

Rehabilitative Interventionen in verschiedenen Krankheitsphasen der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist geprägt durch einen zunehmenden multisystemischen Befall des zentralen Nervensystems mit oft komplexen Störungsbildern und sehr variablem Verlauf. Auch wenn sich durch krankheitsmodifizierende Behandlungen in frühen Krankheitsphasen eine Milderung des Krankheitsverlaufs erreichen lässt, kommt es im Langzeitverlauf dennoch bei einem Grossteil der Personen mit MS (PmMS) zu invalidisierenden funktionellen Störungen mit zunehmenden Einschränkungen in der sozialen Partizipation und der Lebensqualität. Der frühzeitige Einbezug rehabilitativer Interventionen in ein umfassendes Therapiekonzept ist für den Langzeitverlauf wichtig, um frühzeitig drohenden Behinderungen entgegenzuwirken und das Leistungsniveau und die Lebensqualität von PmMS möglichst lange zu erhalten. Die Art, die Modalität und die Intensität rehabilitativer Programme richtet sich nach der Krankheitsphase sowie den funktionellen Einschränkungen und den daraus abgeleiteten Zielen.



Serafin Beer

von Serafin Beer

Einleitung

Die Komplexität und die Variabilität des Krankheitsbildes der Multiplen Sklerose (MS) stellt eine enorme Herausforderung dar, um für betroffene Personen ein passendes und für jede Krankheitsphase optimiertes Behandlungskonzept zu finden. Ein umfassendes Langzeitmanagement ist jedoch insbesondere bei der MS, angesichts des frühen Erkrankungsalters (im Mittel um das 30. Lebensjahr) und der langen Krankheitsdauer (rund 40 Jahre ab Krankheitsbeginn), von grosser Bedeutung (1, 2). In frühen Krankheitsphasen kann der Verlauf bei der schubförmig-remittierenden MS (Relapsing Remitting MS, RRMS) zwar durch den Einsatz krankheitsmodifizierender Medikamente signifikant verbessert werden (3), bei einem Grossteil der Betroffenen kommt es jedoch nach 15 bis 20 Jahren zu einem Übergang in eine sekundär-progrediente MS (SPMS) (4), bei welcher die Immuntherapien – wie bei der primär-progredienten MS (PPMS) – kaum beziehungsweise nicht mehr wirksam sind (3, 5, 6). Die Auswirkungen der Behandlungen auf die Behinderungsprogression im Langzeitverlauf sind somit umstritten (6, 7). Die krankheitsmodifizierenden Therapien kommen somit *nur einem Teil der gesamten MS-Population während einer beschränkten Krankheitsdauer* zugute. Ein Grossteil der Personen mit MS (PmMS) ist während einer langen Krankheitsphase einem Krankheitsprozess unterworfen, welcher über die Jahre mit einer fortschreitenden Akkumulation neuer Läsionen und komplexen Behinderungen einhergeht (8). Auch die pharmakologischen symptomatischen Behandlungen beschränken sich in der Regel nur auf wenige Symptome der MS (Spastik,

Schmerzen, Blasenstörungen) und sind oft von limitierenden Nebenwirkungen begleitet (9). Für andere häufige MS-Symptome (z.B. Schwindel, Ataxie, Paresen, Fatigue, kognitive Defizite) sind keine wirksamen medikamentösen Therapien verfügbar. Dabei sollte bedacht werden, dass für einige Symptome nicht medikamentöse Behandlungsansätze teilweise wirksamer sind. Der Einsatz rehabilitativer Massnahmen ergänzt somit die therapeutischen Möglichkeiten des Langzeitmanagements der MS um wesentliche Aspekte, welche durch alleinige pharmakologische Interventionen nicht abgedeckt werden können.

Rehabilitative Interventionen in frühen und mittleren Krankheitsphasen

Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass PmMS körperlich deutlich weniger aktiv sind als nicht betroffene Personen, wobei Betroffene durch die Steigerung der körperlichen Aktivität eine höhere Lebensqualität erreichen (10). Interventionen, welche darauf abzielen, die körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern, haben somit einen substanziellen Effekt auf die Funktionalität und die Lebensqualität von PmMS. Bei fehlenden beziehungsweise leichten Behinderungen (EDSS < 3) sind in der Regel bereits eine Instruktion und ein Coaching zum besseren Erhalt und zur Optimierung der physischen Leistungsfähigkeit (z.B. Empfehlungen für körperliche Aktivitäten und Sport, Durchführung eines selbstständigen individuellen Trainings) erfolgreich (11, 12). Dabei besteht heutzutage eine sehr gute Evidenz, dass physische Trainingsprogramme (Krafttraining, Ausdauertraining, aerobes Training) einen positiven Effekt auf die allgemeine kardiovaskuläre Fitness, die körperliche Belastbarkeit, die Fatigue und die Mobilität haben



Abbildung 1: Krafttraining
 Ein progressives Krafttraining der Beine ergab eine signifikante Verbesserung der Kraft und der Gehfunktionen, wobei dieser Effekt den Behandlungszeitraum mehrere Monate überdauerte.

Kasten 1:

Symptomorientierte rehabilitative Interventionen

Symptome	Massnahmen	Evidenz
reduzierte körperliche Aktivität, Dekonditionierung	Krafttraining Ausdauertraining aerobes Training	Verbesserung der kardiovaskulären Fitness, Ausdauer, Fatigue, Lebensqualität
Paresen	Krafttraining	Verbesserung Kraft, Mobilität
Gangstörungen, posturale Stabilität	Physiotherapie Krafttraining Hippotherapie	Verbesserung Gehfunktionen, Gehstrecke, Reduktion Sturzrisiko
Ataxie	Koordinationstraining Hippotherapie	limitierte Evidenz für positiven Effekt auf Koordination, Rumpfstabilität
Spastik	Wassertherapie Hippotherapie	limitierte Evidenz für Reduktion der Spastik
Blasenstörungen	multidisziplinäre Blasenrehabilitation, Beckenbodentraining	Verbesserung Frequenz, Kontinenz, Reduktion Restharn
Fatigue	multidisziplinäre Rehabilitation Ressourcenmanagement körperliches Training	Reduktion Fatigue
kognitive Störungen	neuropsychologische Interventionen phisches Training	Verbesserung Aufmerksamkeit, Gedächtnis
Uhthoff-Phänomen	Kühlung Kühlwesten	funktionelle Verbesserungen, Reduktion Ermüdbarkeit
Depression	psychologische Interventionen Verhaltenstherapie	Verbesserung Depression
Schmerzen	TENS, Wassertherapie	Schmerzreduktion

(13–16), ohne dass eine anhaltende Verschlechterung der Symptomatik beziehungsweise eine Schubausslösung befürchtet werden muss (17, 18). Daneben scheint sich eine verbesserte physische Fitness auch positiv auf die kognitiven Funktionen auszuwirken (19). Zudem finden sich Hinweise, dass sich körperliches Training positiv auf die kortikale Plastizität auswirken kann (20). Diese

kortikale Reorganisation erlaubt es PmMS, Funktionsdefizite zu kompensieren und ihre Leistungsfähigkeit über einen längeren Zeitraum zu erhalten (21–23). Diese kompensatorischen Mechanismen nehmen bei zunehmender Läsionslast in späteren Krankheitsphasen ab (24). Die Abnahme der Neuroplastizität im Krankheitsverlauf stellt dementsprechend ein wichtiges Argument für einen möglichst frühzeitigen Beginn rehabilitativer Interventionen dar.

Durch die schrittweise Steigerung der Belastung, zu meist beginnend auf einem tiefen bis mittleren Belastungsniveau, werden auch hohe Belastungen gut toleriert (25); dabei ergab ein progressives Krafttraining der Beine eine signifikante Verbesserung der Kraft und der Gehfunktionen, wobei dieser Effekt den Behandlungszeitraum mehrere Monate überdauerte. Ein solches Training scheint auch die zentrale Aktivierung zu steigern (26), was eine Zunahme adaptiver Mechanismen vermuten lässt.

Problem- und symptomorientiert behandeln

Rehabilitative Interventionen sollten *problem- und symptomorientiert* geplant werden (Kasten 1). Während in der frühen Phase der Erkrankung Einschränkungen der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit und eine Dekonditionierung im Vordergrund stehen, kommen im weiteren Verlauf zunehmend spezifische invalidisierende Symptome hinzu, welche eine spezifische assistierte Therapie notwendig machen. Von den PmMS selbst werden insbesondere Einschränkungen der Gehfunktionen als invalidisierend wahrgenommen. Die Mobilität zu erhalten beziehungsweise zu verbessern stellt ein wichtiges Ziel dieser mittleren Krankheitsphase dar. Ein physiotherapeutisches Training führt zu einer Verbesserung der Mobilität, des Gleichgewichts und des Gangs, wobei gleichzeitig eine Reduktion des Sturzrisikos (27) erreicht wird. Ein aerobes Laufbandtraining (mit oder ohne Gewichtsentlastung) kann die Ausdauer und die Geschwindigkeit beim Gehen verbessern (28, 29), was vermutlich durch eine höhere Effizienz und eine verbesserte Belastungstoleranz des Gangs erreicht wird (30). Daneben dürfte sich ein Laufbandtraining auch positiv auf die Lebensqualität und die Fatigue auswirken (31). Die posturale Stabilität und die Rumpfkontrolle kann zusätzlich durch Hippotherapie verbessert werden, mit gleichzeitiger Reduktion der Spastik (32, 33). Eine Wassertherapie kann die Bewegungen paretischer Muskelgruppen erleichtern und sich positiv auf Schmerzen und Spasmen auswirken (34–36). Bei Patienten mit einem Uhthoff-Phänomen können kühlende Massnahmen beziehungsweise Kühlwesten die Ermüdbarkeit, die Muskelkraft und -funktion vorübergehend verbessern (37, 38) und die Tolerabilität eines körperlichen Trainings erhöhen (39). Bei Vorliegen von Blasenstörungen mit Drangsymptomatik sollte neben pharmakologischen Behandlungen ein Beckenbodentraining oder ein individuelles multidisziplinäres Blasenrehabilitationsprogramm durchgeführt werden, welches zu einer signifikanten Verbesserung der Blasensymptome führt (40, 41). Kognitive Verhaltenstherapien und Instruktionsprogramme für ein individuell angepasstes Ressourcenmanagement im Alltag ergaben eine signifikante Reduktion der Fatigue und eine höhere Effizienz im Alltag mit teilweise Verbesserungen in der Lebensqualität (42–44). Da-

neben können physische Trainingsprogramme und multidisziplinäre Rehabilitationsprogramme (45) eine Reduktion der Fatigue bewirken. Durch ein kognitives Training und computerassistiertes Aufmerksamkeitstraining können Aufmerksamkeit und Gedächtnisfunktionen bei PmMS verbessert werden (46, 47). Eine neuere Studie zeigte, dass nach einem kognitiven Rehabilitationsprogramm die positiven Effekte den Behandlungszeitraum einige Monate überdauern (48).

Intensität und Frequenz: Die richtige Intensität und Frequenz der Behandlung ist abhängig vom Schweregrad der funktionellen Defizite und von den Zielsetzungen: je schwerer die Einschränkungen und je höher die angestrebten Funktionsverbesserungen, desto höher die notwendige Therapieintensität. In dieser Hinsicht weisen intensive Therapiephasen im stationären oder halbstationären Rahmen über einen limitierten Zeitraum (3–4 Wochen) entscheidende Vorteile auf. Die dabei erreichbare Therapieintensität (mehrere Therapiesitzungen pro Tag) mit regelmäßigen Erholungsphasen ermöglicht optimale Trainingsmöglichkeiten mit einem individuellen Belastungsniveau sowie die Möglichkeit einer engmaschigen Kontrolle und allenfalls Adaptation des Therapieprogramms. Ein solches optimiertes Therapiesetting ist ambulant von zu Hause aus aufgrund der Alltagsbelastungen nicht möglich. Neben der Notwendigkeit multimodaler Therapien sind die Optimierung der Intensität und die Erholung während der Therapiephase wichtige Argumente für eine stationäre und multidisziplinäre Rehabilitation. Die enge inter- beziehungsweise transdisziplinäre Organisation während einer solchen multidisziplinären Rehabilitation erlaubt es daneben, eine detaillierte Bestandsaufnahme der Defizite durchzuführen, die eine Basis für die individuellen kurzfristigen Ziele und für die weiteren Empfehlungen der poststationären Phase darstellt. Diese Instruktion und Information der PmMS während einer solchen stationären Rehabilitationsphase ist für einen nachhaltigen Behandlungserfolg mindestens so wichtig wie die unmittelbar durch die spezifischen Therapien erreichten Erfolge (49). Ein ebenso wichtiger Punkt für den Langzeiterfolg ist die Selbsterfahrung der PmMS, dass ein aktives Training trotz ihrer Funktionseinschränkungen möglich ist und zu teilweise erstaunlichen, messbaren Verbesserungen führt. Das widerspricht den Erfahrungen der meisten PmMS im Alltag, da sie oft bereits wegen geringer Belastungen ermüden, sich erschöpft fühlen und deshalb körperliche Anstrengungen eher meiden.

Systematische Reviews beschreiben eine sehr hohe Evidenz für die positive Wirkung solcher intensiver, multidisziplinärer, stationärer oder ambulanten Rehabilitationsprogramme auf die Aktivitäts- und die Partizipationsebene sowie auf die Lebensqualität (50). Dieser positive Effekt überdauert den Behandlungszeitraum teilweise um mehrere Monate (51). Die beste Evidenz für solche multidisziplinären Rehabilitationsprogramme besteht für Patienten mit progredienter Krankheitsphase (SPMS bzw. PPMS). Einige Studien konnten jedoch auch bei Patienten mit RRMS mit inkompletter Schubremission durch multidisziplinäre Rehabilitation eine bessere und raschere funktionelle Erholung nachweisen (52).

Rehabilitative Interventionen in späteren Krankheitsphasen

Spätere Krankheitsphasen sind geprägt von einem progredienten Verlust der Gehfähigkeit mit Rollstuhlabhängigkeit. In dieser Phase sind regelmässige spezifische Therapiemodalitäten in Kombination mit intensivierten, multidisziplinären und stationären Rehabilitationsphasen zum Erhalt der Selbstständigkeit und der Mobilität notwendig. Während frühere Studien die positive Wirkung von Kraft- und Ausdauertraining nur bei wenig behinderten PmMS nachweisen konnten, zeigt sich in einer neueren Studie, dass auch bei schwerer betroffenen PmMS (EDSS 6,5–8,0) ein Ausdauertraining gut toleriert wird und mit genügender Intensität durchgeführt werden kann, um die kardiovaskuläre Fitness auch in dieser Krankheitsphase zu verbessern (53). Das Krafttraining wird hauptsächlich auf die oberen Extremitäten und den Rumpf fokussiert, um den Transfer und die Fortbewegung im Rollstuhl zu erhalten. Ein konventionelles Gangtraining beziehungsweise Laufbandtraining ist bei Patienten mit höheren Gehbehinderungen (EDSS 6,0–7,5) schwierig durchzuführen. Mit einem roboterassistierten Gangtraining kann ein höherer Therapieeffekt erreicht werden, möglicherweise bedingt durch die bessere Adaptation der Belastung und die Unterstützung der Beinbewegung mit längerer effektiver Therapiezeit (54). Die oben beschriebenen adaptiven kompensatorischen Mechanismen sind in späten Krankheitsphasen weniger gut ausgebildet, was teilweise auch den niedrigeren Effekt rehabilitativer Interventionen in sehr viel späteren Krankheitsphasen erklärt (55). Bei schwerstbehinderten, weitgehend bettlägerigen Patienten (EDSS 8–9,5) be-



Abbildung 2: Roboterassistiertes Gangtraining
Ein konventionelles Gangtraining beziehungsweise Laufbandtraining ist bei Patienten mit höheren Gehbehinderungen (EDSS 6,0–7,5) schwierig durchzuführen. Mit einem roboterassistierten Gangtraining kann ein höherer Therapieeffekt erreicht werden, möglicherweise bedingt durch die bessere Adaptation der Belastung und die Unterstützung der Beinbewegung mit längerer effektiver Therapiezeit (54).

Kasten 2:

Rehabilitative Möglichkeiten in verschiedenen Krankheitsphasen

Krankheitsphase (EDSS)	Probleme	Ziele	Interventionen
0 bis 2.5	keine oder minimal funktionelle Einschränkungen oder Behinderungen, reduzierte physische Aktivität	Erhalt und Optimierung der körperlichen Fitness, der psychosozialen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität	regelmässiges körperliches Training, Instruktion/Coaching für individuell angepasstes Training
3.0 bis 4.5	mässig funktionelle Einschränkungen, Paresen, Ataxie, Spastik, beginnende Gangstörungen, Fatigue, evtl. Blasenstörungen	Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit und der Mobilität, Verbesserung der MS-Symptome	Physiotherapie, Ausdauertraining, aerobes Laufbandtraining, progressives Krafttraining, evtl. multidisziplinäre Rehabilitation, Blasenrehabilitation
5.0 bis 6.0	mässig funktionelle Einschränkungen, mässige Gangstörungen, spastische Paresen, Koordinationsstörungen, Fatigue, Blasenstörungen, kognitive Einschränkungen	Erhalt beziehungsweise Wiederherstellung der Selbstständigkeit der Alltagsfunktionen, Verbesserung der Mobilität und der MS-Symptome	multidisziplinäre Rehabilitation, intensivierte Physiotherapie, Kraft-Ausdauer-Training, Laufbandtraining, funktionelle Ergotherapie, Blasenrehabilitation, Ressourcenmanagement, Evaluation Schienen/Gehhilfsmittel
6.5 bis 7.5	schwere komplexe funktionelle Einschränkungen, schwere Gehbehinderung, zunehmende Einschränkungen obere Extremitäten, u.a.	Verbesserung beziehungsweise Erhalt der kurzstreckigen Gehfähigkeit, Transfer, Erhalt der Rollstuhlmobilität	multidisziplinäre Rehabilitation, regelmässige Physiotherapie, Standing, Krafttraining, Rollstuhltraining, Laufbandtraining, eventuell roboterassistiertes Gangtraining
> 8	sehr schwere Behinderungen, Bettlägerigkeit, hohes Risiko für sekundäre Komplikationen (Kontrakturen, Druckstellen, Schluckstörungen, Aspirationen, Osteoporose u.a.)	Erhalt der Mobilisierbarkeit, Reduktion des Pflegeaufwandes, Vermeidung von Komplikationen	regelmässige Physiotherapie, Stretching, spastikreduzierende Massnahmen, Atem-Schluck-Training, optimierte Pflege, evtl. multidisziplinäre Rehabilitation bei spezifischen Problemen

steht das Hauptziel aus dem Erhalt der Beweglichkeit und der Mobilisierbarkeit sowie aus der Reduktion der Pflegebedürftigkeit und der Prävention von Komplikationen (Kontrakturen, Druckstellen, Schmerzen, respiratorische Probleme). Neben regelmässigen assistierten

Therapien ist in dieser Phase insbesondere die Beratung und die Instruktion der Betreuer entscheidend. MS-Betroffene sollten von Beginn an in regelmässigen Abständen reevaluiert werden bezüglich der Notwendigkeit zur Einleitung beziehungsweise Anpassung rehabilitativer Massnahmen (Kasten 2) (49).

Die Auswirkung rehabilitativer Interventionen auf die Aktivität beziehungsweise die Progression der Erkrankung bleibt unklar. Zwar ist der positive Effekt einer dreiwöchigen multidisziplinären, stationären Rehabilitation auf die Behinderung und die Lebensqualität 6 bis 9 Monate über den Behandlungszeitraum hinaus durch eine Studie von Freeman und Mitarbeiter (51) belegt, ein positiver Einfluss auf die Behinderungsprogression (EDSS) konnte jedoch bis anhin nicht nachgewiesen werden (50). Theoretisch wären bei MS-Patienten positive Einflüsse eines körperlichen Trainings auf die Immunvorgänge und somit auf die Krankheitsaktivität denkbar (56–58). Diese positiven Auswirkungen liessen sich bis jetzt durch klinische Studien allerdings nicht belegen (59).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Serafin Beer
 Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation
 Rehabilitationszentrum
 7317 Valens
 Telefon: 081-303 14 13, Fax: 081-303 14 36
 E-Mail: serafin.beer@kliniken-valens.ch

Merksätze:

- Aufgrund ihrer hohen Komplexität und ihrer Variabilität ist die MS eine Herausforderung für die Zusammenstellung eines optimal adaptierten Behandlungskonzepts.
- Rehabilitative Interventionen sollten neben den pharmakologischen Therapien von Beginn an integraler Teil eines umfassenden Langzeitmanagements sein, um den PmMS eine möglichst hohe Funktionalität und Lebensqualität zu ermöglichen.
- Den Krankheitsphasen individuell angepasste, problem- und symptomorientierte rehabilitative Interventionen und intensivierte multidisziplinäre Rehabilitationsprogramme tragen entscheidend dazu bei, funktionelle Einschränkungen und Behinderungen zu verringern und damit die Lebensqualität von PmMS zu verbessern.

Referenzen:

1. Hurwitz BJ: Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes: description of key registries. *Neurology* 2011; 76(1 Suppl 1): S3–6.
2. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al.: New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(24): 2004–15.
3. Rice CM: Disease modification in multiple sclerosis: an update. *Pract Neurol* 2014; 14(1): 6–13.
4. Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V: Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(3): 314–24.
5. Bar-Or A, Rieckmann P, Traboulsee A, et al.: Targeting progressive neuroaxonal injury: lessons from multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25(9): 783–99.
6. La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(4): 420–6.
7. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, et al.: Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308(3): 247–56.
8. Paltamaa J, Sarasoja T, Wikstrom J, et al.: Physical functioning in multiple sclerosis: a population-based study in central Finland. *J Rehabil Med* 2006; 38(6): 339–45.
9. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O: Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010; 9(12): 1182–99.
10. Marck CH, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, et al.: Physical activity and associated levels of disability and quality of life in people with multiple sclerosis: a large international survey. *BMC Neurol* 2014; 14: 143.
11. McAuley E, Motl RW, Morris KS, et al.: Enhancing physical activity adherence and well-being in multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Mult Scler* 2007; 13(5): 652–9.
12. Feys P, Tytgat K, Gijbels D, et al.: Effects of an 1-day education program on physical functioning, activity and quality of life in community living persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2013; 33(3): 439–48.
13. Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T: Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler* 2008; 14(1): 35–53.
14. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, et al.: Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(1): CD003980.
15. Taracki E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, et al.: Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013; 27(9): 813–22.
16. Briken S, Gold S, Patra S, et al.: Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler* 2014; 20(3): 382–90.
17. Tallner A, Waschbisch A, Wenny I, et al.: Multiple sclerosis relapses are not associated with exercise. *Mult Scler* 2012; 18(2): 232–5.
18. Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, et al.: The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* 2014; 343(1–2): 3–7.
19. Beier M, Bombardier CH, Hartoonian N, et al.: Improved physical fitness correlates with improved cognition in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95(7): 1328–34.
20. Castellano V, White LJ: Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 269(1–2): 85–91.
21. Rocca MA, Falini A, Colombo B, et al.: Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* 2002; 51(3): 330–9.
22. Cifelli A, Matthews PM: Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. *Mult Scler* 2002; 8(3): 193–9.
23. Thickbroom GW, Sacco P, Faulkner DL, et al.: Enhanced corticomotor excitability with dynamic fatiguing exercise of the lower limb in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(7): 1001–5.
24. Penner IK, Opwis K, Kappos L: Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 Suppl 2: 1153–7.
25. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, et al.: Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(18): 1478–84.
26. Dalgas U, Stenager E, Lund C, et al.: Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260(7): 1822–32.
27. 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(2): 174–9.
28. van den Berg M, Dawes H, Wade DT, et al.: Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(4): 531–3.
29. Giesser B, Beres-Jones J, Budovitch A, et al.: Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13(2): 224–31.
30. Newman MA, Dawes H, van den Berg M, et al.: Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13(1): 113–9.
31. Pilutti LA, Lelli DA, Paulseth JE, et al.: Effects of 12 weeks of supported treadmill training on functional ability and quality of life in progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(1): 31–6.
32. Künzle U: Schweizer Studie über die Wirksamkeit der Hippotherapie-K bei Multiple-Sklerose-Patienten, in *Hippotherapie*. 2000, Springer: Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Singapur Tokio. p. 359–381.
33. Bronson C, Brewerton K, Ong J, et al.: Does hippotherapy improve balance in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46(3): 347–53.
34. Kesiktaş N, Paker N, Erdogan N, et al.: The use of hydrotherapy for the management of spasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 2004; 18(4): 268–73.
35. Salem Y, Scott AH, Karpatkin H, et al.: Community-based group aquatic programme for individuals with multiple sclerosis: a pilot study. *Disabil Rehabil* 2011; 33(9): 720–8.
36. Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Lara-Palomo I, et al.: Hydrotherapy for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: [Epub ahead of print].
37. Beenakker EA, Oparina TI, Hartgring A, et al.: Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology* 2001; 57(5): 892–4.
38. Meyer-Heim A, Rothmaier M, Weder M, et al.: Advanced lightweight cooling-garment technology: functional improvements in thermosensitive patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(2): 232–7.
39. White AT, Wilson TE, Davis SL, et al.: Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6(3): 176–80.
40. Vahtera T, Haaranen M, Viramo-Koskela AL, et al.: Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 1997; 11(3): 211–9.
41. Khan F, Pallant JF, Pallant JI, et al.: A randomised controlled trial: outcomes of bladder rehabilitation in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(9): 1033–8.
42. Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, et al.: Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(5): 592–601.
43. Cosío D, Jin L, Siddique J, et al.: The effect of telephone-administered cognitive-behavioral therapy on quality of life among patients with multiple sclerosis. *Ann Behav Med* 2011; 41(2): 227–34.
44. van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, et al.: A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med* 2008; 70(2): 205–13.
45. Sacco R, Bussman R, Oesch P, et al.: Assessment of gait parameters and fatigue in MS patients during inpatient rehabilitation: a pilot trial. *J Neurol* 2011; 258(5): 889–94.
46. Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI: Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD009131.
47. Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, et al.: Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. *Mult Scler* 2014; 20(1): 91–8.
48. Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, et al.: Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(6): 686–94.
49. Beer S, Khan F, Kesselring J: Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol* 2012; 259(9): 1994–2008.
50. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, et al.: Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(12): CD006036.
51. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, et al.: Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 1999; 52(1): 50–6.
52. Asano M, Raszewski R, Finlayson M: Rehabilitation interventions for the management of multiple sclerosis relapse: a short scoping review. *Int J MS Care* 2014; 16(2): 99–104.
53. Skjærbaek AG, Naesby M, Lutzen K, et al.: Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(5): 627–30.
54. Beer S, Aschbacher B, Manoglou D, et al.: Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Mult Scler* 2008; 14(2): 231–6.
55. Grasso MG, Troisi E, Rizzi F, et al.: Prognostic factors in multidisciplinary rehabilitation treatment in multiple sclerosis: an outcome study. *Mult Scler* 2005; 11(6): 719–24.
56. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC: Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *J Sports Sci* 2006; 24(8): 911–4.
57. Heesen C, Romberg A, Gold S, et al.: Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(3): 347–55.
58. Bansj J, Bloch W, Gamper U, et al.: Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler* 2013; 19(5): 613–21.
59. Beer S, Kesselring J: Rehabilitation und Langzeitverlauf. *Ophthalmologie* 2014; 111(8): 715–21.