leistungssteigerung die Leistung an maximalen Parametern und ventilatorischen Schwellen daher unterschätzt haben. Anpassungsvorgänge, die eventuell im Training aufgetreten sind, könnten eventuell so nicht dargestellt werden (siehe Kapitel 4.3).

Bei Patienten, die geringe maximale Leistungswerte aufweisen, kann es sinnvoll sein, sub-maximale Parameter wie die P_{VT1} und P_{VT2} sowie korrespondierende respiratorische Vergleichsparameter zu nutzen. In der Vorstudie von Briken et al. von 2014 konnten viele Probanden die VT2 ebenfalls nicht erreichen oder es kam zu einer zu geringen kurzen ventilatorischen Ausbelastung, um die VT2 hinreichend zu bestimmen (Briken et al., 2014). In der statistischen Auswertung wurden daher die Leistungen an der VT2 vernachlässigt und der Fokus auf sub-maximale Parameter wie die Leistung und O_2 -Aufnahme an der VT1 gelegt. Die Leistung an der VT1 (VO_{2VT1} und P_{VT1}) konnte in der TG im

Beobachtungszeitraum gesteigert werden (siehe Kapitel 3.2). Dazu zählen primär aerob-oxidative Belastungen, die mit Alltagsbelastungen wie beispielsweise Haushaltsarbeiten vergleichbar sind (Brooks et al., 2005). In Studien zu kritisch kranken Patienten und in der Rehabilitation werden ebenfalls häufig die P_{VT1} und VO_{2VT1} als Trainings- oder Kontrollparameter verwendet (Kroidl et al., 2014; K. Meyer et al., 1997).

Daher kann über die Ermittlung der VT1 ein Rückschluss auf die Alltagsbelastungen gezogen werden. Es gibt bislang jedoch noch keine Studie, die den Zusammenhang zwischen P_{VT1} und VO_{2VT1} und dem Alltagshandicap bei Patienten generell oder bei MS-Patienten darstellt.

4.2.2. Veränderung des FSMC-Scores zwischen Trainings- und Kontrollgruppe

MS-Patienten, die unter Fatigue leiden, empfinden es häufig als das schwerwiegendste und eines der das Leben am gravierendsten beeinträchtigenden Symptome ihrer Erkrankung (Penner et al., 2009). In der Interventionsgruppe ist es in der Studie zu keiner Veränderung in der Fatigue, gemessen über die FSMC-Skalen, im Beobachtungszeitraum gekommen. Sowohl in der motorischen als in der kognitiven FSMC-Skala gibt es nur sehr geringe oder keine Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen.

In einer der ersten Studien ihrer Art zeigten Petajan et al. 1996 eine isolierte Fatigue-Reduktion zu einem Beobachtungszeitpunkt in der Interventionsgruppe. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Fatigue sowohl zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe als auch innerhalb der Interventionsgruppe einmalig zum Beobachtungszeitpunkt nach 10 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Zum Zeitpunkt nach 5 und nach 15 Wochen wurde kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt und es war auch keine Fatigue-Reduktion im Vergleich zur Baseline in der Interventionsgruppe nachzuweisen (Petajan et al., 1996).

Fatigue ist ein multidimensionales Symptom, das in primäre und sekundäre Fatigue untergliedert wird und motorische und kognitive Aspekte umfasst (siehe Kapitel 1.2). Viele Bereiche des Lebens der Patienten werden durch Fatigue beeinflusst, andererseits bestimmen auch viele alltägliche Dinge wie Stress, eine Exazerbation der MS und Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Adipositas und Alkoholkonsum die Fatigue der Probanden

(Weiland et al., 2015). Daher berichten Patienten zwar über eine sehr robuste Ausprägung von Fatigue, die über teilweise Monate bis Jahre konstant ist, jedoch auch von kurzfristigen, täglichen Schwankungen gekennzeichnet sein kann. Eventuell sollte daher Fatigue über mehrere Beobachtungszeiträume gemessen werden.

Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigten auch in einem Cochrane-Review von 2015 von Heine et al., mit mehr als 45 qualitativ hochwertigen Studien, nur wenige RCTs eine statistisch signifikante Reduktion der Fatigue-Symptomatik in der Interventionsgruppe in der Follow-up-Phase (Heine et al., 2015). In diesem Zusammenhang sollte das Studiendesign der vorliegenden Studie noch einmal hinterfragt werden. Die Probanden in der TG mussten für das Training ein- bis dreimal die Woche im Ambulanzzentrum des UKE erscheinen. Für die Testwochen mussten alle Probanden teilweise drei bis fünf Termine mit umfangreicher Apparatur und zeitlichem Aufwand von bis zu drei Stunden (MRT, MEG, Spiroergometrie etc.) wahrnehmen. Die Probanden der Trainingsgruppe waren auch beim Training über 12 Wochen zeitlich und räumlich stark an das Studienzentrum des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf gebunden. Für einige Probanden bedeutet die Studie daher ein enormer Zeitaufwand und zusätzlichen Stress in ihrem täglichen Leben.

In weiteren Studien wäre eventuell anzuraten, dass Patienten einen Teil des Trainings zu Hause durchführen. Dies würde einerseits die Überprüfung der Trainingsvorgaben schwieriger gestalten, langfristig betrachtet läge darin aber der Vorteil, dass Patienten das Training selbst, in Eigenregie, umsetzen können, es somit besser in ihren Alltag integrieren und eventuell ihren Lebensstil auch nach der Studie langfristig aktiv gestalten und durch Sport und Bewegung ergänzen.

In den meisten Studien zu Ausdauertraining und Fatigue ist keine Abnahme der Fatigue im Beobachtungszeitraum in den Interventionsgruppen zu konstatieren. Viele Autoren führen dies auf ein sehr stabiles Konstrukt der Fatigue bei MS-Patienten zurück, die fest in dem Leben der MS-Patienten verankert und nicht durch kurze Interventionen von wenigen Wochen zu beeinflussen ist (Andreasen et al., 2011; Heine et al., 2015). Einige Autoren merken diesbezüglich an, dass Änderungen in der Fatigue eventuell erst deutlich nach der Interventionsphase zu erwarten sind und daher im Beobachtungszeitraum nicht erhoben werden können (Heine et al., 2015).

In der vorliegenden Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang von kardiorespiratorischen Faktoren zu den FSMC-Werten (siehe Kapitel 3.1). Daher könnte es durch die Zunahme der P_{\max} und eventuell durch eine Steigerung der $VO_{2\text{Peak}}$ durch langfristiges Training zu einer Reduktion der Fatigue über einen längeren Zeitraum als drei Monate kommen.

In den Reviews von Andreasen und Pilutti von 2011 und 2013 zeigen einige Studien jedoch auch bei einem Ausdauertraining von acht bis zwölf Wochen in der Interventionsgruppe eine statistisch signifikante Reduktion der Fatigue-Symptomatik (Andreasen et al., 2011; Pilutti, Greenlee, Motl, Nickrent, & Petruzzello, 2013).

Hier berichten die Metaanalysen von Andreasen und Heine von 2015, dass Interventionen, die mit einem Krafttraining ergänzt wurden, tendenziell eher eine Fatigue-Reduktion bewirken als Studien, die nur Ausdauertraining absolvieren (M Heine et al., 2015). In einer Studie von Dalgas et al. von 2010 führte ein Krafttraining zu einer signifikanten Reduktion von Fatigue, zudem zu einer Zunahme von Kraft-Parametern in der Interventionsgruppe im Beobachtungszeitraum (Dalgas et al., 2010). Auch Andreasen et al. stellen in ihrem Review von 2011 Krafttraining als eine sinnvolle Ergänzung zum Ausdauertraining von MS-Patienten dar. Es wird sogar hinterfragt, ob Krafttraining nicht einen größeren Effekt auf die Fatigue im Vergleich zu Ausdauertraining hat und somit in der Therapie der Fatigue von MS-Patienten vorrangig implementiert werden sollte (Andreasen et al., 2011). In einer Folgestudie wäre daher zu überlegen, ob hochintensives Ausdauertraining durch Krafttraining ergänzt werden sollte. Des Weiteren scheinen verhaltenstherapeutische Interventionen Einfluss auf die Fatigue zu haben. Wendebourg et al. konnten in einem Review von 2017 zeigen, dass auch kognitives Training der Patienten und besonders eine Kombination aus kognitivem und physischem Training einen positiven Einfluss auf die Fatigue auszuüben scheint. Jedoch kritisiert Wendebourg in diesem Zusammenhang, dass Training immer individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden sollte und nicht, wie in vielen Studien der Fall, ein Trainingskonzept für alle Patienten durchgesetzt wird (Wendebourg et al., 2017). Generell kritisieren viele Autoren die Qualität der Studien zu Ausdauertraining und Fatigue von MS-Patienten. Es gibt wenige Untersuchungen, die Fatigue als primären Endpunkt betrachten und Einschlusskriterien nach dem Fatigue-Niveau der Patienten richten

(Andreasen et al., 2011; Heine et al., 2015). Zudem sind häufig die Trainingseinheiten nicht standardisiert und bezüglich Trainingsintensität und Modalität nicht vergleichbar.

4.3. Methodenkritik

Ziel der vorliegenden Studie ist es zum einen, Wechselwirkungen zwischen Fatigue und leistungsphysiologischen Parametern darzustellen, und zum anderen den Effekt von Training auf die Fatigue zu untersuchen.

Dabei wurden 68 Probanden mit RRMS oder CIS über eine Randomisierung ausgewählt (siehe Kapitel 2.1.).

Da nur Patienten mit einem sehr geringen MS-Handicap (bis EDSS 3,5) eingeschlossen worden sind, hatten die meisten der Probanden einen normalen Arbeitsrhythmus und teilweise Familie. Daher erschien es einigen schwierig, die Termine und Fristen für die Messungen folgerichtig und immer zur gleichen Tageszeit einzuhalten.

Daraus resultierten bei einigen Probanden in der Interventionsstudie deutliche Verzögerungen zwischen Trainingsende und Leistungsdiagnostik. Weiterführend haben einige Probanden angegeben, dass ihnen der Weg zur Trainingseinrichtung zu weit sei. In der Folge wurden von einigen weniger TE absolviert, als in der Studie gefordert. Es hat sich als schwierig herausgestellt, dass die Patienten räumlich und zeitlich stark an die Einrichtungen der Sportmedizin und Physiotherapie gebunden waren, sodass es hier teilweise zu Engpässen und Drop-outs gekommen ist. Für Folgestudien und Untersuchungen sollte über Konzepte nachgedacht werden, die flexibler mit dem Lebensalltag der Probanden zu vereinbaren sind und etwaige alternative räumliche oder zeitliche Möglichkeiten bieten. Einige Patienten sind aus der Studie ausgeschieden, da sie über das Einsetzen von Schüben der MS berichteten, andere mussten im Zuge ihrer Erkrankung auf die Einnahme von Immunsuppressiva zurückgreifen und wurden somit für die folgenden Untersuchungen aus der Studie ausgeschlossen.

Aufgrund personell verschiedener Besetzungen wurde versucht, die Diagnostik stets stringent im Ablauf und objektiv in der Auswertung durchzuführen. Jedoch kann es nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass es bei der Festlegung der VTs zu subjektiv verschiedenen Auswertungssequenzen gekommen ist und sich so interindividuelle Unterschiede in der Auswertung der VTs bei einzelnen Patienten ergeben.

Das im Versuchsaufbau gewählte Rampenprotokoll von Steigerung mit 10 Watt/min hat sich in der Auswertung bei vielen Patienten als nicht durchführbar herausgestellt.

In der Sportmedizin gelten Protokolle zur Ermittlung ventilatorischer Schwellen von 10–12 Minuten Belastungszeit vom Anfang der Rampenbelastung bis zur maximalen Belastung als evidenzbasierter Goldstandard (Tanner & Gore, 2013). Einige Probanden in der Studie haben jedoch Belastungszeiten von > 25 Minuten in der Spiroergometrie absolviert. Bei zu langen Rampenprotokollen kann die respiratorische Leistung häufig unterschätzt werden, da es nicht zu einem ‚Steady-State‘ kommt und die maximale respiratorische Belastung nicht oder nur sehr kurzzeitig erreicht wird (Tanner & Gore, 2013; Westhoff et al., 2013). Bei zu langen Rampenprotokollen können vor allem Leistungen im Bereich der VT2 und der VO_{2Peak} nicht hinreichend bestimmt werden (Kroidl et al., 2014).

Durch das motorische und teilweise kognitive Handicap vieler MS-Patienten wird diese Problematik noch verstärkt.

Bei 4 Patienten wurde die Spiroergometrie aufgrund gesundheitlicher Probleme oder Schwierigkeiten bei der Durchführung abgebrochen. Das Training der Probanden wurde nach einer stringenten Matrix im Intensitätsbereich der VT1 durchgeführt. Diese Matrix wurde jedoch im Laufe der Studie verändert, sodass es hier zu Trainingsunterschieden der Probanden kam. 5 Probanden in der Interventionsstudie haben nach der alten Trainingsmatrix trainiert, die restlichen Probanden aus der Interventionsstudie nach der neuen.

Während der Durchführung des Trainings wurde stets darauf geachtet, dass die Patienten im Bereich der VT1 trainieren, in der Studie konnte jedoch nicht gänzlich vermieden werden, dass die Trainingsintensität während des Trainings und von Trainingseinheit zu Trainingseinheit variiert. Bezüglich der Trainingsdauer kam es teilweise zu deutlichen Schwankungen zwischen individuellen Trainingseinheiten der Probanden, die zwischen 15 und 75 Minuten dauerten.

Dabei traten bei fast jedem Probanden besonders zu Beginn des Trainingszyklus Probleme auf. Teilweise haben Probanden in den ersten Trainingseinheiten weniger als 15 Minuten pro Einheit trainiert und sich nach BORG₁₀ nicht oder nur minimal belastet (BORG₁₀-Werte von teilweise nur 1–3 Punkten).

Es wurden die Anfangstrainingsintensität und vor allem die Anfangstrainingsdauer teilweise zu gering gewählt. Die Trainingsmatrix wurde im Laufe der Studie entsprechend dieser Problematik erneut angepasst.

Hierdurch kann erklärt werden, dass es bei einigen Probanden nicht zu den gewünschten kardiorespiratorischen Anpassungen gekommen ist. Zudem wurde das Training von einigen Probanden als frustrierend und wenig Erfolg versprechend eingestuft. Einige dieser Probanden haben anschließend nicht mehr an der t1-Untersuchung teilgenommen, andere berichteten über eine verstärkte Fatigue im Laufe der Studie. Daher sollte in folgenden Studien angedacht werden, stringent eine Trainingsstrategie zu verfolgen und den Patienten in der Interventionsstudie Einblick in die Ziele jeder Trainingseinheit zu gewähren.

4.4. Bedeutung der Arbeit und Ziel weiterer Studien

Therapieansätze für die psychomotorische Begleitsymptomatik von MS-Patienten sind rar. Besonders für die schwerwiegende Fatigue sind bisher wenige bis keine kausalen Therapieansätze etabliert. Die pharmakologische Therapie des Fatigue-Syndroms zeigt häufig einige Nebenwirkungen auf und schränkt daher teilweise die Lebensqualität der Betroffenen weiter ein (Comi et al., 2001).

Daher ist es Sinn und Ziel von Studien festzustellen, ob nebenwirkungsärmere Therapie wie Ausdauertraining einen Effekt auf die Fatigue von MS-Patienten zeigt. Einige Studien konnten schon positive Ansätze formulieren, jedoch gibt es zum jetzigen Zeitpunkt wenige RCTs, die einen klaren Zusammenhang zwischen Ausdauertraining als Intervention und einer Fatigue-Reduktion aufzeigen. Des Weiteren fällt es häufig schwer, die einzelnen Trainingseinheiten der Studien bezüglich ihres Volumens, ihrer Intensität und der Trainingsmodalität zu vergleichen.

Zudem werden leistungsphysiologische Outcome-Parameter der Probanden oft nicht mit sportmedizinischen und validen Parametern erfasst, sondern durch sekundäre, weniger valide Parameter beschrieben.

In der vorliegenden Studie ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang leistungsphysiologischer Parameter mit der Fatigue von MS-Patienten. Es wird ersichtlich, dass kardiorespiratorisch leistungsfähige Patienten tendenziell geringer von Fatigue betroffen sind als kardiorespiratorisch eingeschränkte.

Ferner ist jedoch keine Verbesserung der Fatigue im Beobachtungszeitraum in der TG feststellbar, obwohl sich die Patienten der TG statistisch signifikant in der P_{\max} und P_{VT1} verbessert haben. Allerdings trat keine statistisch relevante Verbesserung der $VO_{2\text{peak}}$ ein. Generell hat sich in dieser und in anderen Studien gezeigt, dass MS-Patienten sehr geringe $VO_{2\text{peak}}$ -Werte von unter 25 ml/min/kg aufweisen, die mit zunehmendem MS-Handicap weiter sinken (Briken et al., 2014). Hier ergibt sich laut gängiger Studien für viele MS-Patienten ein zunehmendes Risikoprofil für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen und damit ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Kavanagh et al., 2002; Keteyian et al., 2008; Lee et al., 2010). Bedenklich ist, dass Probanden in dieser Studie teilweise $VO_{2\text{Peak}}$ -Werte von unter 20 ml/min/kg aufweisen, obwohl das durchschnittliche Alter und der EDSS-Wert relativ gering sind. Da viele Teilnehmer im Laufe ihres Lebens vermutlich progressiv von MS-Symptomen beeinträchtigt werden, ist hier eine weitere $VO_{2\text{Peak}}$ -Reduktion zu erwarten. 20 ml/min/kg gilt laut einigen Studien als Schwellenwert für selbstständiges Leben (Kodama et al., 2009) und ein Wert darunter bedeutet für die Patienten neben einem langfristig erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen auch eine Einschränkung im alltäglichen Leben. Ausdauertraining konnte in vielen Studien die $VO_{2\text{Peak}}$ von Patienten steigern, daher wäre eine weiterführende Trainingsintervention auch nach dem Beobachtungszeitraum sinnvoll. Eine geringe Steigerung kann für Patienten mit niedriger $VO_{2\text{peak}}$ schon eine Verbesserung im Alltag und eine höhere Selbstständigkeit bedeuten. Eventuell ließe sich durch mehr körperliche Aktivität die Morbidität und Mortalität von MS-Patienten, unabhängig von der Fatigue, verbessern.

Weiterführend zeigt die Fatigue in der vorliegenden Studie einen Zusammenhang zu kardiorespiratorischen Parametern. Langfristig und über den Beobachtungszeitraum hinaus könnte sich also ein Effekt leistungsphysiologischer Parameter auf die Fatigue von MS-Patienten ergeben (Andreasen et al., 2011). Die Fatigue ist das den Alltag am stärksten beeinträchtigende Symptom von MS-Patienten und übt Veränderungen in den meisten Lebenslagen der Patienten aus. Sie ist daher ein ständiger Begleiter vieler Patienten und teilweise mental fest verankert. Es ist daher davon auszugehen, dass Fatigue nur über einen längeren Zeitraum beeinflussbar ist.

In weiteren Studien sollte folglich überprüft werden, ob Ausdauer- und Krafttraining einerseits nicht langfristig über eine Erhöhung leistungsphysiologischer Indizes wie die P_{max} , VO_{2Peak} und/ oder Lak_{max} einen Effekt auf die Fatigue von MS-Patienten ausübt und andererseits ob es nicht generell durch Training und die Annahme eines damit verbundenen aktiven Lebensstils zu einer längerfristigen graduellen Reduktion von Fatigue kommt.

In der vorliegenden Studie wird bei vielen Patienten metabolisch und kardiorespiratorisch keine Ausbelastung erreicht bzw. die klassischen Ausbelastungskriterien von Spiroergometrie werden selten festgestellt (Kroidl et al., 2014). Viele Probanden der Studie bleiben unter der VT2. Subjektiv kommt es jedoch bei den meisten Probanden am Ende der Spiroergometrie zu einer Ausbelastung, die mit durchschnittlich BORG 18 \pm 2 bewertet wird. Hier stellt sich die Frage, ob die Spiroergometrie sehr kurzfristige metabolische und respiratorische Änderungen nicht erfasst und somit keine Ausbelastungskriterien erreicht werden.

Jedoch könnte die subjektive Zunahme des Belastungsempfindens auch durch die Fatigue bedingt sein. In diesem Zusammenhang haben Roelcke et al. schon 1997 von einem präfrontale Hypometabolismus gesprochen, der das Belastungsempfinden der Patienten erhöht und die subjektive Schwelle des individuellen Leistungsabbruchs herabsetzt (Roelcke et al., 1997).

Generell hat sich in vielen Studien gezeigt, dass Training vor allem flexibel und individuell angelegt sein sollte, um die Fatigue zu beeinflussen (Andreasen et al., 2011). Ferner ist festzuhalten, dass Einschlusskriterien für Studien mit bestimmten Trainingsmethoden sehr genau gewählt werden müssen. Hier sollte in folgenden Studien darauf geachtet werden, dass Probanden, die kardiorespiratorisch eingeschränkt sind, ein anderes Training erfahren als geringer kardiorespiratorisch eingeschränkte.

In der vorliegenden Studie hat nur ein Proband, der eine VO_{2Peak} von unter 20 ml/min/kg aufweist, die Trainingsintervention beendet. Vermutlich war die Trainingsintervention für Probanden mit geringer kardiorespiratorischer Leistung zu belastend. Die Einschlussfaktoren können hier nicht alleine an MS-Jahren, über den EDSS oder andere Krankheitsfaktoren festgemacht werden, sondern sollten auch physiologische Parameter wie relative VO_{2Peak} und P_{max} erfassen. In der vorliegenden Studie haben besonders Patienten mit sehr geringen VO_{2Peak} -Werten die Studie abgebrochen oder

das Training nicht nach dem im Studiendesign vorgeschriebenen Plan absolviert. In weiterführenden Studien wäre es daher wünschenswert, dass Patienten mit einer $VO_{2peak} < 20$ ml/min/kg ein anderes Training erfahren als solche mit $VO_{2Peak} > 40$ ml/min/kg.

Es wurde in der vorliegenden Studie deutlich, dass Patienten, die mehr als zwei Trainingseinheiten die Woche absolvieren, den größten Effekt auf die kardiorespiratorische Fitness und die maximale Leistung erzielen. Die meisten Studien zu Ausdauertraining und MS sehen ein Training im Bereich der VT1 vor, jedoch ist die Trainingsintensität in vielen Studien nicht genau beschrieben (Andreasen et al., 2011; Dalgas et al., 2008; Martin Heine et al., 2012; Latimer-Cheung, Pilutti, et al., 2013).

Hier zeigen neue Studien von Wens et al. (2015) eine Bestätigung des in der Sportwissenschaft schon länger verankerten Theorems, dass hochintensive Trainingseinheiten tendenziell eher eine Steigerung von respiratorischen Parametern wie der VO_{2Peak} bewirken (Stoeggel & Sperlich, 2015; Wens et al., 2015). Auch in Studien zu kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten scheint HIIT einen größeren Effekt auf die VO_{2peak} zu haben als niedrig intensive Trainingsinterventionen (Adams et al., 2017). Dazu könnten Studien zu der Effektivität von HIIT auf die Fatigue bei MS-Patienten neue Ansätze liefern und eventuelle alte Ressentiments gegenüber Sport und MS, die in Probanden verankert sind, abbauen. In einigen Studien scheint Ausdauertraining in Kombination mit Krafttraining einen größeren Effekt auf die Fatigue-Symptomatik und auf kardiovaskuläre Risikofaktoren als Ausdauertraining alleine zu zeigen (Andreasen et al., 2011).

Generell ist festzustellen, dass jede Art der Therapie sich an den Alltag des Patienten orientieren muss, dies gilt in besonderem Maße für Trainingsinterventionen.

Kognitives Training, Anleitungen und Patientenschulungen zeigen eventuell eine ebenso große Wirkung auf die Fatigue wie die Trainingsintervention selbst (Dalgas et al., 2008; Wendebourg et al., 2017). Daher wäre in weiterführenden Studien anzuraten über flexiblere Trainings- und Interventionsmethoden nachzudenken, die Probanden eventuell auch zu Hause durchführen können.

Zusammenfassend wäre in weiteren Studien und grundsätzlich in Patienteninformationen anzuraten, individuelles Ausdauertraining sowie allgemeine Bewegung der Patienten zu fördern und eventuell um Kraft- und

kognitives Training zu ergänzen. Langfristig betrachtet kann Ausdauertraining als Therapie für MS-Patienten vor allem aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils implementiert werden. Dabei gilt in der Therapie der Fatigue eine multidisziplinäre Strategie, die sich an den individuellen Bedürfnissen und Einschränkungen des Patienten durch die MS, aber auch an der Belastbarkeit und der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit des Patienten orientiert.

5. Zusammenfassung

MS stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, die häufig Patienten in jungen Lebensjahren betrifft und neben dem Alltag auch die Zukunft eines jeden Patienten beeinflusst. Patienten werden häufig schon vor dem 30. Lebensjahr mit den ersten Symptomen konfrontiert, allerdings vergehen meist mehrere Jahre bis Jahrzehnte, bis die Diagnose der MS gesichert wird. Neben motorischen Ausfällen entwickeln Patienten häufig eine psychopathologische Begleitsymptomatik wie eine Major Depressive Disorder oder eine Fatigue-Symptomatik.

Fatigue ist eines der schwerwiegendsten MS-Symptome und wird meist als dasjenige beschrieben, das den Alltag der Patienten am meisten beeinträchtigt. Gegen die psychopathologische Begleitsymptomatik der MS, zu der unter anderem das Fatigue-Symptom gerechnet wird, sind bisher nur wenige Langzeittherapien etabliert. Viele Medikamente weisen bezogen auf die psychopathologischen Symptome einen nur geringen Therapievorteil auf. Durch die starken Nebenwirkungen vieler Präparate wird dieser Effekt noch geschmälert.

Einige Studien zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der Fatigue von MS-Patienten. In diesem Kontext ergibt bisher noch keine Studie einen reziproken Zusammenhang zwischen den gängigen sportmedizinischen Parametern VO_{2peak} und P_{max} oder submaximalen Parametern wie VO_{2VT1} und P_{VT1} mit dem MS-Fatigue-Score von Fragebögen. Es mangelt zudem an qualitativ hochwertigen RCTs, die in einer statistisch relevanten Stichprobe darlegen, ob Ausdauertraining einen Effekt auf die Fatigue von MS-Patienten hat. In der vorliegenden Studie zeigen sich bei vielen Patienten sehr geringe kardiorespiratorische Werte von teilweise < 20 ml/min/kg, die in Studien für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und eine generell erhöhte Mortalitätsrate sprechen. Es wird in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen den gängigen Parametern zur Beschreibung sportlicher Leistungsfähigkeit, P_{max} , VO_{2Peak} und Lak_{max} sowie der motorischen und Gesamt-FSMC-Skala und auch dem EDSS-Score dargestellt. Sportlich leistungsfähigere Probanden weisen dabei tendenziell geringere Fatigue-Werte auf.

In der Interventionsstudie nimmt P_{max} im Beobachtungszeitraum in der TG signifikant zu. Es zeigt sich jedoch kein Effekt von Ausdauertraining auf den FSMC-Score von MS-Patienten. Sowohl in der TG als auch in der WLC

kam es zu keiner bedeutsamen Veränderung einer FSMC-Skala. Es stellt sich hier jedoch die Frage, ob eine Fatigue Verminderung eventuell nicht langfristig durch das Training, die Annahme eines aktiveren Lebensstils und die eventuelle Verbesserung leistungsphysiologischer Indizes bewirkt werden kann.

Zusammenfassend kommt es nicht zu einer Veränderung der Fatigue im Beobachtungszeitraum, jedoch konnten leistungsphysiologische Parameter in der TG statistisch signifikant verbessert werden. Langfristig könnte die Verbesserung der leistungsphysiologischen Parameter einen Einfluss auf die Fatigue, die Lebensqualität der Patienten und die allgemeinen Risikofaktoren für die Entstehung von Begleiterkrankungen haben und diese positiv beeinflussen. Sport und Bewegung könnten helfen, das generelle kardiovaskuläre Risiko von MS-Patienten zu vermindern und der Entstehung oder Chronifizierung von kardiovaskulären Erkrankungen und teilweise psychopathologischen Symptomen entgegenzuwirken. Somit könnte die Lebensqualität, Partizipation und Eigenständigkeit der betroffenen Patienten verbessert werden.

6. Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a severe disease that all too often affects the young and with impacts not only on the everyday life but on the future prospects of the patient. Patients are often confronted with the first symptoms of the disease before the age of 30. Diagnosis of MS is a lengthy procedure which can often take years – or even a decade – before being confirmed. In addition to motor failures, patients often develop accompanying psychopathological symptoms such as Major Depression Disorder and fatigue. Fatigue is one of the most challenging of MS symptoms, and is listed among those most affecting the daily living of patients.

To date, only a small number of long-term therapies have been established to help combat the psychopathological symptoms of MS, which include fatigue. Most of the medications prescribed for MS have little therapeutic benefit to help combat the fatigue and other neuropathological symptoms of MS. In fact, given the strong side effects of many of these drugs, this aspect of the disease can be even more pronounced. There is therefore a clear need for therapies which mitigate against the psychopathological symptoms of MS. In the last decade, there have been a number of studies indicating an inverse correlation between cardiorespiratory fitness and fatigue in MS patients. However, no study has yet established a reciprocal relationship between the common sports medical parameters VO_{2peak} and P_{max} or submaximal parameters such as VO_{2VT1} and P_{VT1} with MS fatigue scores as established in questionnaires. There is also a lack of high-quality RCTs involving statistically relevant samples which measure the effects of endurance training on MS-related fatigue.

The present study involved a randomized controlled intervention with $n=68$ MS patients with minor impairment ($EDSS < 3.5$). Patients included in the study trained (training group) or waited for 12 weeks (waitlist control). 20% of all patients showed very low cardiorespiratory values, as low as below 20 ml/min/kg – levels which have been shown to indicate an increased risk of cardiovascular diseases and a generally increased mortality rate. In this study, a correlation is shown between the common parameters for describing athletic performance, P_{max} , VO_{2Peak} , and Lac_{max} , and the motor and total FSMC and EDSS scores. Active subjects with less MS-related disability tended to demonstrate lower levels of fatigue.

In the intervention study, P_{\max} increased significantly in the observation period in the TG. However, no effect of endurance training was observed on the FSMC scores of the patients. In both the TG and the WLC, there was no significant change observed in the FSMC scale. However, the question arises as to whether fatigue reduction may be achieved in the long term through the daily application of training and the adoption of a more active lifestyle, and corresponding eventual improvement in performance physiological indices.

In summary, there was no overall change observed in levels of fatigue in the study group, but physiological parameters for performance in the TG did statistically improve over the observation period. In the long term, improving performance physiological parameters could have an impact on and positively influence fatigue, quality of life, and overall risk factors for comorbidities in MS patients. Exercise may help reduce overall cardiovascular risk for MS patients and counteract the onset or chronicity of cardiovascular disease – and therefore, to some degree, mitigate psychopathological symptoms. Thus, quality of life, participation in daily activities, and independence in MS patients could all be positively impacted by an improved general fitness.

7. Literaturverzeichnis

- Adams, S. C., DeLorey, D. S., Davenport, M. H., Stickland, M. K., Fairey, A. S., North, S., ... Courneya, K. S. (2017). Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*, 123(20), 4057-4065.
- Amato, M. P., Derfuss, T., Hemmer, B., Liblau, R., Montalban, X., Soelberg Sørensen, P., ... Wekerle, H. (2017). Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Multiple Sclerosis Journal*, 2017, Jan 6.
- Amedei, A., Prisco, D., & D'Elios, M. M. (2012). Multiple sclerosis: The role of cytokines in pathogenesis and in therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(10), 13438-13460.
- Andreasen, A. K., Stenager, E., & Dalgas, U. (2011). The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(9), 1041–1054.
- Asano, M., & Finlayson, M. L. (2014). Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Multiple Sclerosis International*, 2014(1), 798285.
- Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2013). Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(6), 726–732.
- Bacon, A. P., Carter, R. E., Ogle, E. A., & Joyner, M. J. (2013). VO₂max Trainability and High Intensity Interval Training in Humans: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8.
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9(3), 219–227.
- Bednarczyk, M. R., Aumont, A., Décary, S., Bergeron, R., & Fernandes, K. J. L. (2009). Prolonged voluntary wheel-running stimulates neural precursors in the hippocampus and forebrain of adult CD1 mice. *Hippocampus*, 19(10), 913–927.
- Bertin, B., Desreumaux, P., & Dubuquoy, L. (2010). Obesity, visceral fat and Crohn's disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(5), 574–580.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *Journal of Aging Research*, 2013,657508.
- Blair, S. N. (2014). Age-specific exercise capacity threshold for mortality risk

- assessment in male veterans. *Circulation*, 130(8), 653–658.
- Bouchard, C., Sarzynski, M. A., Rice, T. K., Kraus, W. E., Church, T. S., Sung, Y. J., ... Rankinen, T. (2011). Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *Journal of Applied Physiology* 110(5), 1160–1170.
- Bower, J. E. (2015). Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Science*, 11(10), 597–609.
- Brawner, C. A., Keteyian, S. J., & Ehrman, J. K. (2002). The relationship of heart rate reserve to VO₂ reserve in patients with heart disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(3), 418–422.
- Briken, S., Gold, S. M., Patra, S., Vettorazzi, E., Harbs, D., Tallner, A., ... Heesen, C. (2014). Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(3), 382–390.
- Brooks, G., Fahey, D., & Baldwin, M. (2005). *Exercise Physiology Human Bioenergetics and its Applications* (3rd ed.). McGraw Hill, New York. 205-230.
- Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., Pescatello, L. S., Ryan, S. M., Pescatello, S. M., Moker, E., ... Johnson, B. T. (2012). The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 7.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013). High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part II: Anaerobic energy, neuromuscular load and practical applications. *Sports Medicine*.
- Burke, L. M., van Loon, L. J. C., & Hawley, J. A. (2017). Postexercise muscle glycogen resynthesis in humans. *Journal of Applied Physiology*, 122(5), 1055–1067.
- Burton, J. M., O'Connor, P. W., Hohol, M., & Beyene, J. (2009). Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(12).
- Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378, 169–180.
- Casla, S., Lopez-Tarruella, S., Jerez, Y., Marquez-Rodas, I., Galvo, D. A., Newton, R. U., ... Martin, M. (2015). Supervised physical exercise improves VO₂max, quality of life, and health in early stage breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153(2), 371–382.
- Castellano, V., Patel, D., & White, L. (2008). Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. *Journal of Applied Physiology*, 104, 1697–1702.

- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2018). Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *Journal of Inflammation Research*, 2018(2), 103–110.
- Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M., DeLuca, J., DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., ... Sorrentino, G. (2015). Environmental Factors Promoting Neural Plasticity: Insights from Animal and Human Studies. *Brain Pathology*, 2017(1), 79–98.
- Coles, A. J., Compston, D. A. S., Selmaj, K. W., Lake, S. L., Moran, S., Margolin, D. H., ... Tandon, P. K. (2008). Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 359(17), 1786–1801.
- Comi, G., Leocani, L., Rossi, P., & Colombo, B. (2001). Pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol*, 248, 174–179.
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502–1517.
- Conway, J. M., Chanetsa, F. F., & Wang, P. (1997). Intraabdominal adipose tissue and anthropometric surrogates in African American women with upper- and lower-body obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66(6), 1345–1351.
- Covarrubias, A. J., & Horng, T. (2014). IL-6 strikes a balance in metabolic inflammation. *Cell Metabolism*, 19(6), 898–899.
- Cramp, F., & J, B.-D. (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), 1–82.
- Cress, M. E., & Meyer, M. (2003). Maximal voluntary and functional performance levels needed for independence in adults aged 65 to 97 years. *Physical Therapy*, 83(1), 37–48.
- Dalgas, U., Stenager, E., & Ingemann-Hansen, T. (2008). Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(1), 35–53.
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H. J., Knudsen, C., ... Ingemann-Hansen, T. (2010). Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(4), 480–490.
- Dalgas, U., Stenager, E., Sloth, M., & Stenager, E. (2015). The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *European Journal of Neurology*, 22(3), 443–534.
- Ebers, G. C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(3), 268–277.

- Elbers, R. G., Rietberg, M. B., van Wegen, E. E. H., Verhoef, J., Kramer, S. F., Terwee, C. B., & Kwakkel, G. (2012). Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 21(6), 925–944.
- Faissner, S., & Bochum, R. G. (2018). Aktuelle Therapien und Zukunftsoptionen für die progrediente Multiple Sklerose, 20(4), 28–36.
- Farrell, P., Joyner, M. J., & Caiozzo, V. J. (2012). ACSM's Advanced Exercise Physiology (Second Edi). Lippincott, Williams & Wilkins. Baltimore. 313-331.
- Faude, O., Kindermann, W., & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 39, 469–490.
- Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., ... Barkhof, F. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*. 2016(2).
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 21(1), 9–14.
- Flachenecker, P., Stuke, K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., ... Rieckmann, P. (2008). Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105(7), 113–119.
- Friedl, K. E. (2009). Waist circumference threshold values for type 2 diabetes risk. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(4), 761–769.
- Gaskill, S. E., Ruby, B. C., Walker, a J., Sanchez, O. a, Serfass, R. C., & Leon, a S. (2001). Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(11), 1841–1848.
- Gelfand, J. M. (2014). *Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. München. (1st Ed., Vol. 122).
- Gläser, S., Ittermann, T., Schäper, C., Obst, A., Dörr, M., Spielhagen, T., ... Ewert, R. (2013). Referenzwerte für die Spiroergometrie – Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP) The [The Study of Health in Pomerania (SHIP) reference values for cardiopulmonary exercise testing]. *Pneumologie*, 67(1), 58–63.
- Gleeson, M., McFarlin, B., & Flynn, M. (2006). Exercise and toll-like receptors.

- Exercise Immunology Review*, 12, 34–53.
- Gold, S. M., & Voskuhl, R. R. (2016). Pregnancy and multiple sclerosis : from molecular mechanisms to clinical application. *Seminars in Immunopathology*, 38(6), 709–718.
- Gondim, O. S., De Camargo, V. T. N., Gutierrez, F. A., De Oliveira Martins, P. F., Passos, M. E. P., Momesso, C. M., ... Cury-Boaventura, M. F. (2015). Benefits of regular exercise on inflammatory and cardiovascular risk markers in normal weight, overweight and obese adults. *PLoS ONE*, 10(10), 1–14.
- Goodin, D. S., Frohman, E. M., Garmany, G. P., Halper, J., Likosky, W. H., Lublin, F. D., ... van den Noort, S. (2002). Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*, 58(2), 169–178.
- Gormley, S. E., Swain, D. P., High, R., Spina, R. J., Dowling, E. a, Kotipalli, U.S., & Gandrakota, R. (2008). Effect of Intensity of Aerobic Training on VO2max. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(7), 1336–1344.
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29, 415–445.
- Hammond, S. R., English, D. R., & McLeod, J. G. (2000). The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain*, 123(2000), 968–974.
- Harber, M. P., Kaminsky, L. A., Arena, R., Blair, S. N., Franklin, B. A., Myers, J., & Ross, R. (2017). Impact of Cardiorespiratory Fitness on All-Cause and Disease-Specific Mortality: Advances Since 2009. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 60(1), 11-20.
- Hedström, a K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(7), 788–793.
- Heine, M., Rietberg Marc, B., van Wegen Erwin, E. H., Port Ingrid van, de, & Kwakkel, G. (2012). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(7).
- Heine, M., Van De Port, I., Rietberg, M., van Wegen, E., & Kwakkel, G. (2015). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 11(9).
- Heine, M., Verschuren, O., Hoogervorst, E. L., van Munster, E., Hacking, H. G., Visser-Meily, A., ... Kwakkel, G. (2017). Does aerobic training alleviate fatigue

- and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(11), 1517-1526.
- Helgerud, J., Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., ... Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39, 665–671.
- Hjerkind, K. V., Stenehjem, J. S., & Nilsen, T. I. L. (2017). Adiposity, physical activity and risk of diabetes mellitus: prospective data from the population-based HUNT study, Norway. *BMJ Open*, Jan 6., 7(1).
- Imitola, J., Chitnis, T., & Khoury, S. J. (2006). Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis: potential implications for future therapies. *Archives of Neurology*, 63(1), 25–33.
- Inzlicht, M., & Marcora, S. M. (2016). The central governor model of exercise regulation teaches us precious little about the nature of mental fatigue and self-control failure. *Frontiers in Psychology*, 7(5), 1–6.
- Johnston R.B. & Joy J.E. (2001). Multiple Sclerosis: Current status and strategies for the future. National Academy Press. Washington, DC, 457.
- Jongen, P. J., Ter Horst, A. T., & Brands, A. M. (2012). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Medica*, 103(2), 73–96.
- Joyner, M. J. (1991). Modeling: optimal marathon performance on the basis of physiological factors. *Journal of Applied Physiology. Bethesda*, 70(2), 683–687.
- Kaminsky, L. A., Arena, R., Beckie, T. M., Brubaker, P. H., Church, T. S., Forman, D. E., ... Williams, M. A. (2013). The importance of cardiorespiratory fitness in the United States: The need for a national registry: A policy statement from the American heart association. *Circulation*, 127(5), 652–662.
- Kavanagh, T., Mertens, D. J., Hamm, L. F., Beyene, J., Kennedy, J., Corey, P., & Shephard, R. J. (2002). Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*, 106(6), 666–671.
- Kerling, A., Keweloh, K., Tegtbur, U., Kück, M., Grams, L., Horstmann, H., & Windhagen, A. (2015). Effects of a short physical exercise intervention on patients with multiple sclerosis (MS). *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 15761–15775.
- Keteyian, S. J., Brawner, C. A., Savage, P. D., Ehrman, J. K., Schairer, J., Divine, G., ... Ades, P. A. (2008). Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *American Heart Journal*, 156(2), 292–300.
- Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*, 9(5), 520-532.

- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., ... Sone, H. (2009). Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. *Journal of the American Medical Association*, 301(19).
- Kroidl, R., Schwarz, S., Burghardt, L., & Fritsch, J. (2014). Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht (3. Ausgabe). Thieme Verlag, Stuttgart. 110-135, 230-310.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Manuel Gómez, J., ... Pichard, C. (2004). Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition. Edinburgh*. 23(6), 1430–1453.
- Latimer-Cheung, A. E., Martin Ginis, K. A., Hicks, A. L., Motl, R. W., Pilutti, L. A., Duggan, M., ... Smith, K. M. (2013). Development of Evidence-Informed Physical Activity Guidelines for Adults With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(9), 1829–1836.
- Latimer-Cheung, A. E., Pilutti, L. A., Hicks, A. L., Martin Ginis, K. A., Fenuta, A. M., MacKibbin, K. A., & Motl, R. W. (2013). Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: A systematic review to inform guideline development. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(9), 1800–1828.
- Laursen, P. B. (2010). Training for intense exercise performance: High-intensity or high-volume training? *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 20(2), 1–10.
- Laursen, P. B., Shing, C. M., Peake, J. M., Coombes, J. S., & Jenkins, D. G. (2002). Interval training program optimization in highly trained endurance cyclists. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(11), 1801–1807.
- Lavie, C. J., Arena, R., Swift, D. L., Johannsen, N. M., Sui, X., Lee, D. C., ... Blair, S. N. (2015). Exercise and the cardiovascular system: Clinical science and cardiovascular outcomes. *Circulation Research*, 117(2), 207–219.
- Leckie, R. L., Weinstein, A. M., Hodzic, J. C., & Erickson, K. I. (2012). Potential moderators of physical activity on brain health. *Journal of Aging Research*, 10, 626.
- Lee, D., Artero, E. G., Sui, X., & Blair, S. N. (2010). Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. *Journal of Psychopharmacology. Oxford*. 24(4), 27–35.
- Lin, X., Zhang, X., Guo, J., Roberts, C. K., McKenzie, S., Wu, W. C., ... Song, Y.

- (2015). Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*, 4(7), 1–28.
- Löllgen, H. (2004). Das anstrengungsempfinden (RPE, Borg-skala). *Deutsche Zeitschrift Fur Sportmedizin*, 55(11), 299–300.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. a, Cutter, G. R., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., ... Lubetzki, C. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis. 83(3), 278–86.
- Maier, J. (2015). Peak Blood Lactate Levels and Peak Performance Markers in Two Groups of MS Patients Performing an Exhaustive Bicycle Ergometry. Medizinische Dissertation, 57–78.
- Mainero, C., Faroni, J., Gasperini, C., Filippi, M., Giugni, E., Ciccarelli, O., ... Pozzilli, C. (1999). Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 246(6), 454–458.
- Marcora, S. M. (2009). Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs. *Journal of Applied Physiology*, 106(6), 2060–2062.
- Marcora, S. M., Staiano, W., & Manning, V. (2009). Mental fatigue impairs physical performance in humans. *Journal of Applied Physiology*, 106, 857–864.
- Marrie, R., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. (2009). High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(1), 105–113.
- McArdle, W. D. (2009). Exercise Physiology, Nutrition, Energy, and Human Performance, Seventh Edition. Lippincott, Williams & Wilkins. Baltimore. 185-210.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121–127.
- Meinl, E., Krumbholz, M., & Hohlfeld, R. (2006). B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Annals of Neurology*, 59(6), 880–892.
- 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 Neurology*, 14, 58.
- Meyer, K., Samek, L., Schwaibold, M., Westbrook, S., Hajric, R., Beneke, R., ... Roskamm, H. (1997). Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(3), 306–312.
- Meyer, T. (2003). Der Respiratorische Quotient (RQ). *Deutsche Zeitschrift Fur Sportmedizin*, 54(1), 29–30.
- Meyer, T., Scharhag, J., & Kindermann, W. (2005). Peak oxygen uptake: Myth and truth about an internationally accepted reference value. *Zeitschrift für Kardiologie*. 20(1), 115-130.
- Milanović, Z., Sporiš, G., & Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Medicine*, 45(10), 1469–1481.
- Milo, R., & Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A387–A394.
- Milo, R., & Miller, A. (2014). Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 518–524.
- Morris, M. G., Dawes, H., Howells, K., Scott, O. M., & Cramp, M. (2008). Relationships between muscle fatigue characteristics and markers of endurance performance. *Journal of Sports Science and Medicine*, 7(4), 431–436.
- Moss, H. (2017). Visual consequences of medications for multiple sclerosis: the good, the bad, the ugly, and the unknown. *Eye and Brain*, Volume 9, 13–21.
- Motl, R. W. (2014). Lifestyle physical activity in persons with multiple sclerosis: the new kid on the MS block. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(8), 1025–1029.
- Motl, R. W., Dlugonski, D., Pilutti, L., Sandroff, B., & McAuley, E. (2012). Premorbid physical activity predicts disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 323(1–2), 123–127.
- Myers, J., McAuley, P., Lavie, C. J., Despres, J. P., Arena, R., & Kokkinos, P. (2015). Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Major Markers of Cardiovascular Risk: Their Independent and Interwoven Importance to Health Status. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(4), 306–314.
- Neeper, S. A., Gómez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. W. (1996). Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Research*, 726(1–2), 49–56.

- Neil, S. E., Klika, R. J., Garland, S. J., McKenzie, D. C., & Campbell, K. L. (2013). Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 21(3), 873–881.
- Ness, J. M., Chabas, D., & Sadovnick, A. D. (2011). Clinical features of children and therapeutic strategies in pediatric multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 8(1), 37–46.
- Noakes, T. D. (2007). The central governor model of exercise regulation applied to the marathon. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 37(4–5), 374–377.
- Noakes, T. D. (2012). The Central Governor Model in 2012: eight new papers deepen our understanding of the regulation of human exercise performance. *British Journal of Sports Medicine*. 46(1-3).
- Nogales-Gaete, J., Aracena, R., Cepeda-Zumaeta, S., Eloiza, C., Agurto, P., Díaz, V., ... Araya, C. (2014). Clinical features of 314 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Revista Médica de Chile*, 142(5), 559–566.
- Opara, J., Broła, W., Wylęgała, A., & Wylęgała, E. (2016). Uhthoff's phenomenon 125 years later - what do we know today? *Journal of Medicine and Life*, 9(1), 101–105.
- Pearson, E. J. M., Morris, M. E., & McKinstry, C. E. (2017). Cancer related fatigue: implementing guidelines for optimal management. *BMC Health Services Research*, 17(1), 496.
- Penner, I. K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(12), 1509–1517.
- Petajan, J. H., Gappmaier, E., White, a T., Spencer, M. K., Mino, L., & Hicks, R. W. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 39(4), 432–441.
- Pilutti, L. A., Greenlee, T. A., Motl, R. W., Nickrent, M. S., & Petruzzello, S. J. (2013). Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 75(6), 575–580.
- Pires, F. D. O., Silva, A. E. L., Gagliardi, J. F. L., Barros, R. V., Augusta, M., & Dal, P. (2006). Characterization of the blood lactate curve and applicability of the Dmax model in a progressive protocol on treadmill. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 12(2), 61–65.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302.

- R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, U. K. Z. (2015). Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose – Pathogenese , Klinik , Diagnostik und Therapie Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis – Pathogenesis. *Fortschritte Neurologische Psychiatrie*, 83, 211–220.
- Rahe, J., & Kalbe, E. (2015). Effekte kombinierten kognitiven und physischen Trainings auf die Kognition gesunder älterer Menschen : ein Literaturüberblick Effects of Combined Cognitive and Physical Training on Cognition of Healthy Older Adults : A Literature Review. *Fortschritte Neurologische Psychiatrie*, 83(1), 18–29.
- Rieckmann, P. (2006). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose Aktuelle Therapieempfehlungen. *DMSG. Update 2006* (November), 1–25.
- Rietberg, M., Brooks, D., Bmj, U., & Kwakkel, G. (2011). Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(3).
- Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J., Brunnschweiler, H., Huber, S., Ammann, W., ... Leenders, K. L. (1997). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*, 48(6), 1566–1571.
- Rønnestad, B. R., Hansen, J., & Ellefsen, S. (2014). Block periodization of high-intensity aerobic intervals provides superior training effects in trained cyclists. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 24(1), 34–42.
- Schlüter, K., Maier, J., Patra, S., Gold, S. M., Heesen, C., & Schulz, K. H. (2017). Aberrant peak lactate response in MS. *NeuroRehabilitation*, 41(4), 811–822.
- Schwid, S. R., Thornton, C. a, Pandya, S., Manzur, K. L., Sanjak, M., Petrie, M. D., ... Goodman, a D. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*, 53(4), 743-750.
- Scribbans, T. D., Vecsey, S., Hankinson, P. B., Foster, W. S., & Gurd, B. J. (2016). The Effect of Training Intensity on VO2 max in Young Healthy Adults: A Meta-Regression and Meta-Analysis. *International Journal of Exercise Science*, 9(2), 230–247.
- Seiler, K. S., & Kjerland, G. O. (2006a). Quantifying training intensity distribution in elite endurance athletes: is there evidence for an “optimal” distribution? *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 16(1), 49–56.
- Seiler, S., & Tønnessen, E. (2009). Intervals, Thresholds, and Long Slow Distance: the Role of Intensity and Duration in Endurance Training. *Sportscience*, 13, 32–53.
- Sheean, G. L., Murray, N. M., Rothwell, J. C., Miller, D. H., & Thompson, a J.

- (1997). An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, 120, 290-315.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011a). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of International Medecine*, 269(1), 107-117.
- St Clair Gibson, a, & Noakes, T. D. (2004). Evidence for complex system integration and dynamic neural regulation of skeletal muscle recruitment during exercise in humans. *British Journal of Sports Medicine*, 38(6), 797–806.
- Stoeggel, T. L., & Sperlich, B. (2015). The training intensity distribution among well-trained and elite endurance athletes. *Frontiers in Physiology*, 6(10), 295.
- Sutton, J. R. (1992). VO₂max--new concepts on an old theme. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 24, 26–29.
- Svejgaard, A. (2008). The immunogenetics of multiple sclerosis. *Immunogenetics*, 60(6), 275-286.
- Svenningsson, A., Celius, E., Schreiber, K., Fuchs, S., Falk, E., Berko, S., ... Penner, I. K. (2012). Natalizumab Reduces Fatigue as Measured by the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) - First Results from the TYNERGY Trial. *PLoS ONE*, 2013, 8(3).
- Tanner, R. K., & Gore, C. J. (2013). Physiological Tests for Elite Athletes. (Australian Institute of Sports, 3rd ed.). Human Kinetics. Champaign. 77-103.
- Twoerk, S., Wiesmeth, S., Spindler, M., Wirtz, M., Schipper, S., Pöhlau, D., ... Kugler, J. (2010). Disability status and quality of life in multiple sclerosis: non-linearity of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 55.
- Uhrbrand, A., Stenager, E., Pedersen, M. S., & Dalgas, U. (2015). Parkinson's disease and intensive exercise therapy - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Neurological Sciences*, 353(1-2), 9-19.
- Uhthoff, W. (1889). Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. A. Hirschwald, Berlin. 35–41.
- Vilela, V. C., Pacheco, R. L., Latorraca, C. O. C., Pachito, D. V., & Riera, R. (2017). What do Cochrane systematic reviews say about non-pharmacological interventions for treating cognitive decline and dementia? *Sao Paulo Medical Journal*, 135(3), 309–320.
- Wahl, P., Bloch, W., & Mester, J. (2009). Moderne Betrachtungsweisen des Laktats: Laktat ein überschätztes und zugleich unterschätztes Molekül. *Schweizerische Zeitschrift Fur Sportmedizin Und Sporttraumatologie*, 57(3), 101–107.

- Wandinger, K., Jabs, W., Siekhaus, A., Bubel, S., Trillenber, P., Wagner, H., ... Hennig, H. (2000). Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology*, 55(July), 178–184.
- Wasserman, K., Beaver, W. L., & Whipp, B. J. (1990). Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation*, 81, 1114-1130.
- Weiland, T. J., Jelinek, G. a., Marck, C. H., Hadgkiss, E. J., van der Meer, D. M., Pereira, N. G., & Taylor, K. L. (2015). Clinically Significant Fatigue: Prevalence and Associated Factors in an International Sample of Adults with Multiple Sclerosis Recruited via the Internet. *PloS One*, 10(2), e0115541.
- Wendebourg, M. J., Heesen, C., Finlayson, M., Meyer, B., Pöttgen, J., & Köpke, S. (2017). Patient education for people with multiple sclerosis-Associated fatigue: A systematic review. *PLoS ONE*, 12(3), 1–14.
- Wens, I., Dalgas, U., Vandenabeele, F., Grevendonk, L., Verboven, K., Hansen, D., & Eijnde, B. O. (2015). High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *Plos One*, 10(9).
- Westhoff, M., Rühle, K. H., Greiwing, A., Schomaker, R., Eschenbacher, H., Siepmann, M., & Lehnigk, B. (2013). Ventilatorische und metabolische (Laktat-) Schwellen, Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Spiroergometrie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138(6), 275–280.
- WHO/FAO Experts. (2003). Diet , Nutrition and the prevention of chronic Disease. *Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation*. 2003, 916-920.
- Wingerchuk, D. M., & Carter, J. L. (2014). Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clinic Proceedings*, 2014, 89(2), 225-240.
- Yoon, B.-K., Kravitz, L., & Robergs, R. (2007). VO₂max, protocol duration, and the VO₂ plateau. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39, 1186–1192.
- Ziemssen, T. (2009). Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *Journal of the Neurological Sciences*, 277(1), 37-41.

8. Anhang

8.1. Weitere Tabellen

Tabelle A-1 FSMC-Cut-off-Werte, nach Penner et al. 2009

Skalen	Symptomatik	Cut-Off
FSMC_sum	+ (mild)	≥ 43
	++ (moderat)	≥ 53
	+++ (stark)	≥ 63
FSMC_moto	+	≥ 22
	++	≥ 27
	+++	≥ 32
FSMC_cog	+	≥ 22
	++	≥ 28
	+++	≥ 34

Tabelle A-2 Zusammenhang sub-maximaler leistungsphysiologischer Parameter mit dem FSMC und EDSS

	P_{VT1} (W/kg)	VO_{2VT1} (ml/min)
P_{max} (W/kg)	0,811**	0,775**
Lak_{max} (mmol/l)	0,505**	0,480**
VO_{2Peak} (ml/min)	0,734**	0,744**
EDSS	-0,383*	-0,359
FSMC Gesamt	-0,322	-0,327
FSMC kognitiv	-0,290	-0,309
FSMC motorisch	0,317	-0,316

Anmerkungen: **. Die Korrelation ist auf dem Niveau $\leq 0,01$ (2-seitig) signifikant.

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau $\leq 0,05$ (2-seitig) signifikant.

Tabelle A-3 Gruppenvergleich (TG+ WLC) anthropometrischer Daten zu Zeitpunkten t0 und t1 (t-Test)

	t0				t1			
	TG	WLC	t	p	TG	WLC	t	p
Alter	38,15 ± 9,6	39,79 ± 9,58	-0,710	0,480				
EDSS	1,60 ± 0,9	1,70 ± 1,0	-0,783	0,437	1,52 ± 1,1	1,86 ± 0,8	-1,024	0,311
Gewicht	80,9 ± 20,2	69,05 ± 11,0	2,783	<0,01	81,0 ± 20,7	70,01 ± 10,8	1,345	0,011
BMI	26,69 ± 6,8	23,7 ± 3,5	2,123	0,037	26,77 ± 6,8	24,05 ± 3,4	1,912	0,061
Bauch- umfang	91,72 ± 17,6	81,73 ± 9,5	2,543	0,013	93,27 ± 14,4	85,04 ± 9,26	2,451	0,017

Tabelle A-4 Post-hoc Analyse (t-Test) der WLC und TG bei Veränderungen der Parameter im Beobachtungszeitraum

	TG				WLC			
	t0	t1	t	P	t0	t1	t	P
VO _{2VT1}	2115,58 ± 679	2187,35 ± 752	-2,159	0,038	1729,71 ± 406	1749,12 ± 454	0,673	0,506
absolute P _{max}	160,39 ± 42	184,34 ± 53	-3,375	0,002	139,48 ± 42	139,73 ± 27	-0,102	0,920
P _{Vt1}	74,94 ± 21	86,5 ± 33	-2,129	0,041	70,35 ± 21	66,12 ± 2,6	1,345	0,188

8.2. Weitere Abbildungen

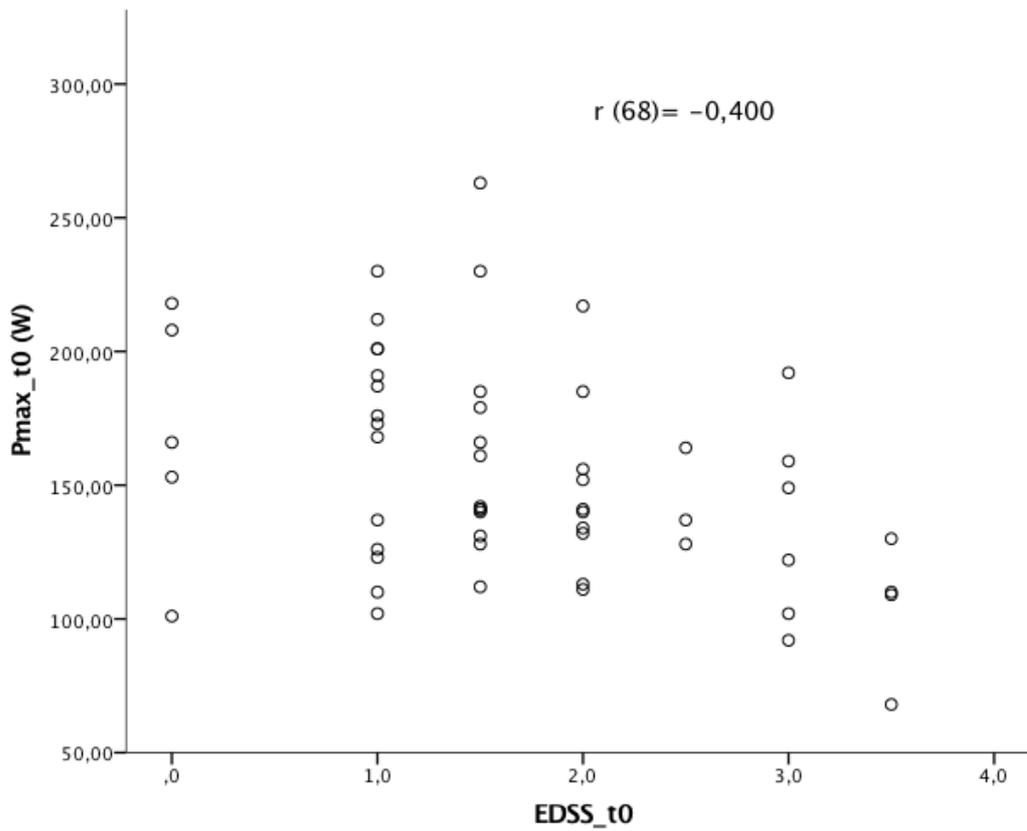


Abbildung A-1 Zusammenhang von P_{max} mit dem EDSS Score

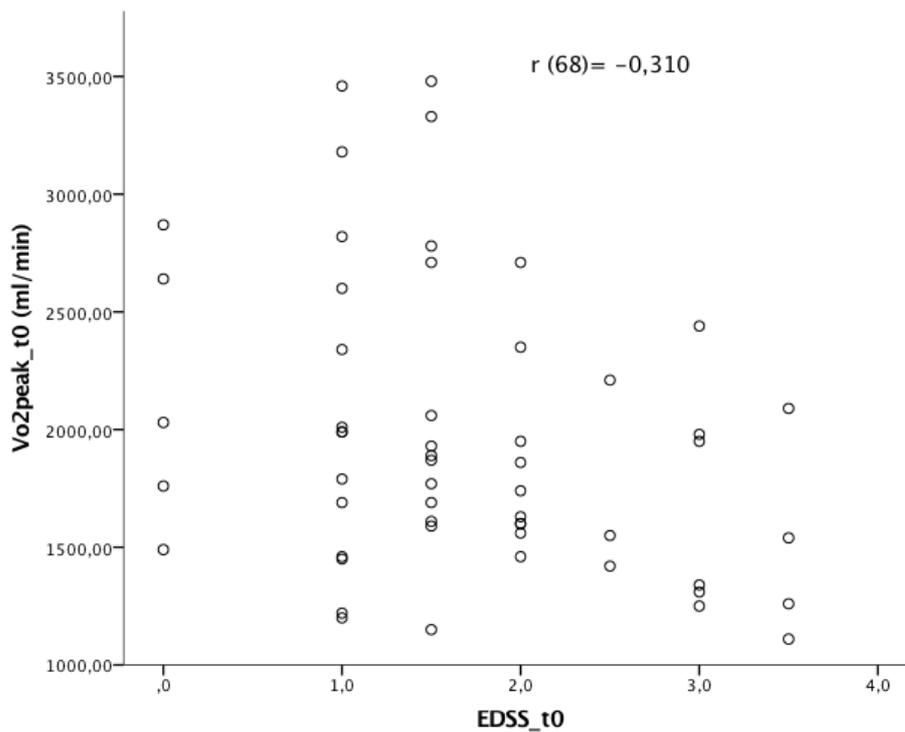


Abbildung A-2 Zusammenhang von VO_{2Peak} mit dem EDSS Score

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1 Zusammenhang maximaler Laktatwerte mit P_{\max} (blau) und $VO_{2\text{Peak}}$ (grün) zu Beobachtungszeitpunkt t_0	46
Abbildung 3-2 Zusammenhang zwischen FSMC_sum und P_{\max}	49
Abbildung 3-3 Zusammenhang FSMC_sum mit dem $VO_{2\text{Peak}}$	50
Abbildung 3-4 inverser Zusammenhang Lakmax mit dem EDSS Score zum Zeitpunkt t_0	50
Abbildung 3-5 Veränderung der P_{\max} (W) im Beobachtungszeitraum in der TG (blau) und WLC (grün)	54
Abbildung 3-6 Unterschied in der $VO_{2\text{Peak}}$ im Beobachtungszeitraum in der TG (blau) und WLC (grün)	57
Abbildung 3-7 FSMC Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt t_0 in TG (schwarz) und WLC (grau).....	59
Abbildung 3-8 FSMC Gruppen zum Beobachtungszeitpunkt t_0 in TG (schwarz) und WLC (weiß)	59
Abbildung A-1 Zusammenhang P_{\max} mit dem EDSS Score.....	103
Abbildung A-2 Zusammenhang $VO_{2\text{Peak}}$ mit dem EDSS Score.....	103

8.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 FSMC-Items, nach Penner et al. 2009	41
Tabelle 3-1 Deskriptive Daten aller Probanden (Mittelwert (MD) und Standardabweichung (SD)) zum Zeitpunkt t_0	44
Tabelle 3-2 Leistungsphysiologische Daten aller Probanden zum.....	45
Tabelle 3-3 Ergebnisse des FSMC-Fragebogens aller Probanden und Einteilung nach Schweregrad der Fatigue-Symptomatik zu t_0	47
Tabelle 3-4 Zusammenhang verschiedener physiologischer Parameter mit dem EDSS und den jeweiligen FSMC-Skalen	48
Tabelle 3-5 Anthropometrische und krankheitsbezogene Daten der Probanden von TG und WLC zu t_0 und t_1	52
Tabelle 3-6 Leistungsphysiologische Parameter zu t_0 und t_1	56
Tabelle 3-7 FSMC-Skalen zu t_0 und t_1 in der TG und WLC	58
Tabelle A-1 FSMC-Cut-off-Werte, nach Penner et al. 2009.....	101
Tabelle A-2 Zusammenhang sub-maximaler leistungsphysiologischer Parameter mit dem FSMC und EDSS	101

Tabelle A-3 Gruppenvergleich (TG+ WLC) anthropometrischer Daten zu Zeitpunkten t0 und t1 (t-Test).....	102
Tabelle A-4 Post-hoc Analyse (t-Test) der WLC und TG bei Veränderungen der Parameter im Beobachtungszeitraum.....	102

8.5. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Varianzanalyse
BIA	Bioelektro-Impedanzmethode zur Messung und Darstellung der Körperkomposition
BMI	Body-Mass-Index
BORG	subjektive Belastungsskala
CIS	klinisch isoliertes Syndrom
COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRF	neoplastisch bedingtes Fatigue Symptom
DMT	krankheitsmodulierende Therapie
EDSS	Multiple Sklerose Handicap Skala
FSMC	Fatigue Skala für motorische und kognitive Fatigue
HIIT	hoch intensives Intervall Training
IL	Interleukin
LaC _{max}	maximale Laktat Konzentration, die in der Spiroergometrie erreicht wurde
LIT	niedrig intensives Training
LT	Laktatschwelle
MD	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
O ₂	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau der Irrtumswahrscheinlichkeit

pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
P_{\max}	maximaler Wattwert, der in der Spiroergometrie über 30s erreicht wurde
PPMS	primär progressive MS
P_{VT1}	Leistung an der ersten ventilatorischen Schwelle
r	Korrelationskoeffizient
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RQ	respiratorischer Quotient/ Kompensationspunkt
RRMS	rezidivierende, remittierende MS
SD ±	Standard Abweichung
SPMS	sekundär progressive MS
Tab.	Tabelle
TG	Trainingsgruppe
TH	regulatorische T-Zellen
TNF	Tumor Nekrose Faktor
UKE	Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
VAT	viszerale Fettmasse
VCO_2	Kohlendioxidabgabe
VE	Ventilation
VO_2	Sauerstoffaufnahme
VO_{2Peak}	maximal erreichte Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie
VO_{2VT1}	Sauerstoffaufnahme an der ersten ventilatorischen Schwelle
VT	ventilatorische Schwelle
W	Watt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WLC	Kontrollgruppe
ZNS	zentrales Nervensystem

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen mich bei allen zu bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, für ihre Zeit und das Vertrauen in die Studie und Einrichtung.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Karl-Heinz Schulz, der meine Dissertation betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen, die Diskussionen und konstruktive Kritik bei der Erstellung der Arbeit und die Geduld möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich bei Stefan Patra für die Einführung in die Spiroergometrie und Sportmedizin. Zudem möchte ich mich bei meiner Mitdoktorantin Dr. Josephina Maier, für die netten Gespräche und kollegialen Unterstützung in der Sportmedizin bedanken. Des Weiteren gebührt Hannah Spielmann Dank für die kompetente, freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. Elke Kalbe bedanken, die mir stets in wichtigen Momenten den nötigen Schubs in die richtige Bahn gibt und ohne Ihre tatkräftige Unterstützung die Arbeit wohl nie zu Ende gestellt worden wäre.

Ich bedanke mich bei Familie Peters, die immer ein offenes Ohr für mich haben und mir halfen die Arbeit fertig zu stellen, ganz besonders bei meiner Freundin Dr. Kim Peters für den täglichen Rückhalt, das Korrekturlesen und das liebevolle geduldige Verständnis während allen Phasen dieser Arbeit.

Abschließend gebührt ein sehr großer Dank meiner Familie für die große Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung, den hilfreichen Gesprächen in großer und kleiner Runde und der Schaffung eines unterstützenden Umfeldes. Ganz besonders bei meinem Großvater, den der Abschluss dieser Arbeit sicherlich sehr gefreut hätte.

10. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

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.

Hamburg, den 14.02.2019:

(Golo Philippe Rührken)