

Effekte eines Ausdauertrainings unter normobaren Hypoxiebedingungen auf die Mobilität bei Patienten mit Multipler Sklerose: Ergebnisse einer randomisierten, prospektiven Pilotstudie

A. Pfitzner¹, P. Flachenecker², U. K. Zettl¹

Zusammenfassung

Hintergrund: Spastik und eingeschränkte Gehfähigkeit gehören zu den häufigen und stark belastenden Symptomen der Multiplen Sklerose (MS). Neben konventioneller Physiotherapie beinhaltet das Behandlungskonzept ein adaptiertes Ausdauertraining. Um den zusätzlichen Einfluss eines derartigen Trainings unter normobaren Hypoxiebedingungen auf die Leistungsfähigkeit bei MS Patienten zu untersuchen, wurde eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie durchgeführt.

Patienten und Methoden: MS-Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit, die sich im Studienzeitraum zu einer stationären Rehabilitationsmaßnahme im NRZ Quellenhof befanden, wurde die Teilnahme an der Untersuchung angeboten. Nach Einschluss wurden die Patienten per Losverfahren in eine von drei Therapiegruppen randomisiert. Alle Gruppen erhielten während des gesamten Studienzeitraumes ein individuelles und symptomspezifisches Rehabilitationsprogramm. Ein Teil der Patienten absolvierte zusätzlich ein durch erfahrene Physiotherapeuten überwacht Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer. Dieses Training fand entweder unter Normalhöhnennull (NHN)- (Ergometergruppe, EG) oder hypoxischen Bedingungen (Höhenkammergruppe, HKG) statt, wie sie auf circa 2.500 m Höhe herrschen (15,5 Vol.-% O₂). Die Patienten, die nur das Rehabilitationsprogramm erhielten, dienten als Kontrollgruppe (KG). Das Training fand an sechs Tagen in der Woche über einen Zeitraum von zwei Wochen statt. Zu Studienbeginn wurden demographische und klinische Daten, EDSS, Barthel-Index, Spastik (Multiple Sclerosis Spasticity Scale, MSSS-88), Gehfähigkeit (10-Meter-Gehtest (10mGT) und die Ausdauerleistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest, 6minGT) erhoben. Eine erneute Ergebnismessung erfolgte zum Abschluss der Behandlung.

Ergebnisse: Von 32 Patienten (Alter: 43,4 ± 7,5 Jahre; m:w = 10:22, EDSS 4,3 ± 1,5) konnten die Daten analysiert werden. Elf Patienten wurden in die KG, acht Patienten in die EG und 13 in die HKG randomisiert. Die beiden Ergometergruppen trainierten im Durchschnitt 527 Minuten auf dem Fahrradergometer, acht von ihnen unter NHN (EG: Alter 44,5 ± 11,3 Jahre; m:w = 4:4) und 13 unter Hypoxiebedingungen (HKG: Alter 42,3 ± 6,0 Jahre; m:w = 4:9). In der Gesamtgruppe (n = 32) kam es während des Studienverlaufes zu einer signifikanten Verbesserung der Gehstrecke (6minGT) und der Spastik (MSSS-88) ($p \leq 0,01$). Bezogen auf die einzelnen Gruppen kam es ausweislich der MSSS-88 in beiden Trainingsgruppen zu einer signifikanten Verbesserung der Spastik ($p \leq 0,01$), nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Im 6minGT steigerte sich nur die HKG signifikant ($p \leq 0,01$).

Fazit: Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer ist für MS-Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit gut umsetzbar und hat einen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zum üblichen Rehabilitationsprogramm. Die Kombination des Ausdauertrainings mit der Exposition gegenüber normobarer Hypoxie wird von den untersuchten MS-Patienten gut vertragen und hat das Potential, die Ausdauerleistung im Vergleich zum Ausdauertraining unter NHN-Bedingungen zusätzlich zu steigern.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Spastik, Hypoxie, Ausdauertraining

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion Neuroimmunologie, Universität Rostock

² Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und kann zu einer bleibenden Behinderung bei jungen Erwachsenen führen [22, 34]. MS-Patienten leiden häufig unter einer eingeschränkten Gehfähigkeit, die zu Immobilität, Abhängigkeit und Minderung der Lebensqualität führt [17, 24]. Ursächlich kann neben Paresen der Beine, Fatigue, Koordinations- und Sensibilitätsstörungen eine Spastik sein. Sie führt zu einem Verlust von Kraft- und Ausdauerleistung in der von ihr betroffenen Muskulatur [7, 19]. Bestimmte physiotherapeutische Maßnahmen [33], aber auch repetitives Training einzelner Bewegungen [3] und Laufbandtraining in Kombination mit Physiotherapie [14] können zur Verminderung der Spastik führen. Hinzu kommt, dass MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen einen wesentlich niedrigeren Trainingsstatus aufweisen [21]. Das äußert sich unter anderem in der gegenüber gesunden, untrainierten Personen geringeren Fähigkeit, die maximal mögliche Kraftentwicklung der Muskulatur willentlich hervorzurufen [4]. Bei MS-Patienten findet sich ein stärkeres Dekrement in einer Serie elektrisch evozierter Muskelkontraktionen, was eine verminderte oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur impliziert [4].

In verschiedenen Studien zum Training unter hypoxischen Bedingungen an Sportlern oder als Therapieform bei Patienten fand sich, dass ein derartiges Training unter anderem zu einer Erhöhung der Kapillardichte, der Myoglobin-Gen-Expression, der Mitochondriendichte [31] sowie der Zitratsynthase-Aktivität [16] in der Arbeitsmuskulatur führt und somit zu einer Verbesserung der oxidativen Kapazität. Insgesamt ermüdeten Muskeln, die unter hypoxischen Bedingungen trainiert wurden, langsamer als nach einem Training unter Normalhöhennull (NHN)-Bedingungen [29]. Somit könnte ein zum Ausdauertraining zusätzlicher hypoxischer Reiz einen additiven Effekt auf den Trainingszustand und damit die Ausdauerleistungsfähigkeit, ggf. auch auf die Spastik bei Patienten mit MS haben.

In der vorliegenden Pilotstudie sollte erstmalig untersucht werden, ob das Ausdauertraining unter Hypoxiebedingungen die Spastik und die Ausdauerleistungsfähigkeit bei Patienten mit MS positiv beeinflussen kann und dabei im medizinischen Alltag praktikabel umsetzbar ist. Im Rahmen der Untersuchung wurde zudem der Einfluss auf weitere MS-assoziierte Symptome wie die Fatigue und kognitive Funktionsstörungen erhoben. Diese Daten werden an anderer Stelle veröffentlicht (Manuskript eingereicht).

Patienten und Methoden

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg wurde eine randomisierte, prospektive Längsschnittstudie generiert. Da bisher keine Erfahrungen zu den Effekten eines Ergometertrainings

in der normobaren Hypoxiekammer bestanden, wurde die Erhebung als Pilotstudie durchgeführt.

Patienten

Volljährigen Patienten mit einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS vom schubförmigen oder chronisch-progredienten Verlaufstyp mit erhaltener Gehfähigkeit (Expanded Disability Status Scale, EDSS ≤ 6), die sich im Studienzeitraum zu einer stationären Rehabilitationsbehandlung im Neurologischen Rehabilitationszentrum Quellenhof befanden, wurde die Teilnahme an der Studie angeboten. Sie wurden mündlich und schriftlich über Hintergründe, Ablauf und Risiken der Untersuchung aufgeklärt. Vor Einschluss erfolgte eine Untersuchung durch einen Facharzt für Innere Medizin zum Ausschluss kardiopulmonaler Erkrankungen, die einer Teilnahme an der Studie entgegen standen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine durchgeführte Glukokortikosteroid-Therapie weniger als 30 Tage vor Einschluss, schwere Funktionsstörungen (z.B. starke Spastik der Beine), die das aktive Treten auf dem Fahrradergometer unmöglich machten, sowie schwere kognitive Defizite, die das Verständnis der im Studienablauf gestellten Anforderungen behinderten und somit die Durchführung der Studie erschwerten oder unmöglich machten.

Studienablauf

Nach Einschluss wurden die Patienten per Losverfahren einer von drei Therapiegruppen zugeteilt. Alle Gruppen erhielten während des gesamten Studienzeitraumes ein individuelles und symptom spezifisches Rehabilitationsprogramm. Ein Teil der Patienten absolvierte zusätzlich ein durch erfahrene Physiotherapeuten überwachtes Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer. Dieses Training fand entweder unter NHN- (Ergometergruppe, EG) oder hypoxischen Bedingungen (Höhenkammergruppe, HKG), wie sie auf circa 2.500 m Höhe herrschen (15,5 Vol.-% O₂), statt. Die Patienten, die nur das Rehabilitationsprogramm erhielten, dienten als Kontrollgruppe (KG) (Abbildung 1).

Zur Baseline wurden demographische und klinische Daten wie Krankheitsdauer, Verlaufsform, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien, EDSS, Barthel-Index, Begleiterkrankungen und gegebenenfalls die Schubfrequenz dokumentiert. Die Untersuchungen wurden von einem hinsichtlich der angewandten Therapieform geblindeten Untersucher durchgeführt.

Training

Das Training fand über einen Zeitraum von zwei Wochen statt, wobei an sechs aufeinander folgenden Tagen trainiert wurde, der siebte (7d) und vierzehnte Tag (14d) waren trainingsfrei (Abbildung 1).

Es handelte sich um ein 45-minütiges Fahrradergometertraining (*Ergo-Fit Cardioline 400 Med*) mit jeweils drei Trainingsintervallen à 15 Minuten, unterbrochen durch fünf Minuten Pause. Das Training fand im aeroben Belastungsbereich statt. Die dazu notwendige Trai-

ningsintensität wurde vor Trainingsbeginn für jeden Patienten mittels eines Laktat-Stufentests [5] ermittelt, während des Trainings durch Messung der Herzfrequenz (*Polar M62*) und Wattzahl überwacht und für jeden 15-Minuten-Block dokumentiert. Die Trittfrequenz wurde standardisiert auf 60 pro Minute festgelegt. Bei Anstieg der Herzfrequenz über die altersadaptierte Maximalfrequenz (200 Schläge/min – Lebensalter) oder bei subjektiver Erschöpfung erfolgte eine Verlängerung der Pausen, eine Erniedrigung der Wattzahl oder gegebenenfalls der vorzeitige Abbruch der Trainingseinheit.

Patienten der Höhenkammergruppe absolvierten das Training in einer normobaren Hypoxiekammer. Zur Herstellung der hypoxischen Bedingungen wurden zwei Hypoxie-Generatoren (*Everest Summit Hypoxico Generator*) an die Kammer angeschlossen. Sie filtern Raumluft und reichern diese je nach festgelegter Höhe mit Stickstoff an. So wird der Sauerstoff (O₂) aus dem Gasgemisch verdrängt und kann auf den der gewünschten Höhe entsprechenden Volumenanteil im Gasgemisch reduziert werden. Die O₂-Konzentration betrug jeweils 16,0 – 16,4 Vol.-% (2.000 m über NHN) an den ersten drei und 15,0 – 15,4 Vol.-% (2.500 m über NHN) an den folgenden Trainingstagen. Die Überwachung der Konzentrationen von O₂ und Kohlendioxid (CO₂) erfolgte über einen Sensor und ein Display in der Kammer. Die CO₂-Konzentration betrug zu jedem Zeitpunkt weniger als 1,0%. Im Falle eines Anstieges der CO₂-Konzentration wurde die Kammer durch kurzes Öffnen der Tür »gelüftet«. Dabei wurde ein kurzzeitiger Anstieg der O₂-Konzentration in Kauf genommen. Während des Trainings erfolgte die regelmäßige Kontrolle der O₂-Sättigung mittels eines Pulsoxymeters (*Digipox*).

Die Patienten der Höhenkammergruppe verbrachten pro Trainingstag 60 Minuten in der Hypoxiekammer. Somit waren sie im Ganzen 12 Stunden den hypoxischen Bedingungen ausgesetzt.

Sechs-Minuten-Gehtest (6minGT)

Zur Quantifizierung der Gehfähigkeit wurden die Patienten aufgefordert, so schnell wie möglich einen alle zehn Meter markierten, 50 Meter langen Gang auf und ab zu gehen. Dokumentiert wurde die in sechs Minuten zurückgelegte Strecke. Der Untersucher ging hinter den Patienten her, um die Sicherheit ohne gleichzeitige Einflussnahme zu gewährleisten [9, 12].

Zehn-Meter-Gehtest (10 m GT)

Zur Durchführung des 10-Meter-Gehtests (10mGT) wurden die Patienten aufgefordert, eine abgesteckte Strecke von zehn Metern so schnell wie möglich zurückzulegen. Sie konnten dafür die Gehhilfen benutzen, die sie sonst auch benötigten. Die benötigte Zeit in Sekunden wurde dokumentiert [6].

Spastik (Multiple Sclerosis Spasticity Scale 88 [MSSS-88])

Die *Multiple Sclerosis Spasticity Scale* (MSSS-88) besteht aus 88 Items und erfasst in acht thematisch getrennten

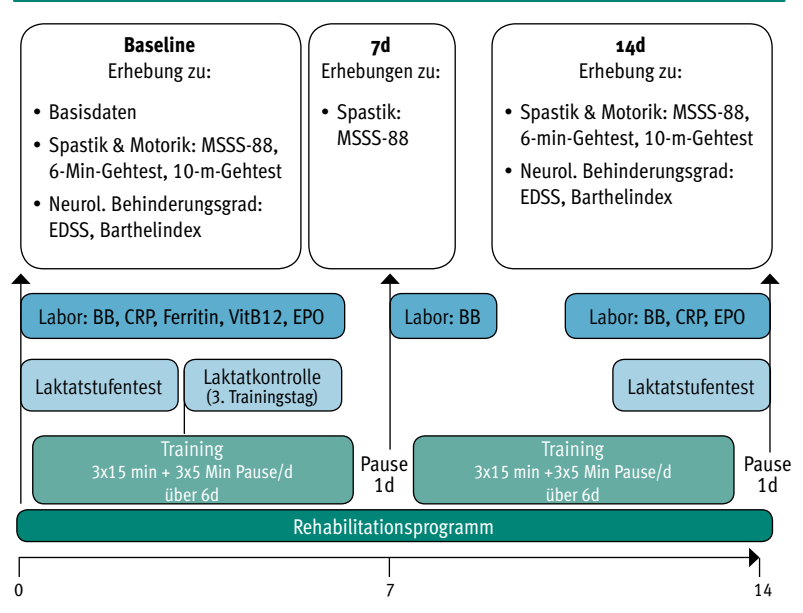


Abb. 1: Studienablauf nach Patienteneinschluss. Erhobene Parameter zur Baseline, am 7. und 14. Studientag (7d, 14d). d: Tag, BB: Blutbild, EPO: Erythropoetin, VB₁₂: Vitamin B₁₂, CRP: C-reaktives Protein, Min: Minuten, m: Meter, WEIMuS: Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose, EDSS: *Expanded Disability Status Scale*, Basisdaten: Krankheitsdauer, Therapien, Begleiterkrankungen, Verlaufsform, Schubfrequenz.

Abschnitten klinisch relevante Folgen der MS-assoziierten Spastik. Die Fragen beziehen sich auf die Muskelsteifigkeit (1), spastik-bedingte Schmerzen und Unbehagen (2), Muskelkrämpfe (3), den Einfluss der Spastik auf die Verrichtung der Alltagsaktivitäten (4), die Gehfähigkeit (5), Beweglichkeit (6), Stimmung (7) und soziale Funktionsfähigkeit (8). Jedem Item wird entsprechend der Übereinstimmung mit der Itemaussage eine von vier Antwortmöglichkeiten zwischen eins »überhaupt nicht« und vier »sehr stark« zugeordnet. Durch Addition der ausgewählten Itemantworten entsteht ein Summenscore für jeden Abschnitt. Diese können zu einer Gesamtskala addiert werden und ergeben einen Wert zwischen 88 (geringe Beeinflussung durch Spastik) und 352 (starke Beeinflussung durch Spastik) Punkten [10, 11].

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) dient der standardisierten Einschätzung des Behinderungsgrades von MS-Patienten und ermöglicht somit einen inter- und intraindividuellen Vergleich. Bis zu einem Skalenwert von 1,5 liegt keine Behinderung vor, ab 6,0 ist das Gehen ohne Hilfsmittel nicht mehr möglich [13].

Barthel-Index

Der Barthel-Index ist ein Maß zur Beurteilung der Selbsthilfefähigkeit. Zehn Items, die die Mobilität, Transferfähigkeit, Stuhl- und Harnkontinenz, die Fähigkeit zur selbständigen Nahrungsaufnahme und die Durchführung der Körperpflege erfragen, können mit 0, 5, 10 oder 15 Punkten bewertet werden. Der erreichbare Zahlenwert liegt zwischen null (ausgeprägte Unterstützung der All-

tagsfunktionen notwendig) und maximal 100 Punkten (Patient kann alle abgefragten Alltagsaufgaben komplett selbstständig durchführen) [15].

Statistik

Zur statistischen Auswertung herangezogen wurden die Daten von allen Patienten, die mindestens 60% der Trainingsdauer absolvierten und an allen Untersuchungen zu den drei Messzeitpunkten (Baseline, 7d, 14d) teilnahmen (Hauptanalyse). Soweit nicht anders gekennzeichnet, sind die Daten als Mittelwerte (MW) mit den dazugehörigen Standardabweichungen (SD) dargestellt. Normalverteilte Daten wurden zur Randomisierungsprüfung mit der einfaktoriellen ANOVA, zum Gruppenvergleich mit der messwiederholten Varianzanalyse, bei bestehenden Randomisierungsfehlern mit der univariaten Varianzanalyse analysiert. Bei nicht normalverteilten Daten wurden nicht-parametrische Tests herangezogen, wie der Friedmann- und Wilcoxon-Test zur Ermittlung von Unterschieden zwischen zwei Zeitpunkten und der

Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Gruppen zu einem Messzeitpunkt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ galt als Grenze für statistische Signifikanz (*), ein p-Wert $\leq 0,01$ als hochsignifikant (**). Die Archivierung und statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows (USA, 2006).

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Zum Einschlusszeitpunkt lag der mittlere Wert der EDSS aller 39 Patienten (Alter $43,2 \pm 7,8$ Jahre; m:w = 10:29) bei $4,2 \pm 1,5$, die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug $11,6 \pm 8,0$ Jahre.

Insgesamt sieben Patienten (Alter: $42,4 \pm 9,8$ J; EDSS: $4,4 \pm 1,3$; m:w = 0:7) der Ergometer- (n = 3, = 27,3 %) und der Höhenkammergruppe (n = 4, = 23,5 %) brachen das Training nach durchschnittlich 92 Trainingsminuten ab. Neben Schmerzen in den Beinen an erster Stelle (n = 4) wurde eine zu lang andauernde Erholungszeit nach dem Training (n = 3) als häufigster Abbruchgrund angegeben. Die Patienten erhielten weiterhin das für sie individuell angepasste Rehabilitationsprogramm und nahmen zu allen drei Messzeitpunkten (Baseline, 7d, 14d) an den Untersuchungen der Studie teil. Aus der Kontrollgruppe brach kein Patient die Teilnahme an der Untersuchung ab (Abbildung 2).

Insgesamt 32 Patienten absolvierten mindestens 60 % des für sie vorgesehenen Programms, davon 11 aus der Kontrollgruppe, acht Patienten aus der Ergometergruppe und 13 aus der Höhenkammergruppe (Tabelle 1). Die Daten dieser Patienten wurden für die Hauptanalyse herangezogen.

Die beiden Trainingsgruppen (Ergometer- und Höhenkammergruppe) absolvierten zusätzlich zum Rehabilitationsprogramm ein, im Durchschnitt $526,6 \pm 40,2$ minütiges Fahrradergometertraining bei durchschnittlich $47,7 \pm 18,8$ Watt und einer Herzfrequenz von $122,0 \pm 9,3$ Schlägen pro Minute. In Bezug auf Trainingsintensität und -dauer gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Ergometergruppe trainierte bei einem Sauerstoffanteil von durchschnittlich 20,6 Vol.-% (425 m ü NHN) in der Atemluft, die Höhenkammergruppe bei 15,4 Vol.-% (2.500 m ü NHN).

Ausdauerleistung und Spastik

In der Betrachtung aller 32 Patienten waren, vom Einschlusszeitpunkt bis zum Studienende, sowohl die Ergebnisse des 10mGT und 6minGT ($p \leq 0,01$) als auch die der subjektiv empfundenen Spastik, wiedergegeben durch die MSSS-88 ($p \leq 0,01$) hochsignifikant gebessert. Bezogen auf die einzelnen Gruppen verbesserten sich die Patienten der Höhenkammergruppe im Verlauf der zwei Trainingswochen deutlich im 6minGT ($p \leq 0,01$) und gaben eine reduzierte Beeinträchtigung durch die Spastik an ($p \leq 0,01$). Die Patienten der Ergometergruppe gingen zum zweiten Messzeitpunkt (14d) im 10mGT signifikant schneller als zu Beginn ($p \leq 0,05$). In der

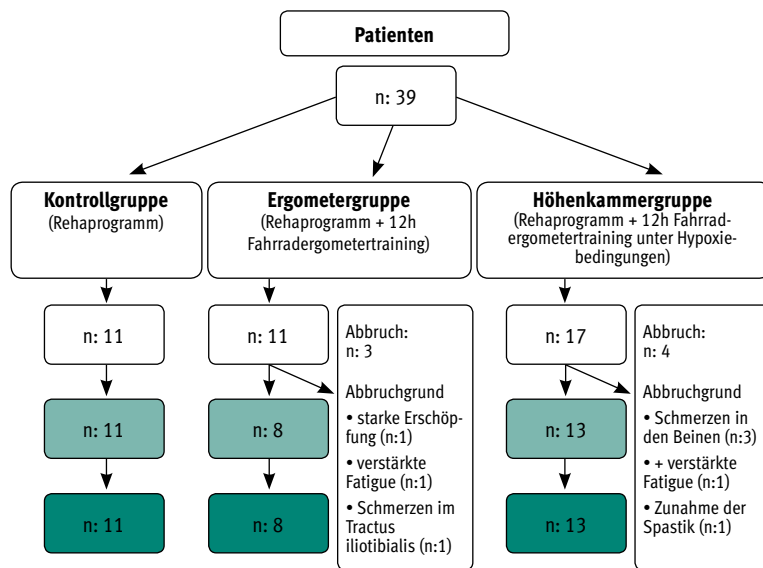


Abb. 2: Patiententeilnahme und Drop-out im Studienverlauf. Dargestellt ist die Patientenverteilung zum Studienbeginn (Baseline) und den jeweiligen Messzeitpunkten (7d: 7. Tag, 14d: 14. Tag) mit der jeweiligen Therapieform und der Patientenzahl (n) sowie der Abbruchgründe.

	Gesamt n: 32	Kontrolle n: 11	Ergometer n: 8	Höhenkammer n: 13
Geschlecht (m:w)	10:22	2:9	4:4	4:9
Alter (J)	$43,4 \pm 7,5$	$43,9 \pm 6,1$	$44,5 \pm 11,3$	$42,3 \pm 6,0$
EDSS	$4,3 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,6$	$3,4 \pm 0,4$	$3,8 \pm 1,6$

Tab. 1: Patientencharakteristika der Patienten, deren Daten zur Hauptanalyse herangezogen wurden (mind. 60% des Therapieprotokolls absolviert). Dargestellt ist die Patientenverteilung auf die einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe), Geschlechterverteilung, Durchschnittsalter in Jahren (J) und der Mittelwert der Expanded Disability Status Scale (EDSS), n: Patientenzahl, m: männlich, w: weiblich.

Kontrollgruppe kam es in den beiden Gehstests und in den Werten der MSSS-88 zwar zu einer leichten Verbesserung im Verlauf des zweiwöchigen Untersuchungszeitraums, diese erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Im Vergleich zwischen den drei Therapiegruppen war nach zwei Trainingswochen die Ergometergruppe im 10mGT signifikant schneller als die Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$). Die Höhenkammergruppe legte im 6minGT eine längere Strecke zurück als die Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$) (Abbildung 3).

Randomisierungsfehler bestanden im 10mGT zwischen Kontroll- und Höhenkammergruppe ($p \leq 0,05$), im 6minGT zwischen Kontroll- und Ergometergruppe ($p \leq 0,01$), jeweils zu Ungunsten der Kontrollgruppe.

Die Spastik, operationalisiert mit der MSSS-88, wurde in Ergometer- und Höhenkammergruppe zum zweiten Messzeitpunkt (14d) als deutlich reduzierter empfunden als in der Kontrollgruppe ($p \leq 0,05$) (Abb. 4).

Neurologischer Behinderungsgrad

In den Ergebnissen des Barthel-Index und der EDSS kam es vom Einschlusszeitpunkt bis zum Studienende zu keinen signifikanten Änderungen in der Gesamtgruppe ($n = 32$). In der Einzelbetrachtung der Therapiegruppen war nur in der Ergometergruppe der Behinderungsgrad der Patienten, gemessen anhand der EDSS, zum Studienende signifikant niedriger als zum Studienbeginn ($p < 0,05$). Es waren zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Therapiegruppen in Hinsicht auf die Werte der EDSS oder des Barthel-Index feststellbar.

Diskussion

Bisher gab es keine systematischen Untersuchungen zur Anwendung der Hypoxie im Rahmen von Trainingsprogrammen bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen. Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden einfach-blinden, kontrollierten, prospektiven Pilotstudie untersucht werden, welchen Einfluss Rehabilitationsmaßnahmen, Ausdauertraining auf NHN und Ausdauertraining unter Hypoxiebedingungen auf Spastik, Mobilität (10mGT) und Ausdauerleistung (6 Min GT) von Patienten mit MS haben.

Spastik und Mobilität

MS-Patienten sind in ihrer Gehfähigkeit häufig eingeschränkt. Ursache dafür kann u. a. eine Spastik sein. Sie führt zu einem Verlust von Kraft- und Ausdauerleistung in der von ihr betroffenen Muskulatur [7]. In der vorliegenden Studie hatte das störungsspezifische Rehabilitationsprogramm einen leichten positiven Effekt auf die Spastik, der jedoch, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, nicht signifikant war. Unsere Ergebnisse zeigen aber auch, dass ein Ergometertraining, sei es unter NHN oder Höhenbedingungen, gegenüber alleiniger physiotherapeutischer Anwendung

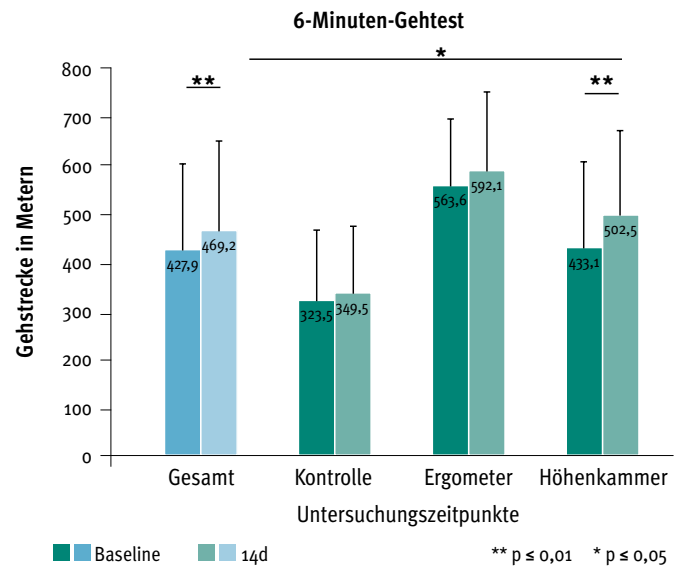


Abb. 3: Ergebnisse zur Ausdauerleistungsfähigkeit der MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit dem 6-Minuten-Gehtest (6minGT). Darstellung der Absolutwerte der Gehstrecke in Metern zum Messzeitpunkt Baseline und Abschluss der Untersuchung sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$. Absolutwert der Gehstrecke in Metern ist angegeben (weiß).

in Hinsicht auf die subjektiv empfundene Reduktion der Spastik einen zusätzlichen Effekt hat. Ob diese Reduktion aus einem Zuwachs an Kraft und Ausdauer oder aus anderen Ursachen wie z. B. den repetitiven Trittbewegungen resultiert, ist letztendlich ungeklärt. Bestimmte physiotherapeutische Maßnahmen [28, 33], repetitives Training einzelner Bewegungen [3] sowie Laufbandtraining in Kombination mit Physiotherapie [14] können zur Tonussenkung und somit zur verbesserten Mobilität führen. So könnten die Patienten aus der Höhenkammer- und Ergometergruppe in der vorliegenden Untersuchung von der Kombination aus Physiotherapie, repetitiven Bewegungen und Ausdauertraining profitiert haben.

Zusätzlich zu der subjektiven Verbesserung der Spastik konnte auch eine objektive Verbesserung der Gangparameter im 10-Meter- und 6-Minuten-Gehtest festgestellt werden. Am Studienende nach 14 Tagen waren alle drei Therapiegruppen im 10-Meter-Gehtest um ca. eine Sekunde schneller als zu Beginn. Dieser Effekt war nur in der Ergometergruppe signifikant. Auf den 6-Minuten-Gehtest hatte das Höhenkammertraining den stärksten Einfluss. Hier war nur bei den Patienten der Höhenkammergruppe eine signifikante Verbesserung zu sehen.

Durch das Ausdauertraining unter NHN-Bedingungen in Kombination mit dem Rehabilitationsprogramm kam es zu einer geringen ($-0,4$ Scorepunkte), gleichwohl signifikanten Reduktion des EDSS-Wertes. Im Gegensatz zu einer ambulanten durchgeführten, randomisierten kontrollierten Studie von Rasova und Kollegen [26], die ver-

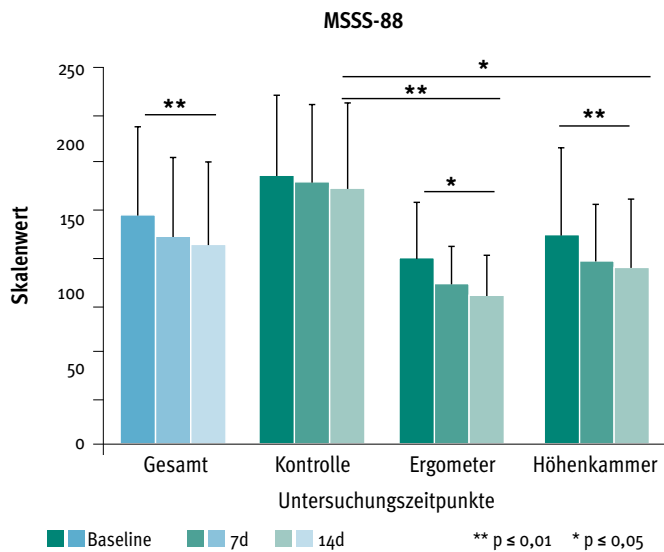


Abb. 4: Ergebnisse zur Spastik von MS-Patienten zu Beginn (Baseline) und nach Abschluss (14d) der Untersuchung. Operationalisiert mit der Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). Darstellung der Absolutwerte der subjektiv empfundenen Spastik zum Messzeitpunkt Baseline und Abschluss der Untersuchung (14d) sowie signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Kontroll-, Ergometer-, Höhenkammergruppe) und zur Baseline innerhalb einer Gruppe. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, Baseline: 100%.

schiedene Therapieformen nach ihrer Wirkung auf die MS-bedingten Symptome an 112 Patienten untersuchen, war in unserer Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Behinderungsgrad (EDSS) zum Studieneinschluss und dem Therapieerfolg nachweisbar. In ähnlicher Weise fanden sowohl Petajan und Kollegen als auch Mostert und Kesselring keine Korrelation zwischen der EDSS und dem Therapieerfolg, gemessen an der Veränderung der VO_{2max} [18, 25].

Training in Hypoxie: Die bessere Alternative?

Im direkten Vergleich der einzelnen Gruppen (Höhenkammer-, Ergometer- und Kontrollgruppe) wurden im 6minGT signifikant stärkere Einflüsse durch das Training in der Höhenkammer als durch das alleinige Rehabilitationsprogramm gefunden. Dies galt nicht im Vergleich zwischen der Höhenkammer- und der Ergometergruppe. Dennoch deuten sich in den Ergebnissen des 6minGT mögliche Vorteile des Trainings unter Hypoxiebedingungen an. Der 6minGT ist ein diagnostisches Maß, das hauptsächlich zur Verlaufsmessung in Studien zu kardiologischen und pulmonologischen Erkrankungen eingesetzt wird [23, 30] und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, aber auch die Ausdauerleistung beim Gehen misst [8] und zunehmend bei der MS zur Anwendung kommt [9]. In der vorliegenden Studie hatte das Training unter Höhenbedingungen den stärksten Einfluss auf die Leistung im 6minGT. Patienten, die unter Höhenbedingungen trainierten legten nach Abschluss des Trainings in der gleichen Zeit im Durchschnitt 69,4 m ($p \leq 0,01$) mehr zurück

als zu Beginn. Kontroll- und Ergometergruppe gingen 17 m bzw. 28,5 m weiter als zu Beginn, was jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Limitierend muss erwähnt werden, dass zwischen der Kontroll- und der Ergometergruppe zum Einschlusszeitpunkt ein Randomisierungsfehler zugunsten der Ergometergruppe bestand. Dieser kam am ehesten durch die kleine Fallzahl zum Tragen. Da die durchschnittliche Gehstrecke im 6minGT in der Ergometergruppe bereits zur Baseline vergleichsweise lang war (563,6 m vs. 323,5 m bzw. 433,1 m in Kontroll- und Höhenkammergruppe), könnte das Ausbleiben einer signifikanten Verbesserung in dieser Gruppe einem Deckeneffekt unterliegen. Dennoch bleibt ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Höhenkammergruppe bestehen, sodass hier von einer stärkeren Wirkung des Trainings unter Hypoxiebedingungen als durch das Rehabilitationsprogramm allein auszugehen ist.

Dass ein hypoxischer Reiz beim Ausdauertraining positive Effekte auf die Ausdauerleistung hat, ist zumindest von Spitzensportlern bekannt [27] und zeigte sich in der vorliegenden Studie auch für MS-Patienten. Da Untersuchungen zu den Effekten eines Trainings unter Hypoxiebedingungen bei neurologischen Krankheitsbildern fehlen, kann ein Vergleich nur zu Studien gezogen werden, die diese Therapieform bei anderen Krankheitsbildern untersuchen. Burtscher und Kollegen konnten in einer doppelblind kontrollierten Studie an 18 Patienten mit Risiko für oder mit milder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die aerobe Ausdauerleistung durch alleinige intermittierende Applikation eines hypoxischen Gasgemisches steigern [2]. Die totale Trainingsdauer und die Dauer bis zum Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels im Spiroergometrietest stieg signifikant bei den Patienten an, die in insgesamt 15 Sitzungen über ein Maskensystem Luft mit einem Sauerstoffanteil zwischen 12 und 15% einatmeten. Die Autoren schlussfolgern, dass die Anwendung intermittierender Hypoxie in dieser Patientengruppe den bekannten Nutzen körperlichen Trainings steigern kann. In ähnlicher Weise beschreiben Wiesner und Kollegen die Ergebnisse einer kontrollierten Untersuchung über den Einfluss von Training mit normobarer Hypoxie auf metabolische Risikofaktoren bei 20 übergewichtigen Männern [32]. Hier zeigte sich in der Hypoxiegruppe eine stärkere Reduktion des Körperfettanteils als in der Kontrollgruppe, die unter NHN-Bedingungen trainierte. Zudem hatte das Training unter Hypoxiebedingungen bei geringerer Trainingsintensität den gleichen Effekt auf die maximale Ausdauerleistungsfähigkeit und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wie das Training unter NHN-Bedingungen. Die Autoren vermuten damit einen Vorteil des Trainings unter hypoxischen Bedingungen für diejenigen Patienten, deren körperliche Leistungsfähigkeit zum Beispiel durch orthopädische Probleme limitiert ist.

Ob sich dieser Effekt durch eine höhere Dosierung oder eine längere Exposition gegenüber den hypoxi-

schen Bedingungen steigern lässt, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen bleiben.

Unerwünschte Wirkungen der Therapien und Abbruchgründe

Beide Trainingsgruppen hatten eine relativ hohe Abbruchrate. Sieben (Ergometergruppe: 3, Höhenkammergruppe: 4) von 28 trainierenden Patienten brachen das Training frühzeitig aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab. In der Ergometergruppe entsprach das einem Patientenanteil von 27,3%, in der Höhenkammergruppe 23,5%. Drei Patienten nannten Schmerzen in den Beinen (10,7%), zwei Patienten eine Zunahme der Fatigue (7,1%), ein Patient eine starke Erschöpfung direkt nach dem Training (3,6%) und ein Patient eine Verstärkung der Spastik als Hauptursache für den Abbruch.

In vorangegangenen Studien wird wenig über unerwünschte Wirkungen des Ausdauertrainings bei MS-Patienten berichtet. In der vorliegenden Studie war sowohl die Dichte des Trainings als auch die Hypoxieexposition deutlich höher als in anderen Untersuchungen zur Hypoxieanwendung [2, 20, 32]. Untersuchungen des aeroben Ausdauertrainings unter NHN bei MS-Patienten zeigten bei vergleichbarer Trainingsdichte auch eine vergleichbare Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen wie in unserer Studie [18]. Hingegen führten Untersuchungsprotokolle mit geringerer Trainingsintensität zu weniger unerwünschten Wirkungen und Therapieabbrüchen [25, 26]. Eine geringere Dichte der Hypoxieexposition und des Trainings könnte demnach eine geringere Nebenwirkungsrate zur Folge haben.

Zwei Patienten der Höhenkammergruppe klagten über Symptome (Kopfschmerzen, Schlafstörung), die unmittelbar der Hypoxie zugesprochen werden könnten. Unerwünschte Wirkungen treten in Form der akuten Höhenkrankheit in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit und der absoluten Höhe auf [1]. Symptome sind in erster Linie Kopfschmerzen, gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden, Schwindel, Müdigkeit und Schlaflosigkeit. Ob die Verstärkung der Fatigue und die verlängerte Erholungszeit nach dem Training, wie sie von zwei Patienten der Höhenkammergruppe beschrieben wurden, Folge der Hypoxie oder des Trainings an sich sind, bleibt offen. Gegen die Einordnung als unerwünschte Wirkung der Hypoxie spricht das Auftreten ähnlicher Beschwerden bei einer Patientin der Ergometergruppe.

Insgesamt kam es, wie auch in anderen Untersuchungen beschrieben [18, 25], selten zu einer Verschlechterung MS-spezifischer Symptome unter der Trainingsbelastung. Diesbezüglich besteht also kein Grund, MS-Patienten von körperlicher Belastung abzuraten. Die Patienten unserer Studie, die das Training nicht bis zum vierten Tag abbrachen, hatten eine gute Adhärenz. Unterstützend könnte hier der strukturierte Ablauf im Rahmen des Rehabilitationsverfahrens gewirkt haben, in dem das Training bei den entsprechenden Patienten fest im Therapieplan verankert war. Auch entfiel damit

die logistische Schwierigkeit, die im Rahmen ambulanter Trainingsmaßnahmen zu einer verminderten Compliance führen könnte.

Zusammenfassend zeigten sich in der Betrachtung der Gesamtgruppe signifikante Verbesserungen von Ausdauerleistung (6minGT) und Spastik (MSSS-88). Das zum Rehabilitationsprogramm zusätzliche Ausdauertraining scheint einen stärkeren Effekt auf die Spastik zu haben. Der zusätzliche hypoxische Reiz führte zu einer stärkeren Verbesserung im 6minGT als das Ausdauertraining auf NHN.

Die Kombination von Ausdauertraining und Hypoxieexposition ist also für MS-Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit gut umsetzbar und hat gegenüber dem reinen Ausdauertraining, einen zusätzlichen Nutzen für die Ausdauerleistung von MS-Patienten.

Diese Ergebnisse sollten in einer größeren doppelblind kontrollierten Studie bestätigt und die Persistenz der Effekte in einer längerfristigen Nachuntersuchung beobachtet werden.

Literatur

1. Burtscher M. [Effects of acute altitude exposure: which altitude can be tolerated?]. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 362-371.
2. Burtscher M, Haider T, Domej W et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 165: 97-103.
3. Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci* 1995; 130: 59-68.
4. de Haan A, de Ruiter CJ, van Der Woude LH, Jongen PJ. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1534-41.
5. Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP). Leitlinie zur Belastungsuntersuchung in der Sportmedizin 2002. www.dgsp.de (04.08.2014)
6. Flachenecker P. Scores and Assessments in der MS-Rehabilitation. In: Dettmers C, Bülow P, Weiller C (eds) *Rehabilitation der Multiplen Sklerose*. Bad Honnef: Hippocampus 2010, 77-107.
7. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 154-162.
8. Fulk GD, Echternach JL, Nof L, O'Sullivan S. Clinometric properties of the six-minute walk test in individuals undergoing rehabilitation poststroke. *Physiother Theory Pract* 2008; 24: 195-204.
9. Gijbels D, Dalgas U, Romberg A et al. Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. *Mult Scler* 2012; 18: 364-371
10. Henze T, von Mackensen S, Lehrieder G, Zettl UK, Pfiffner C, Flachenecker P. Linguistic and psychometric validation of the MSSS-88 questionnaire for patients with multiple sclerosis and spasticity in Germany. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 119.
11. Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain* 2006; 129: 224-234.
12. Jackson AB, Carnel CT, Ditunno JF et al. Outcome measures for gait and ambulation in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med* 2008; 31: 487-499.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple scler-

Effects of an endurance training under normobaric hypoxic conditions on mobility in multiple sclerosis: results of a prospective randomised pilot trial

A. Pfitzner, P. Flachenecker, U. K. Zettl

Abstract

Spasticity and limited walking ability are common and severe symptoms of multiple sclerosis (MS). Besides physiotherapy the treatment consists of endurance training. This randomized, controlled study investigated the influence of endurance training in normobaric, hypoxic conditions on mobility and endurance capacity of MS patients.

Patients and methods: Participation was offered to all MS patients with sustained walking ability who have been admitted to inpatient rehabilitation in the Neurological Rehabilitation Center Quellenhof during the study period. These patients were randomized to one of three therapy groups. All patients received their individualized, symptom-specific rehabilitation program. Two of the groups participated in endurance training on a bicycle ergometer, six days a week for two weeks, either with mean sea level (ergometer group, EG) or hypoxic conditions (high altitude chamber group, HCG) (2500m above sea level/15,5 % vol.% O₂). The patients in the control group (CG) received their rehabilitation program only. At baseline, demographic and clinical data, EDSS, Barthel index, walking ability (6-minute walking test, 6minWT, 10 meter walking test, 10mWT) and spasticity (Multiple Sclerosis Spasticity Scale, MSSS-88) were recorded and reevaluated at the end of the two week treatment period.

Results: Data of 32 patients were analyzed (age: 43,4 ± 7,5 years; m : f = 10:22, EDSS 4,3 ± 1,5). Eleven patients served as controls (CG). The patients in the training groups completed the bicycle ergometer training with an average duration of 526.6 ± 40.2 minutes, eight patients under sea-level conditions (EG: age: 44,5 ± 11,3 years; m : f = 4 : 4), 13 under hypoxic conditions (HCG: age 42,3 ± 6,0 years; m : w = 4 : 9). The total group (n = 32) showed a significant improvement (p ≤ 0.01) in the 6minWT and the MSSS-88 over time. In both training groups a significant improvement in spasticity was seen (MSSS-88: HCG p ≤ 0.01, EG p ≤ 0.05), but not in the CG. Walking distance (6minWT) was only significantly increased in the HCG (p ≤ 0.01).

Conclusion: Endurance training is feasible in MS patients with sustained walking ability and has additional benefit compared to rehabilitation performed as usual. The combination of endurance training and exposure to hypoxic conditions is well tolerated by MS patients and increases endurance capacity compared to endurance training under normal conditions.

Keywords: multiple sclerosis, spasticity, hypoxia, endurance training

Neurol Rehabil 2014; 20 (5): 265 – 272

© Hippocampus Verlag 2014

- rosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
14. Laufens G, Poltz W, Reimann G, et al. Laufband- und Vojta-Physiotherapie an ausgewählten MS-Patienten – ein Vergleich der Soforteffekte. *Phys Rehab Kur Med* 1998; 8: 174-177.
 15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md Med J* 1965; 14: 61-65.
 16. Melissa L, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Cipriano N, Green HJ. Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 238-243.
 17. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res* 2006; 15: 259-271.
 18. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 161-168.
 19. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 75 (Suppl 1): S2-S39.

20. Netzer NC, Chytra R, Kupper T. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep Breath* 2008; 12: 129-134.
21. Ng AV, Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 517-523.
22. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-952
23. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-652.
24. Patejdl R, Tesar S, Zettl UK. [Multiple sclerosis, neuromyelitis optica and spasticity: control of specific symptoms and quality of life]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014; 82: 373-385.
25. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 432-41.
26. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zalisova M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 227-234.
27. Saunders PU, Telford RD, Pyne DB, Hahn AG, Gore CJ. Improved running economy and increased hemoglobin mass in elite runners after extended moderate altitude exposure. *J Sci Med Sport* 2009; 12: 67-72.
28. Sosnoff J, Motl RW, Snook EM, Wynn D. Effect of a 4-week period of unloaded leg cycling exercise on spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2009; 24: 327-331.
29. Terrados N, Jansson E, Sylvén C, Kaijser L. Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? *J Appl Physiol* 1990; 68: 2369-2372.
30. Tueller C, Kern L, Azzola A et al. Six-minute walk test enhanced by mobile telemetric cardiopulmonary monitoring. *Respiration* 2010; 80: 410-418.
31. Vogt M, Puntschart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H. Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *J Appl Physiol* 2001; 91: 173-182.
32. Wiesner S, Haufe S, Engeli S et al. Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. *Obesity* 2010; 18: 116-120.
33. Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 174-179.
34. Zettl UK, Stuve O, Patejdl R. Immune-mediated CNS diseases: a review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 167-173.

Interessenvermerk

Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.

Korrespondenzadresse:

Anna Pfitzner
Behlertstraße 18
14469 Potsdam
E-Mail: anna_pfitzner@yahoo.de