

Aus dem Institut für Sport und Sportwissenschaft
Arbeitsbereich für Leistung und Gesundheit (Sportmedizin)
Fakultät 16 Kunst- und Sportwissenschaften
der Technischen Universität Dortmund

**Zum differentiellen Einfluss von hoch-intensivem
Intervall- und moderat kontinuierlichem
Ausdauertraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit
bei Personen mit Multiple Sklerose**

An der Technischen Universität Dortmund
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaft

vorgelegt von

Annette Rademacher

aus

Essen

Dortmund 2021

Veröffentlichung als Dissertation in der Fakultät Kunst- und Sportwissenschaft

Dortmund, 2021

Erster Gutachter: Univ.- Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch

Vorsitzende des Promotionsausschusses: Prof.'in Dr.'in Barbara Welzel

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die Dissertation selbständig verfasst habe und alle in Anspruch genommenen Quellen und Hilfen in der Dissertation vermerkt wurden. Die Dissertation ist in der gegenwärtigen oder in einer anderen Fassung oder in Teilen noch nicht an der Technischen Universität Dortmund oder an einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegt worden.

Köln, 21.07.2021

Annette Rademacher

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer, der mich in meinem Promotionsvorhaben sehr eng begleitet, mich motiviert und gefördert hat. Besonders zu schätzen weiß ich den offenen und ehrlichen Umgang und die persönliche Beratung. Herzlichen Dank für die unverzichtbare Unterstützung, die unzähligen Inspirationen und das große entgegengebrachte Vertrauen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Wilhelm Bloch für die Begutachtung meiner Arbeit als Zweitprüfer.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe „Sport- (Neuro-) Immunologie“ für die herzliche und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre bedanken. Diese Gruppe verkörpert alles, was ein gutes Team auszeichnet. Vielen Dank für den Rückhalt und das gute Zusammenarbeiten.

Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Niklas Joisten für seine persönliche Unterstützung, den ständigen wertvollen Austausch und die vielen hilfreichen Ideen und ehrlichen Meinungen bedanken.

Ferner bedanke ich mich bei Dr. Jens Bansi und dem Team der Rehaklinik Valens für die tolle Zusammenarbeit und das entgegengebrachte Vertrauen. Die Möglichkeit eine große Studie in einem klinischen Setting mit dieser Unterstützung durchzuführen ist nicht selbstverständlich. Vielen Dank für diese besondere und sehr lehrreiche Zeit.

Letztlich möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern und meinem Freund bedanken, dass sie immer für mich da sind, mich in meiner Arbeit bestärkt haben, sehr geduldig mit mir waren und mich in schwierigen Situationen ermutigt und unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Zusammenfassung	VI
Abstract	VIII
1 Einleitung.....	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	3
2.1 Das Krankheitsbild Multiple Sklerose.....	4
2.2 Kognitive Einschränkungen bei MS	5
2.2.1 Screening und Messverfahren kognitiver Einschränkungen	9
2.2.2 Therapeutische Ansätze für kognitive Einschränkungen bei MS	10
2.2.2.1 Medikamentöse Therapieansätze.....	11
2.2.2.2 Kognitive Rehabilitation als nicht-medikamentöser Therapieansatz ..	11
2.3 Körperliches Training und kognitive Einschränkungen bei MS.....	12
2.3.1 Übersicht potentieller mechanistischer Wirkweisen von körperlichem Training bei MS	18
2.3.2 Hoch-intensives Intervalltraining, kognitive Einschränkungen und MS	23
3 Fragestellungen.....	26
4 Methoden und Ergebnisse.....	27
5 Diskussion	38
5.1 Ergebnisdiskussion	38
5.2 Methodendiskussion	50
6 Fazit und Ausblick	54
7 Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

AhR	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BDNF	Brain-Derived-Neurotrophic-Factor
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
CVLT-II	California Verbal Learning Test-II
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
EDSS	Expanded Disability Status Scale
HIIT	Hoch-intensives Intervalltraining
IDO	Idolamin-2,3 Dioxygenase
KA	Kynureninsäure
KATs	Kynurenin-Aminotransferasen
KYN	Kynurenin
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MCT	Moderat kontinuierliches Ausdauertraining
MMP-2	Matrix-Metalloproteinase-2
MS	Multiple Sklerose
NFL	Neurofilament-Leichtketten-Proteine
NLR	Neutrophil-Lymphozyten-Ratio
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PmMS	Personen mit Multiple Sklerose
QA	Quinolinsäure
RPE	Rating of Perceived Exertion

RQ	Respiratorischer Quotient
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
TRP	Tryptophan
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Übersicht der Ergebnisse der Meta-Analyse zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen mit MS (Abbildung aus Gharakhanlou et al., 2020).....	14
Abbildung 2. Übersicht mechanistischer Wirkweisen von körperlichem Training bei Multiple Sklerose (Abbildung aus Zimmer et al., 2019).....	25
Abbildung 3. Baseline-adjustierte ANCOVA-Ergebnisse für die Endpunkte der körperlichen Leistungsfähigkeit (A, B) und der Fatigue (C) für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021).....	29
Abbildung 4. Baseline-adjustierte ANCOVA-Ergebnisse für die Endpunkte der kognitiven Leistungsfähigkeit für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021).....	29
Abbildung 5. Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit basierend auf dem kognitiven Status (eingeschränkt/intakt) für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021).....	30
Abbildung 6. Baseline- und altersadjustierte ANCOVA-Ergebnisse für die Endpunkte der kognitiven Leistungsfähigkeit für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021a).....	33
Abbildung 7. Kognitiver Status bei Studieneinschluss und Interventionsart als signifikante Prädiktoren für (A) Δ VLMT-Punkte und kognitiver Status bei Studieneinschluss und Krankheitsschweregrad als signifikante Prädiktoren für (B) Δ BVMT-R- Punkte (Abbildung aus Rademacher et al., 2021a).....	33
Abbildung 8. Baseline-Korrelationen (Spearman Koeffizient) zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und pNfL-Konzentrationen (Abbildung aus Joisten et al., 2021).....	35
Abbildung 9. Akute Kinetik von pNfL (A), IL-6 (B) und Endpunkten des Kynurenin-Pfads (C-J) zwischen hochintensivem Intervalltraining (HIIT) und moderat-kontinuierlichem Ausdauertraining (MCT) (Abbildung aus Joisten et al., 2021).....	36

Abbildung 10. Trainingseffekte von hochintensivem Intervalltraining (HIIT) vs. moderat-kontinuierlichem Ausdauertraining (MCT) auf die pNfL-Konzentration (A), IL-6 (B) und Endpunkten des Kynurenin-Pfads (C-J) (Abbildung aus Joisten et al., 2021). 37

Abbildung 11. Basierend auf den Ergebnissen abgeleitete Hypothese (Abbildung aus Joisten et al., 2021). 47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Limitationen bisheriger Studien und Vorschläge für künftige Studien (übersetzt aus (Gharakhanlou et al., 2020)).....	16
--	----

Hinweis:

Zur vereinfachten Lesbarkeit wird auf eine Differenzierung zwischen dem weiblichen, männlichen und diversen Geschlecht verzichtet. Es wird darauf hingewiesen, dass bei der Nennung des männlichen Geschlechts alle Geschlechtergruppen berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Kognitive Einschränkungen sind ein häufig auftretendes Symptom der Multiplen Sklerose (MS), für das bislang keine spezifischen Therapien existieren. Regelmäßiges körperliches Training, insbesondere Ausdauerbelastungen, weisen, aufgrund ihrer neuroprotektiven und anti-inflammatorischen Eigenschaften, hohes Potential auf, kognitive Einschränkungen bei MS zu verbessern und einem Fortschreiten entgegenzuwirken. Einheitliche Evidenz zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit existiert jedoch aufgrund verschiedener methodischer Limitationen und heterogenen Designs bestehender Untersuchungen nicht, sodass das Wissen zu spezifischen Trainingsmodalitäten in diesem Zusammenhang begrenzt ist. Zugrundeliegende mechanistische Wirkweisen potentieller Verbesserungen bleiben ebenfalls weitestgehend ungeklärt. Neurofilament-Leichtketten-Proteine (NfL) als Biomarker für neurodegenerative Prozesse könnten möglicherweise zur Aufklärung mechanistischer Wirkweisen von körperlichem Training beitragen und als potentielles Bindeglied zwischen molekularen Mechanismen und neuropsychologischen Messverfahren der kognitiven Leistungsfähigkeit dienen.

Die vorliegende Dissertation umfasst vier Publikationen. In der ersten Publikation wird der potentielle belastungsinduzierte Effekt eines hoch-intensiven (HIIT) vs. moderat kontinuierlichen (MCT) Ausdauertrainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen Personen mit (bei Studieneinschluss) intakter verglichen zu Personen mit eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit untersucht. Dabei wird eine der Hauptlimitationen bestehender Studien berücksichtigt, indem die Personen vor der Analyse basierend auf ihrem kognitiven Status (eingeschränkt/ intakt) in unterschiedliche Gruppen unterteilt wurden. In der zweiten Publikation werden neben dem kognitiven Status weitere potentielle Einflussfaktoren wie der Schweregrad der Erkrankung, die Trainingsmodalität und personenbezogene Eigenschaften auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Zuletzt wird der Effekt der Ausdauertrainingsintervention auf die periphere NfL-Konzentration (pNfL) als integrativer Biomarker im Rahmen der dritten Publikation analysiert.

Der kognitive Status bei Studieneinschluss (eingeschränkte/ intakte kognitive Leistungsfähigkeit) scheint ein Einflussfaktor für die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in Folge einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention zu sein.

Dabei profitierten Personen mit MS, die zu Studieneinschluss kognitive Einschränkungen aufwiesen signifikant stärker von der Trainingsintervention hinsichtlich einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, als Personen, die keine Einschränkungen aufwiesen.

Bei Studieneinschluss wurde eine Assoziation zwischen pNfL und der kognitiven Leistungsfähigkeit erkannt. Insbesondere HIIT verglichen zu MCT induzierte eine Reduktion von pNfL-Konzentrationen nach einer akuten Trainingseinheit, welche ebenfalls drei Stunden nach Beendigung der Belastung messbar war. Nach der dreiwöchigen Trainingsintervention wurden hingegen keine Effekte auf die pNfL-Konzentration beobachtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern relevante Erkenntnisse für die Gestaltung künftiger Studien, bei denen zur Untersuchung der Effekte körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit von MS-Betroffenen ausschließlich Personen eingeschlossen werden sollten, welche kognitive Einschränkungen aufweisen. Ob HIIT in der Tat MCT hinsichtlich der Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS überlegen ist, sollte in künftigen großangelegten randomisiert-kontrollierten Studien mit Kognition als primärem Endpunkt, einem längeren Interventionszeitraum und weiteren Interventionsgruppen sowie einer passiven Kontrollgruppe untersucht werden. Ferner bedarf es langfristiger Interventionsstudien zur Untersuchung chronischer Effekte auf die Veränderung der pNfL-Konzentration und dessen potentielle Assoziationen zur kognitiven Leistungsfähigkeit. In künftigen Studien sollte außerdem der Frage nachgegangen werden, inwiefern ein regelmäßiges Training bei noch nicht eingeschränkten MS-Betroffenen das Auftreten der kognitiven Einschränkung womöglich im fortschreitenden Krankheitsverlauf zeitlich verzögert. Die Relevanz der kognitiven Funktion als Ziel der Bewegungstherapie wird letztlich in Publikation 4 der vorliegenden Arbeit fokussiert.

Abstract

Cognitive impairment in Multiple Sclerosis (MS) is a common symptom for which no specific pharmacological treatment currently exists. Regular physical exercise, especially aerobic exercise, reveals based on its neuroprotective and anti-inflammatory effects, high potential to beneficially impact cognitive performance in persons with Multiple Sclerosis (pwMS). However, there is currently no consistent evidence regarding positive exercise-induced effects on cognitive impairment in MS, mainly due to methodological limitations and heterogeneous designs of existing trials. Consequently, detailed information on specific exercise modalities is limited. In addition, underlying mechanisms for potential beneficial exercise-induced effects on cognitive impairment in MS remain to be further elucidated. Neurofilament-lightchain-proteins (NfL) as a biomarker for neurodegenerative processes show high potential to function as a link between exercise-related molecular mechanisms and cognitive impairment in MS.

The present thesis is based on four publications. The first publication investigates whether exercise-induced effects of a three-week high-intensity interval (HIIT) vs. moderate continuous (MCT) training differ between persons with MS and impaired baseline cognition from persons with MS and intact baseline cognition. Thereby, one of the most common limitations is considered by separating the study sample based on its cognitive status (impaired/intact cognition). The second publication deals with further potentially influencing factors like disease severity, exercise modality and patient-related characteristics, on changes of cognitive performance. The third publication analyses the potential exercise-induced impact on peripheral NfL-concentrations (pNfL).

The cognitive status (impaired/intact cognition) at baseline seems to be an influencing factor for changes of cognitive performance following a three-week exercise intervention. Thereby, persons with MS and impaired baseline cognitive performance benefit more from the physical exercise intervention with regard to cognitive performance compared to persons with MS and intact baseline cognitive performance. Associations between pNfL and cognitive performance were observed at baseline. Especially HIIT compared to MCT induced a reduction of pNfL-concentrations following an acute bout of exercise, which lasted 3 hours following exercise, whereas chronic

effects were not observed. The results of the present thesis provide relevant knowledge for the design of future studies that should only include persons with MS with baseline cognitive impairment, when investigating the effects of physical exercise on cognitive performance. A clear superiority of one exercise modality concerning the effects on cognitive performance needs to be investigated in future trials, which are designed as large scale randomized-controlled trials, investigating cognitive performance as a primary outcome over a longer intervention period and including additional interventional as well as passive control groups. Furthermore, chronic effects on changes of pNfL-concentrations and its association to cognitive performance need to be investigated in long-term physical exercise intervention trials. Future studies should also address the question, whether regular physical exercise may postpone the occurrence of cognitive impairment within the disease course.

Finally, the relevance of cognitive performance as a target in exercise therapy is focused in the fourth publication.

1 Einleitung

Positive Effekte von körperlichem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit wurden sowohl bei gesunden Älteren als auch bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen insbesondere der Alzheimer Demenz festgestellt (Angevaren, Aufdemkampe, Verhaar, Aleman, & Vanhees, 2008; Engeroff, Ingmann, & Banzer, 2018; Guure, Ibrahim, Adam, & Said, 2017; Xu et al., 2017). Darüber hinaus sind neuroprotektive und (anti-) inflammatorische Charakteristika körperlichen Trainings gut belegt (Petersen & Pedersen, 2005; Wens et al., 2016), weshalb körperliches Training, insbesondere aerobe Ausdauerbelastungen, zur potentiellen Linderung kognitiver Einschränkungen ebenfalls bei Multiple Sklerose (MS) zunehmend untersucht wird. Vor dem Hintergrund, dass kognitive Einschränkungen ein häufiges Symptom der MS sind, was zu einschneidenden Einschränkungen des alltäglichen Lebens und der Partizipation Betroffener führt, ist der Bedarf an effektiven Therapien hoch (Di Filippo, Portaccio, Mancini, & Calabresi, 2018; Kalb et al., 2018). Bis heute existieren jedoch keine zielgerichteten und effektiven medikamentösen Behandlungen zur Linderung kognitiver Einschränkungen bei MS. (Di Filippo et al., 2018). Körperliches Training als potentieller nicht-medikamentöser Therapieansatz wurde im vergangenen Jahrzehnt zu einem prominenten Forschungsbereich. Einzelne randomisiert-kontrollierte Studien mit geringer Stichprobengröße zeigen einen förderlichen Effekt von körperlichem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit (zur Übersicht: (DeLuca, Chiaravalloti, & Sandroff, 2020)). Bisläng existieren jedoch wenig Studien, welche über eine hohe methodische Qualität hinsichtlich des Studien- und Interventionsdesigns verfügen oder verschiedene Trainingsmodalitäten/-intensitäten miteinander vergleichen, sodass aktuell keine einheitliche und gute Evidenz zu potentiellen sportinduzierten Benefits auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS besteht (Gharakhanlou et al., 2020). Eine Hauptlimitation stellt dabei die fehlende Berücksichtigung des kognitiven Status (eingeschränkte/intakte Kognition) bei Studieneinschluss dar (Gharakhanlou et al., 2020; Sandroff, Motl, Scudder, & DeLuca, 2016).

Trotz bislang heterogenen Ergebnisse in Bezug auf die Effekte körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS, weisen die bekannten Benefits von moderaten Ausdauerbelastungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei

verschiedenen Personengruppen hohes Potential auf. In den vergangenen Jahren rückte zusätzlich besonders das hoch-intensive Intervalltraining aufgrund erster bekannter, überlegener Effekte verglichen zu moderaten Belastungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit, sowie stärkeren Effekten auf physiologischer und biologischer Ebene in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen und wird auch bei PmMS zunehmend auf mögliche überlegenere Effekte untersucht (Campbell, Coulter, & Paul, 2018; Joisten et al., 2020a; Zimmer et al., 2018).

Bislang weitestgehend ungeklärt sind die mechanistischen Wirkweisen auf zellulärer und molekularer Ebene (Di Filippo et al., 2018), insbesondere hinsichtlich potentieller Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, sodass insgesamt aktuell keine Trainingsempfehlungen mit spezifischen Trainingsmodalitäten als therapeutische Maßnahme zur Linderung kognitiver Einschränkungen ausgesprochen werden können. Hinsichtlich der Abbildung potentieller Effekte körperlichen Trainings auf zentraler Ebene wurde in den letzten Jahren bei Neurofilament-Leichtketten-Proteinen (NfL), welche axonale Schädigung widerspiegeln, besonderes Potential als Biomarker für neurodegenerative Prozesse bei MS erkannt (Siller et al., 2019). Aufgrund der Tatsache, dass NfL in der Peripherie mittels routinemäßiger venöser Blutentnahme im Serum messbar ist und sowohl mit bildgebenden Verfahren (MRT) als auch mit Symptomen und dem Krankheitsfortschritt assoziiert ist, stellt NfL einen vielversprechenden, integrativen Marker bei PmMS dar und ist für mögliche Abbildungen neuroprotektiver Effekte von körperlichem Training von Interesse.

Inwiefern die NfL-Konzentration bei PmMS durch körperliches Training positiv beeinflusst werden kann bleibt unklar, ebenso inwiefern sie mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziierbar ist und ob eine Trainingsmodalität der anderen hinsichtlich ihrer Effekte überlegen ist. Hierzu bestehen bislang wenige Erkenntnisse (Aktas et al., 2020; Gaetani et al., 2019; Langeskov-Christensen et al., 2021).

In der vorliegenden Arbeit werden erstmalig die Effekte eines hoch-intensiven Intervall- (HIIT) vs. eines moderat kontinuierlichen Ausdauertrainings (MCT) auf die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen Personen mit zu Studieneinschluss intakter und zu Studieneinschluss eingeschränkter Kognition verglichen. Dabei wird eine der häufigsten Limitationen bestehender Studien aufgegriffen, indem der kognitive Status zu Studieneinschluss (eingeschränkt/intakt) berücksichtigt wird. Somit werden neue

Erkenntnisse für die Basis künftiger Studiengestaltungen geschaffen. Neben dem Einfluss des kognitiven Status (eingeschränkt/intakt) wird ebenfalls der Einfluss weiterer MS- und personenspezifischer Charakteristika auf Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht, um einerseits mögliche Personengruppen zu identifizieren, welche am meisten von körperlichem Training zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit profitieren und andererseits potentielle Therapieempfehlungen zu spezifizieren. Zudem wird erstmalig der Einfluss eines HIIT vs. eines MCT auf die periphere NfL-Konzentration (pNfL) untersucht und ein Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit zu Studieneinschluss und der pNfL-Konzentration im Rahmen einer moderat (EDSS 3-6.5) eingeschränkten PmMS Stichprobe evaluiert.

Mit dieser Arbeit soll das Wissen zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS erweitert werden, um künftig die Zahl qualitativ hochwertiger Studien in diesem Bereich zu erhöhen und somit langfristig effektivere, zielgerichtete und individuelle nicht-medikamentöse therapeutische Maßnahmen zur Linderung kognitiver Einschränkungen bei PmMS ableiten zu können.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

In den folgenden Kapiteln wird zunächst das Krankheitsbild MS thematisiert und näher auf die kognitiven Einschränkungen bei PmMS eingegangen. Anschließend werden Testverfahren vorgestellt und potentielle therapeutische Maßnahmen beschrieben. Dabei wird der aktuelle Forschungsstand zu den Effekten von körperlichem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS dargestellt. Anschließend sollen potentiell zugrundeliegende neuro-biologische Mechanismen sportinduzierter Verbesserung kognitiver Leistungsfähigkeit vorgestellt werden und auf NfL als potentiellen Biomarker bei MS und kognitiven Einschränkungen eingegangen werden. Zuletzt wird auf hoch-intensives Intervalltraining bei PmMS eingegangen und die Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowie auf MS-spezifische Biomarker vorgestellt.

2.1 Das Krankheitsbild Multiple Sklerose

Multiple Sklerose ist eine neuro-inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Weltweit sind über 2.5 Millionen Personen betroffen (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel im frühen Erwachsenenalter und tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Thompson, Baranzini, Geurts, Hemmer, & Ciccarelli, 2018).

Fokale Entzündungsherde, sogenannte Läsionen oder Plaques, im Gehirn und Rückenmark führen zu Demyelinisierung und axonalem Verlust (Compston & Coles, 2008). MS wird als Autoimmunerkrankung angesehen, ausgelöst durch autoreaktive Lymphozyten, welche eine abnormale Reaktion gegen Autoantigene des ZNS erzeugen. Eindeutige Ursachen sind bislang unklar (Dendrou, Fugger, & Friese, 2015). Pathologische Mechanismen für degenerative Prozesse werden durch über undichte Stellen der Blut-Hirnschranke eindringende Immunzellen beschrieben, wodurch die Myelinschicht der Nervenfasern angegriffen und zerstört wird. Im Krankheitsverlauf kommt es zu diffusen Infiltrationen inflammatorischer Zellen, was zu diffuser Reduktion von Myelin und axonalem Verlust in weißer und grauer Substanz sowie dem Rückenmark führt (Dendrou et al., 2015). Aufgrund unterschiedlichster Lokalisationen von Plaques im Gehirn und Rückenmark entstehen vielfältige Krankheitssymptome, weshalb die MS im Volksmund auch als „Krankheit mit 1000 Gesichtern“ bekannt ist. Zu den häufigsten Symptomen gehören motorische und sensorische Einschränkungen, Schmerzen, Fatigue und eine reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit. Der Krankheitsverlauf kann initial progredient oder schubförmig sein. Bei ca. 85% der Betroffenen tritt zunächst ein schubförmig remittierender Verlauf ein, der durch akute Symptome mit entsprechenden biologischen Korrelaten (NfL-Konzentration, inflammatorische Prozesse, Bildgebung) und einer anschließenden remittierenden Phase gekennzeichnet ist. Die schubförmig-remittierende Verlaufsform geht häufig in eine sekundäre Verlaufsform über, bei der die Erkrankung kontinuierlich fortschreitet und akute Schübe ausbleiben (Compston & Coles, 2008; Dendrou et al., 2015). Lediglich ein geringfügiger Teil der Betroffenen weist einen von Krankheitsbeginn primär progredienten Verlauf auf (Macaron & Ontaneda, 2019).

2.2 Kognitive Einschränkungen bei MS

Im folgenden Kapitel werden kognitive Einschränkungen bei MS allgemein thematisiert, verschiedene kognitive Domänen, welche beeinträchtigt sein können beschrieben und betroffene neurokognitive Korrelate zusammengefasst. Anschließend werden potentielle Einflussgrößen auf kognitive Einschränkungen beschrieben, bevor im letzten Abschnitt dieses Kapitels der Einfluss kognitiver Einschränkung auf die Alltagsaktivität und Partizipation Betroffener dargestellt wird.

Bereits im 19. Jahrhundert beschrieb Charcot das Auftreten einer reduzierten Gedächtnisleistung und einer verlangsamten Begriffsbildung bei Personen mit MS (Grzegorski & Losy, 2017). Diese Beobachtungen gerieten jedoch wieder in Vergessenheit, sodass kognitive Einschränkungen lange Zeit nicht als zentrales Symptom der MS betrachtet wurden. Erst Ende des 20. Jahrhunderts stieg das Forschungsinteresse zu kognitiven Einschränkungen als MS-spezifisches Symptom, sodass sich von da an ein breites Forschungsfeld zur Entstehung und Behandlung MS-assoziierter kognitiver Einschränkungen entwickelte. Dennoch wird bis heute kritisiert, dass kognitive Einschränkungen bei PmMS in klinischer Routine oftmals in den Hintergrund geraten, obwohl bei ca. 40-70% der MS- Erkrankten kognitive Einschränkungen beobachtbar sind (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Kognition wird als ein Konstrukt beschrieben, das aus vielen verschiedenen Funktionsbereichen besteht. Laut Gerrig und Zimbardo (2016) umfasst der Begriff Kognition Bereiche der Intelligenz, Sprache, Denken und Problemlösen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung. Kognitive Einschränkungen bei MS beziehen sich überwiegend auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das verbale und visuell-räumliche Lernen und Gedächtnis sowie auf die Exekutivfunktionen (Grzegorski & Losy, 2017; Macias Islas & Ciampi, 2019). Im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich die Domänen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (nachfolgend Verarbeitungsgeschwindigkeit genannt) sowie die des verbalen und visuell-räumlichen Lernens behandelt, welche mittels der BICAMS-Testbatterie (Brief International Cognitive Assessment for MS) im klinischen Alltag einfach zu erheben sind. Die spezifisch für die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei MS entwickelte Testbatterie, welche genau diese drei Domänen untersucht, ist ein valides, vielfach angewendetes und empfohlenes Instrument für wissenschaftliche Untersuchungen

und klinische Verlaufskontrollen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei PmMS (Corfield & Langdon, 2018; Langdon et al., 2012), weshalb an dieser Stelle näherer Bezug auf die drei getesteten Domänen genommen wird.

Während sich Prozesse der Informations-Verarbeitungseffizienz im Arbeitsgedächtnis darauf beziehen, Informationen über einen kurzen Zeitraum zu behalten und zu manipulieren, umfasst die Verarbeitungsgeschwindigkeit die maximale Geschwindigkeit, in der diese Informationen verarbeitet werden können (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Langdon, 2011). Dabei werden unterschiedliche Schritte vom Eingang der jeweiligen Information bis zum Ergebnis, beispielsweise in Form einer Handlung durchlaufen, welche jeweils möglichst schnell ausgeführt werden müssen, um eine bestimmte Aufgabe in einer bestimmten Zeit zu erfüllen. Zunächst werden die sensorischen Informationen übertragen, bevor eine kognitive Aufgabe erfüllt und/oder eine motorische Handlung ausgeführt wird (Costa, Genova, DeLuca, & Chiaravalloti, 2017). Untersuchungen zeigten, dass insbesondere bei Tests, die zeitlich begrenzt waren, Personen mit MS eine geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit im Vergleich zu Gesunden aufwiesen (Denney, Gallagher, & Lynch, 2011; Langdon, 2011).

Neben einer reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit, sind kognitive Einschränkungen bei PmMS ebenfalls häufig durch verminderte Gedächtnisleistungen gekennzeichnet (Grzegorski & Losy, 2017), welche generell auf das deklarative (explizite) Gedächtnis zurückzuführen sind (Macias Islas & Ciampi, 2019). Eine reduzierte Lern- und Gedächtnisleistung kann sowohl in Bezug auf das verbale als auch auf das visuell-räumliche Gedächtnis auftreten (Macias Islas & Ciampi, 2019). Untersuchungen zeigten, dass primär das eingeschränkte initiale Lernen von Informationen für die verminderte Gedächtnisleistung verantwortlich ist (DeLuca, Barbieri-Berger, & Johnson, 1994; DeLuca, Leavitt, Chiaravalloti, & Wylie, 2013). Personen mit MS benötigen mehr Wiederholungen von Informationen als Gesunde, bis sie ein bestimmtes Lernkriterium (z.B. die korrektere Wiederholung einer gewissen Anzahl von Wörtern in mehreren Durchgängen) erreichten (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; DeLuca et al., 2013).

Funktionen der visuellen Wahrnehmung umfassen nicht nur das Erkennen eines visuellen Stimulus, sondern beinhalten auch das korrekte Wahrnehmen dessen spezifischer Eigenschaften (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Einschränkungen des

visuellen Gedächtnisses können durch Sehstörungen, welche oftmals durch eine Opticus Neuritis bei PmMS hervorgerufen werden, beeinflusst werden (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Darüber hinaus gilt es zu erwähnen, dass weitere kognitive Domänen wie die Exekutivfunktionen und die Aufmerksamkeit beeinträchtigt sein können und sich verschiedene Domänen möglicherweise gegenseitig beeinflussen (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Grzegorski & Losy, 2017; Macias Islas & Ciampi, 2019). Diesbezüglich bedarf es jedoch weiterer Forschung.

Mit Blick auf die neuroanatomischen Korrelate liegt kognitiven Einschränkungen bei MS ein komplexes, schwierig zu entschlüsselndes Netzwerk pathologischer Mechanismen zu Grunde, welches auf Erkenntnissen aus Human- und Tierstudien beruht und bis heute nicht vollständig geklärt ist (Di Filippo et al., 2018). Gute Evidenz existiert, dass bei kognitiven Einschränkungen, entgegen früheren Vermutungen, sowohl die weiße als auch die graue Hirnsubstanz betroffen sind (Grzegorski & Losy, 2017) und dass neurodegenerative Veränderungen global, als auch regional auftreten können und die Struktur sowie die Funktion beeinflussen (Di Filippo et al., 2018; Macias Islas & Ciampi, 2019). Kognitive Einschränkungen werden sowohl mit dem Läsionsausmaß (Anzahl und Volumen) als auch mit kortikaler und subkortikaler Dicke und Atrophie assoziiert (Rocca et al., 2015; Stellmann et al., 2021). Atrophien treten in verschiedensten Hirnarealen auf, wie zum Beispiel im Thalamus, Hippocampus, Caudate Nucleus und Zerebralen Kortex (Pflugshaupt, Geisseler, Nyffeler, & Linnebank, 2016). Besonders der Hippocampus und Thalamus sind mit kognitiven Domänen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lern- und Gedächtnisleistungen assoziiert (Benedict, Ramasamy, Munschauer, Weinstock-Guttman, & Zivadinov, 2009; DeLuca et al., 2020). Auch Läsionen und Läsionsausmaß korrelieren mit den zuvor genannten Domänen. Atrophien grauer und weißer Substanz sind möglicherweise sogar stärker mit kognitiven Defiziten assoziiert als Läsionen (Benedict, Carone, & Bakshi, 2004; Calabrese et al., 2009; Grzegorski & Losy, 2017).

Kognitive Einschränkungen bei MS sind, wie die Erkrankung selbst, sehr heterogen und können durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll. Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse

hinsichtlich möglicher krankheits- oder personenspezifischer Charakteristika als potentielle Einflussgrößen. Stärkere kognitive Einschränkungen konnten sowohl bei progredienten Verlaufsformen als auch bei männlichen Studienteilnehmern beobachtet werden (Beatty & Aupperle, 2002; Brochet & Ruet, 2019; Johnen et al., 2017; Lin et al., 2017). Die Verlaufsform selbst scheint jedoch nicht alleiniger Einflussfaktor zu sein, sondern Alter und Schweregrad der Erkrankung (EDSS) werden unabhängig der Verlaufsform als beeinflussend beschrieben (Ruano et al., 2017). Fatigue, Schlafstörungen und Depressionen als häufiges Symptom bei MS können ebenfalls die kognitive Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Kalb et al., 2018). Die Studienlage zu potentiell beeinflussenden Faktoren der kognitiven Leistungsfähigkeit ist dennoch heterogen und bezieht sich überwiegend auf krankheits- und personenbezogene Charakteristika. Langeskov-Christensen und Kollegen (2018) evaluierten den Zusammenhang zwischen aerober Kapazität und kognitiver Leistungsfähigkeit bei PmMS (Langeskov-Christensen et al., 2018). Dabei konnten bis auf eine schwache Korrelation von aerober Kapazität und Verarbeitungsgeschwindigkeit keine Assoziationen festgestellt werden. Da eine Ableitung kausaler Zusammenhänge basierend auf dieser Querschnittstudie nicht möglich ist, werden Längsschnittstudien in Form von mehrwöchigen Interventionsstudien empfohlen (Langeskov-Christensen et al., 2018). Kognitive Einschränkungen können auch selbst eine große Einflussgröße darstellen, insbesondere für die Alltagsbewältigung Betroffener. In dem folgenden Abschnitt wird der Einfluss der kognitiven Einschränkungen bei PmMS auf die soziale Partizipation erläutert.

Für Betroffene können kognitive Einschränkungen das Alltagsleben einschneidend beeinträchtigen und bei einem Großteil zu einer geringeren Erwerbstätigkeit oder vollständigen Arbeitslosigkeit führen (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Clemens & Langdon, 2018; DeLuca et al., 2020). Ein Beschäftigungsverhältnis erzeugt neben einem Einkommen weitreichende positive Effekte hinsichtlich der Lebensqualität, der sozialen Partizipation, Unabhängigkeit und Sicherheit, sodass sich ein Verlust der Arbeitsfähigkeit auf viele Lebensbereiche der Betroffenen auswirkt. Zusätzlich führt eine reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit zu einer Vielzahl weiterer

Einschränkungen insbesondere der Fahrtüchtigkeit. Diese kann stark vermindert sein und somit in einer erhöhten Unfallgefahr oder einem Entzug der Fahrerlaubnis münden, sodass die Alltagsaktivität und soziale Partizipation Betroffener einschneidend beeinflusst werden kann (Kalb et al., 2018; Langdon, 2011). Ebenfalls beeinträchtigt können Entscheidungsfähigkeit und Adhärenz bezüglich Medikation und Therapie sowie die finanzielle Organisation sein (Kalb et al., 2018). Negative Folgen durch kognitive Einschränkungen schränken nicht nur die Betroffenen selbst ein, sondern führen gleichzeitig zu erhöhtem Stressempfinden und einer reduzierten Lebensqualität bei betreuenden Familienangehörigen (Kalb et al., 2018).

2.2.1 Screening und Messverfahren kognitiver Einschränkungen

Obwohl kognitive Einschränkungen das alltägliche Leben, die Selbstständigkeit und die Lebensqualität der Betroffenen negativ beeinflussen, geraten diagnostische und therapeutische Maßnahmen aufgrund oft priorisierter Behandlung von motorischen Einschränkungen in den Hintergrund. In ihrem Artikel weisen Kalb und Kollegen (2018) auf die Relevanz und Notwendigkeit von regelmäßiger Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit bei PmMS hin (Kalb et al., 2018). Dabei wird hervorgehoben, dass nur durch hohe Standards bei Testverfahren, beispielsweise der Anwendung geeigneter Testbatterien zur Überwachung kognitiver Leistungsfähigkeit, die Therapie des Symptoms ähnlich erfolgreich sein kann wie die von anderen MS-spezifischen Symptomen. Um dies zu gewährleisten, bedarf es einer regelmäßigen und frühen, bereits bei Krankheitsbeginn durchgeführten, Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit, welche jährlich auf dieselbe Art und Weise wiederholt wird und bei Auffälligkeiten einer Veränderung spezifiziert wird (Kalb et al., 2018). Diese konsequente Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit geht mit den Empfehlungen für ein regelmäßiges Überwachen der Krankheitsaktivität mittels bildgebender Verfahren einher (Macias Islas & Ciampi, 2019). Es existiert eine Vielzahl an Empfehlungen der amerikanischen Nationalen Multiple Sklerose Gesellschaft hinsichtlich Aufklärung, Evaluation und Behandlungen kognitiver Einschränkungen bei MS, sowie spezifische Empfehlungen für Testbatterien zur Evaluation kognitiver Leistungsfähigkeit wie beispielsweise die bereits erwähnte BICAMS-Testbatterie (Langdon et al., 2012). Aufklärung und Bewusstsein über das Symptom und dessen

Konsequenzen für den Alltag der Erkrankten sollten dabei sowohl bei den Betroffenen und deren Familien als auch bei Klinikern geschaffen werden. Ein wichtiger Bestandteil hierbei sind Testbatterien, welche in den klinischen Alltag integrierbar, zeit- und kosteneffektiv sind sowie spezifisch genug sind, um teils subtil auftretende kognitive Einschränkungen zu identifizieren (Grzegorski & Losy, 2017; Kalb et al., 2018). Unterschiedliche Tests bzw. Testbatterien existieren, welche sich in ihrem zeitlichen Umfang und der Sensitivität der zu messenden kognitiven Variablen unterscheiden (DeLuca et al., 2020; Grzegorski & Losy, 2017; Sumowski et al., 2018). Testverfahren, die die höchste Sensitivität aufweisen, sind der Symbol Digit Modalities Test (SDMT), der California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) und der Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVRT-R) (Sumowski et al., 2018). Der SDMT wird als eines der besten Kurz-Verfahren zur Evaluation kognitiver Leistungsfähigkeit in der Klinik beschrieben (Sumowski et al., 2018) und analysiert in erster Linie die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Testergebnisse hängen jedoch auch von Gedächtnis- und visuellen Leistungen ab (Macias Islas & Ciampi, 2019; Sumowski et al., 2018). Die drei genannten Tests werden in der BICAMS-Testbatterie zusammengefasst. Sie kann innerhalb von 15 Minuten auch von nicht neuropsychologischem Fachpersonal durchgeführt werden und eignet sich deshalb besonders gut für den klinischen Alltag zur regelmäßigen Verlaufskontrolle der kognitiven Leistungsfähigkeit (Langdon et al., 2012). Im deutschsprachigen Raum wird aufgrund besserer Normdaten häufig der CVLT-II durch den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter, 2011) ersetzt.

2.2.2 Therapeutische Ansätze für kognitive Einschränkungen bei MS

In den folgenden Kapiteln werden therapeutische Ansätze zur Behandlung kognitiver Einschränkungen bei MS vorgestellt und der aktuelle Forschungsstand hinsichtlich potentieller Therapiemaßnahmen beschrieben. Obwohl der Einschnitt in das tägliche Leben der Betroffenen immens sein kann, existieren bislang keine anerkannten Therapiemethoden zur Behandlung von kognitiven Einschränkungen bei MS (Di Filippo et al., 2018).

2.2.2.1 Medikamentöse Therapieansätze

Die Studienlage zeigt, dass keine medikamentösen Therapien darauf ausgelegt sind, kognitive Einschränkungen primär zu behandeln und keine Medikamente existieren, die für die Symptombehandlung anerkannt sind. Studien führender Medikamente zur Behandlung von MS definierten Kognition nicht von vornherein als primäres Untersuchungsziel (De Luca 2020). Weitere Ansätze zur speziellen medikamentösen Symptombehandlung kognitiver Einschränkungen bei MS weisen heterogene Ergebnisse auf, sodass ein allgemeiner Bedarf an qualitativ hochwertiger Forschung zu den Effekten von medikamentösen Therapieansätzen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen mit MS besteht (DeLuca et al., 2020) und keine globale Aussage zu der Effizienz von medikamentösen Behandlungsstrategien getroffen werden kann.

2.2.2.2 Kognitive Rehabilitation als nicht-medikamentöser Therapieansatz

Besonders in den letzten 10 Jahren nahm die Anzahl an Untersuchungen zu kognitiver Rehabilitation (Verhaltenstherapie) als möglicher nicht-medikamentöser Therapieansatz zur Behandlung kognitiver Einschränkungen bei MS stark zu, vermutlich auch, weil bislang keine medikamentöse Therapie anerkannt wurde (DeLuca et al., 2020). Das Potential kognitiver Rehabilitation bei PmMS beruht vor allem auf den bereits bekannten positiven Effekten bei Personen mit traumatischen Hirnverletzungen, Schlaganfällen und älteren Menschen (Cicerone et al., 2019; Montoya-Murillo, Ibarretxe-Bilbao, Pena, & Ojeda, 2020; Sandroff & DeLuca, 2019). Zugrundeliegende Mechanismen von potentiellen positiven Effekten wurden bislang nicht eindeutig beschrieben. Bei der kognitiven Rehabilitation werden Betroffene über ihre Gedächtniseinschränkungen aufgeklärt, ihnen werden Gedächtnishilfen und Strategien beigebracht, mit denen die Personen lernen, ihre Aufmerksamkeit zu fokussieren und über andere Wege, Informationen zu kodieren, zu behalten oder abzurufen (das Nair, Martin, & Lincoln, 2016). Mittels dieser Techniken und einer wiederholten Ausübung der Aufgaben sollen Netzwerke betroffener Hirnregionen stimuliert werden und die Gedächtnisleistung verbessert werden (das Nair et al., 2016). Obwohl die Studienqualität sich in den letzten beiden Jahrzehnten verbesserte, weisen bestehende Studien methodische Limitationen auf oder konnten in der Praxis

nicht repliziert werden, weshalb bislang die Evidenz gering ist und nur begrenzt Empfehlungen für die Praxis ausgesprochen werden konnten. Als weiterer potentieller nicht-medikamentöser Therapieansatz zur Linderung kognitiver Einschränkungen bei MS wird körperlichem Training eine wichtige Rolle zugeschrieben. Eine Übersicht des aktuellen Wissensstandes zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS folgt im anschließenden Kapitel.

2.3 Körperliches Training und kognitive Einschränkungen bei MS

Entgegen früherem Vorbehalt gegenüber körperlichem Training bei MS (Barry et al., 2016), sind Bewegungsinterventionen heutzutage fester Bestandteil vieler Rehabilitationsprogramme, weil sie nebenwirkungsarm diverse positive Effekte auf krankheitsspezifische Symptome hervorrufen (Motl et al., 2017). Bereits bekannt ist, dass körperliches Training kleine bis moderate positive Effekte auf die physische Leistungsfähigkeit, Gleichgewichtsfähigkeit sowie Fatigue, Stimmung und Lebensqualität von MS-Betroffenen hat (Motl et al., 2017). Darüber hinaus gilt ein erhöhtes Maß an körperlichem Training basierend auf Erkenntnissen bei Gesunden sowie Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer Demenz (Angevaren et al., 2008; Engeroff et al., 2018; Guure et al., 2017), als vielversprechend, um die Hirngesundheit zu verbessern bzw. zu erhalten. Dabei scheint Ausdauertraining bzw. eine Kombination von Ausdauer- und Krafttraining anderen Trainings- und Therapieformen sowie einem reinen Krafttraining überlegen zu sein (Groot et al., 2016; Liang et al., 2018). Körperliche Aktivität und körperliches Training konnten nicht nur als unterstützende Therapiemaßnahme identifiziert werden, sondern wiesen auch einen präventiven Effekt hinsichtlich einer neurodegenerativen Erkrankung auf. Es konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen dem Umfang des körperlichen Trainings und der prozentualen Reduktion des Risikos für Demenzerkrankungen aufgezeigt werden (Guure et al., 2017; Xu et al., 2017). Darüber hinaus wurde in einer Meta-Analyse der positive Effekt von Ausdauertrainingsprogrammen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen mit chronischen Erkrankungen festgestellt (Cai, Li, Hua, Liu, & Chen, 2017). Keine signifikanten Ergebnisse, jedoch ein positiver Trend wurde ebenfalls in einer Meta-Analyse, welche den Effekt von Bewegungsinterventionen auf die kognitive

Leistungsfähigkeit bei Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen untersuchte, gezeigt. Dabei wurden Studien mit unterschiedlichem Probandenkollektiv eingeschlossen (MS-Patienten: 8 Studien, Schlaganfallpatienten: 1 Studie, Parkinsonpatienten: 3 Studien) (Kalron & Zeilig, 2015). Die Aussagekraft der Meta-Analyse sollte jedoch vor dem Hintergrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien und dem heterogenen Studienkollektiv kritisch betrachtet werden.

Bezüglich der Effekte körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS ist die Studienlage hingegen weitaus heterogener, sodass in diesem Feld weiterhin Forschungsbedarf besteht und bislang keine eindeutigen positiven Effekte körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Betroffenen festgestellt werden konnten (Gharakhanlou et al., 2020; Sandroff, Balto, et al., 2016). Sandroff und Kollegen publizierten 2016 die erste systematische Übersichtsarbeit zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS (Sandroff, Motl, et al., 2016). Die eingeschlossenen Studien erzielten heterogene Ergebnisse. Maßgeblich dazu beitragend ist die Vielzahl an Limitationen existierender Studien (Sandroff & DeLuca, 2019; Sandroff, Motl, et al., 2016), auf die im weiteren Verlauf des Kapitels näher eingegangen wird.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche mit Meta-Analyse wurde als Vorarbeit der vorliegenden Arbeit der Einfluss von Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS untersucht (Gharakhanlou et al., 2020). Diese Meta-Analyse ist die bislang erste und einzige in diesem Forschungsfeld. Im Rahmen der Analyse wurde sowohl der Effekt von Bewegungsinterventionen auf die generelle kognitive Leistungsfähigkeit als auch auf spezifische kognitive Domänen untersucht. Darüber hinaus sollten potentielle Moderatoren hinsichtlich spezifischer Charakteristika der Interventionen und des Probandenkollektivs identifiziert werden. In Einklang mit den Ergebnissen von Sandroff (2016) konnte in der Meta-Analyse ebenfalls kein Effekt von Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS festgestellt werden (Abb. 1). Zusätzlich konnten keine Effekte auf spezifische kognitive Domänen erkannt werden und keine Moderatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, identifiziert werden (Gharakhanlou et al., 2020).

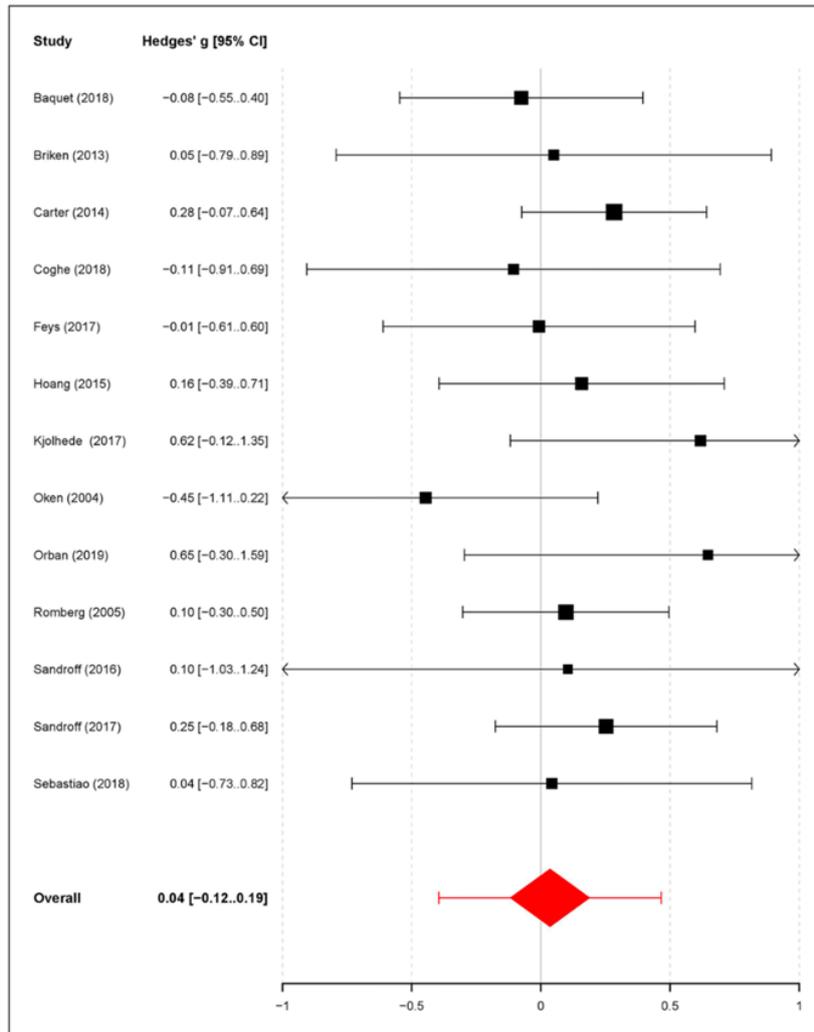


Abbildung 1. Übersicht der Ergebnisse der Meta-Analyse zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen mit MS (Abbildung aus Gharakhanlou et al., 2020).

Individuelle Ergebnisse jeder Studie werden mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben, die roten Markierungen stellen den übergeordneten, gepoolten Gesamteffekt dar.

Die Interventionen der eingeschlossenen Studien umfassten Ausdauertrainings, Krafttrainings oder eine Kombination beider Trainingsformen. Von insgesamt 13 eingeschlossenen Studien wurden 8 Studien nach der Suche von Sandroff 2016 publiziert, sodass diese nicht in dem Review enthalten waren.

Eine Vielzahl an Limitationen innerhalb der eingeschlossenen Studien der Meta-Analyse, welche bereits von Sandroff und Kollegen (2016) beschrieben wurden,

existiert auch weiterhin in den später publizierten Untersuchungen. Diese Limitationen können unter anderem dafür verantwortlich sein, dass in bislang veröffentlichten Übersichtsarbeiten kein Effekt von Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit erkannt wurde. In Tabelle 1 werden existierende Limitationen aufgeführt und mögliche Lösungsansätze für künftige Untersuchungen vorgeschlagen. Neben Limitationen des allgemeinen Studien- und Interventionsdesigns, wurde bis auf wenige Ausnahmen (Leavitt et al., 2014; Ozkul et al., 2020), die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden nicht vor Einschluss in die Studie evaluiert, sodass keine Angaben darüber gemacht wurden, ob die untersuchte Stichprobe generell kognitive Einschränkungen aufwies oder nicht. Es wird jedoch kritisiert, dass der Einschluss kognitiv eingeschränkter Probanden ein wichtiges Kriterium für die Aussagekraft der durchgeführten Studien ist. Anzumerken ist, dass die eine Studie, die die kognitive Leistungsfähigkeit a priori evaluierte, kein MS-spezifisches Testverfahren angewendet hat. Möglicherweise wurde nicht darauf abgezielt, Probanden mit kognitiven Einschränkungen einzuschließen, sondern sich eher zu vergewissern, dass teilnehmende Personen beispielsweise den Studienablauf verstehen, da nur Personen bis zu milder kognitiver Einschränkung eingeschlossen wurden.

Tabelle 1. Limitationen bisheriger Studien und Vorschläge für künftige Studien (übersetzt aus (Gharakhanlou et al., 2020)).

<u>Limitationen der eingeschlossenen Studien</u>	<u>Vorgeschlagene Lösungen für künftige Forschung</u>
Bezogen auf die Stichprobe	
<ul style="list-style-type: none"> • Kleine Stichprobengröße 	<ul style="list-style-type: none"> • A priori Fallzahlkalkulation mit Bonferroni Korrektur für multiples Testen
<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Personen mit intakter Kognition 	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Einschränkung als Einschlusskriterium
<ul style="list-style-type: none"> • Sehr heterogene Stichprobe (z.B. MS Verlaufsform, EDSS-Wert) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgewähltere Einschlusskriterien definieren (eine MS Verlaufsform wählen, engerer Bereich des EDSS-Werts)
Bezogen auf das Assessment kognitiver Leistungsfähigkeit	
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlen validierter und empfohlener Testbatterien 	<ul style="list-style-type: none"> • Wahl spezifischer Testbatterien passend zu der ausgewählten Population (z.B. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS, (Langdon et al., 2012)), oder Rao's Brief Repeatable Battery (BRB (Boringa et al., 2001)) für PmMS)
Bezogen auf die Trainingsintervention	
<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Auswahl (oder nicht vorhandene) Assessments zur Definition individueller Trainingsintensitäten 	<ul style="list-style-type: none"> • Präzise und nachvollziehbare Beschreibung der Trainingsintensität (z.B. Prozent von VO_{2peak}, Trainingsfrequenz, -typ, -dauer)
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Berücksichtigung der körperlichen Aktivität außerhalb der Intervention 	<ul style="list-style-type: none"> • Wahl standardisierter und gut kontrollierter Tests (z.B. Spiroergometrie mit Ausbelastung) zur Definition von Trainingsintensitäten bei einer aeroben Ausdauertrainingsintervention
	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzung von Aktivitätstrackern oder/und Fragebögen
Bezogen auf die Studie	
<ul style="list-style-type: none"> • Unzureichend entwickeltes Studiendesign 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfohlenen Leitlinien folgen (z.B. PRISMA (Liberati et al., 2009) TESTEX (Smart et al., 2015))
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Verblindung der Teilnehmer, Therapeuten und Testleiter 	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindung des Testleiters berücksichtigen und wenn möglich Teilnehmer gegenüber der Studienhypothese verblinden
<ul style="list-style-type: none"> • Sehr lange Assessments, was potentiell die Studienergebnisse beeinflussen kann 	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von spezifischerem Vorgehen bei Assessments
<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Kontrollgruppe oder nur aktive Kontrollgruppe 	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung einer passiven Kontrollgruppe, zur Kontrolle sozialer Aufmerksamkeit oder Hawthorne Effekt und wenn möglich Ergänzung einer dritten Gruppe in Form einer aktiven Kontrollgruppe

Die beschriebene Meta-Analyse definierte spezifische Einschlusskriterien hinsichtlich der Bewegungsinterventionen und den PICOS-Kriterien, sodass beispielsweise nur Untersuchungen mit einer passiven oder ausschließlich zur sozialen Aufmerksamkeit kontrollierenden, aktiven Kontrollgruppe (z.B. mit Dehnübungen) berücksichtigt wurden und alle Studien mit einer aktiven Kontrollgruppe ausgeschlossen wurden. Zusätzlich wurden bis heute weitere Studien veröffentlicht, welche nicht in den Zeitraum der Literaturrecherche der Meta-Analyse gefallen sind. Dementsprechend

wurden Studien mit einer aktiven Kontrollgruppe wie die von Zimmer et al. (2018) und Studien, die erst kürzlich publiziert wurden, wie beispielsweise die von Langeskov-Christensen et al. (2020) und Ozkul et al. (2020), nicht in die Analyse eingeschlossen, obwohl sie generell über eine hohe methodische Qualität hinsichtlich Studien- und Interventionsdesign verfügen.

Betrachtet man einzelne Studien außerhalb des Zusammenhangs der Meta-Analyse, wurden in den letzten 5 Jahren eine Vielzahl an Studien publiziert, welche positive Effekte von unterschiedlichen Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS berichten (DeLuca et al., 2020). Dabei wurden Verbesserungen in den Bereichen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Lernens und Gedächtnisses sowie den Exekutivfunktionen festgestellt (DeLuca et al., 2020). Nur zwei (Baquet et al., 2018; Kjolhede et al., 2018) der 21 publizierten Studien konnten keine positiven Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit feststellen (DeLuca et al., 2020). Obwohl ein Großteil der Studien in einem RCT-Design durchgeführt wurde und die zuvor genannten Limitationen teilweise berücksichtigt wurden, weisen viele der Untersuchungen eine geringe Stichprobengröße auf und fungieren als Pilot- oder Machbarkeitsstudie (DeLuca et al., 2020). Bewegungsinterventionen umfassten insbesondere ein aerobes Ausdauertraining in Form von Training auf dem Laufband, dem Fahrrad oder Joggingeinheiten (beispielsweise: (Baquet et al., 2018; Barry et al., 2016; Orban et al., 2019; Sandroff et al., 2018; Zimmer et al., 2018)). Darüber hinaus wurden Studien mit reinem Krafttraining oder einer Kombination aus Kraft- und Ausdauertraining durchgeführt (Coghe et al., 2018; Coote et al., 2017; Kierkegaard et al., 2016; Kjolhede et al., 2018; Sandroff et al., 2017). Vereinzelt wurden weitere Bewegungsformen wie Pilates (Kara, Küçük, Poyraz, Tomruk, & İdıman, 2017; Küçük, Kara, Poyraz, & İdıman, 2016) oder Tanzen (Ng et al., 2020) angeboten. Aufgrund der Tatsache, dass keine der Bewegungsinterventionen identisch mit einer anderen ist, sind Aussagen bezüglich der Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS nur bedingt möglich, da positive Ergebnisse existierender Studien nicht in weiteren Studien repliziert wurden (Sandroff & DeLuca, 2019). Zusätzlich sind, über die eingeschlossenen Studien hinweg, Angaben hinsichtlich Dauer und Intensität der Bewegungsinterventionen sehr heterogen.

Zusammengefasst bieten Bewegungsinterventionen ein großes Potential zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei PmMS, welches in diversen Studien der letzten Jahre bestätigt wurde. Dennoch weisen viele der bislang existierenden Studien Pilotcharakter auf, sodass das Forschungsfeld noch in den Kinderschuhen steckt. Es bedarf einer Vielzahl an qualitativ hochwertiger Studien, welche genannte Limitationen bisheriger Studien aufgreifen und die Effekte verschiedener Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS untersuchen, um langfristig detaillierte Empfehlungen für Bewegungsinterventionen als potentielle Therapiemaßnahme für kognitive Einschränkungen bei PmMS aussprechen zu können. Dazu bedarf es ebenfalls weiterer Forschung hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit, um spezifische Personengruppen zu identifizieren, denen zielgerichtetes körperliches Training zur Linderung kognitiver Einschränkungen empfohlen werden kann. Dabei fehlen bislang detaillierte Informationen hinsichtlich i) der Gestaltung effektiver Bewegungsinterventionen (bspw. Trainingsintensität) ii) spezifischer personen- und krankheitsbezogener Charakteristika von Betroffenen, bei denen körperliches Training positive Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit erzielte.

Darüber hinaus sind potentielle zugrunde liegende mechanistische Wirkweisen sportinduzierter Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bislang weitestgehend ungeklärt. Potentielle Mechanismen können hypothetisch gesehen aufgrund (anti-) inflammatorischer Wirkung körperlichen Trainings sowie durch dessen neuroprotektive Effekte entstehen. Im folgenden Unterkapitel soll ein übergeordneter Einblick in potentielle mechanistische Wirkweisen gegeben werden.

2.3.1 Übersicht potentieller mechanistischer Wirkweisen von körperlichem Training bei MS

Es sei darauf hingewiesen, dass die vorliegende Arbeit keine zugrundeliegenden mechanistischen Ansätze und deren Zusammenhänge zu der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht, sodass an dieser Stelle ausschließlich basierend auf bestehendem Wissen zu den Effekten körperlichen Trainings auf das Immunsystem

und Wachstumsfaktoren hypothetische Ansätze vorgestellt werden. Ein Anspruch auf Vollständigkeit und Beschreibung im Detail wird hier nicht gegeben.

Gut belegt sind die (anti-) inflammatorischen Effekte körperlichen Trainings. Dabei werden in Folge von akuten Belastungen zunächst kurzfristig inflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL) - 6, IL-1 und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) vermehrt ausgeschüttet, die einen inflammatorischen Zustand erzeugen. Um diesem entgegenzuwirken wird die Produktion und Ausschüttung anti-inflammatorischer Faktoren wie beispielsweise IL-10 erhöht (Petersen & Pedersen, 2005). Durch sich wiederholende Inflammationsspitzen, induziert durch wiederkehrende akute Belastungsreize wird die anti-inflammatorische Kapazität erhöht, sodass Trainingsinterventionen langfristig anti-inflammatorische Effekte aufweisen und die Konzentration pro-inflammatorischer Faktoren in Ruhe sinkt. Ein weiterer Weg der anti-inflammatorischen Wirkung von Trainingsinterventionen bezieht sich auf die Reduktion von viszeralem Fettgewebe, welches als Risikofaktor für eine chronische unterschwellige Meta-Inflammation gilt (Gleeson et al., 2011). In Bezug auf MS ist dieser Mechanismus relevant, da einhergehend mit dem Krankheitsprogress oftmals die physische Leistungsfähigkeit reduziert ist und somit die Gefahr eines inaktiven Lebensstils verbunden mit Übergewicht erhöht ist.

Besonders aus mechanistischen Arbeiten ist bekannt, dass körperliches Training auch anti-inflammatorische Effekte auf ZNS-Ebene induziert (Barry et al., 2016; Guo, Lozinski, & Yong, 2020). Inwiefern diese Ergebnisse auf PmMS übertragbar sind bleibt noch offen. Eine Reduktion von pro-inflammatorischen Faktoren, welche die Funktion der Blut-Hirnschranke (BHS) negativ beeinflussen und somit die Infiltration pro-inflammatorischer Faktoren in das ZNS fördert, kann jedoch einen protektiven mechanistischen Ansatz darstellen (Barry et al., 2016). Damit einhergehend führt möglicherweise indirekt die reduzierte periphere Konzentration pro-inflammatorischer Faktoren zu geringeren ZNS-Infiltrationen.

Bezüglich spezifischer Trainingsmodalitäten scheint in Tiermodellen Ausdauertraining möglicherweise eine überlegene Rolle, verglichen zu anderen Trainingsformen, hinsichtlich anti-inflammatorischer und neuroregenerativer Prozesse einzunehmen. Beispielsweise konnte die Blut-Hirnschranken (BHS)-Durchlässigkeit bei experimenteller, autoimmuner Enzephalomyelitis durch Ausdauertraining, nicht jedoch

durch Krafttraining im Vergleich zu einer passiven Kontrollgruppe verbessert werden (Souza et al., 2017). Auch kann positiven Effekten möglicherweise eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu Grunde liegen (Xie et al., 2019), indem intensivere Belastungen stärkere anti-inflammatorische Effekte verglichen zu moderaten Belastungen erzielen.

Neben der (anti-) inflammatorischen Wirkweise wird körperlichem Training ebenfalls eine neuroprotektive und neuroregenerative Wirkung, induziert beispielsweise durch die Proliferation von Wachstumsfaktoren, zugeschrieben. Vor dem Hintergrund erster Hinweise, dass der Wachstumsfaktor Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF) bei PmMS reduziert ist und eine Trainingsintervention eine Steigerung der BDNF Konzentration induzieren kann, weist körperliches Training ebenfalls in diesem Zusammenhang eine hohe Relevanz als potentielle supportive Therapiemaßnahme bei MS auf (Wens et al., 2016). Insbesondere mechanistische Arbeiten an Tiermodellen zeigen diverse weitere sportinduzierte, neuroprotektive und neuroregenerative Prozesse, welche sich u.a. auf die Proliferation von Oligodendrozyten und die Remyelisation beziehen (Guo et al., 2020).

In Humanstudien wird in Zusammenhang mit neuroprotektiven und regenerativen Prozessen durch körperliches Training häufig, neben der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, die funktionale Konnektivität und eine potentielle Reduktion von Hirnvolumenverlust mittels bildgebender Verfahren (MRT) untersucht. Wie zuvor bereits erwähnt, ist ein verringertes Hirnvolumen in bestimmten Regionen mit einer eingeschränkten kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (siehe Kapitel 2.2). Eine aktuelle Übersichtsarbeit untersuchte den Einfluss von Ausdauer- oder Krafttraining oder einer Kombination aus beiden Formen auf das Hirnvolumen von Personen, bei denen das Risiko für eine Neurodegeneration besteht. Nur vereinzelte Studien zeigten positive Effekte auf spezifische Hirnregionen. Die Meta-Analyse konnte keine Effekte der Trainingsformen auf das Volumen der grauen Substanz und des Hippocampus feststellen. Dennoch ist bei dieser Übersichtsarbeit anzumerken, dass die Ergebnisse auf nur 20 Artikeln beruhen und verschiedene Populationen (u.a. gesunde Ältere, Ältere mit milder kognitiver Einschränkung, Patienten mit Schizophrenie, MS, Alzheimer Demenz oder Depressionen) eingeschlossen wurden, sodass die Aussagekraft aufgrund der Heterogenität der Studienkollektive kritisch hinterfragt werden sollte

(Hvid, Harwood, Eskildsen, & Dalgas, 2021). Verschiedene einzelne Studien zeigen jedoch positive Effekte und Assoziationen zwischen körperlichem Training bzw. einem erhöhten Fitnesslevel, erhaltenem oder zugenommenen Volumen spezifischer Hirnregionen und verbesserter kognitiver Leistungsfähigkeit (Feys et al., 2019; Guo et al., 2020; Prakash, Snook, Motl, & Kramer, 2010). In einer kürzlich publizierten Studie wurden darüber hinaus positive Effekte einer dreimonatigen Ausdauertrainingsintervention auf die funktionelle und strukturelle Konnektivität bei PmMS, verglichen zu einer passiven Kontrollgruppe erkannt (Stellmann et al., 2020). Durch Krafttraining konnte im Rahmen einer 12-wöchigen Interventionsstudie die kortikale Dichte in spezifischen Regionen erhöht werden (Kjohede et al., 2018).

Bislang weitestgehend unerforscht ist der Einfluss von körperlichem Training auf neurodegenerative Biomarker und deren Zusammenhang mit kognitiver Leistungsfähigkeit bei PmMS. Sie könnten jedoch als Bindeglied zwischen molekularbiologischen Wirkweisen und der kognitiven Leistungsfähigkeit fungieren und potentielle trainingsinduzierte Effekte auf neurodegenerative Prozesse abbilden. Neurofilament-Leichtketten-Proteine (engl: neurofilament-lightchain-proteines, NFL) sind als potentieller neurodegenerativer Biomarker bei MS in den jüngsten Jahren vermehrt in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen geraten, weshalb an dieser Stelle näher auf NfL eingegangen wird.

Neurofilamente als Hauptkomponenten von Axonen werden in Folge von axonaler Schädigung in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) abgegeben und bestehen somit auch in niedrigerer Konzentration im Blut. Eine höhere Konzentration repräsentiert dabei den axonalen Verlust und ist mit akuter Inflammation und Krankheitsprogression auf Gruppen-Ebene assoziiert (Berger & Stuve, 2019; Siller et al., 2019).

Während MRT-Analysen überwiegend Schädigungen im Endstadium identifizieren, haben Biomarker wie NfL das Potential, Veränderungen innerhalb des Krankheitsprozesses widerzuspiegeln (Berger & Stuve, 2019; Siller et al., 2019). Zusätzlich ist die NfL- Analyse gut standardisierbar und kostengünstig im Vergleich zu MRT-Analysen. Bestehende Analyse zeigen, dass periphere NfL-Konzentrationen stark mit NfL-Konzentration im CSF assoziierbar sind, was diesen Marker umso attraktiver für die klinische Routine macht. In Bezug auf kognitive Einschränkungen wird eine krankheitsinduzierte Unterbrechung der Verbindungen subkortikaler und

kortikaler Hirnareale als ein möglicher Mechanismus für das Auftreten kognitiver Einschränkungen, unter anderem bei MS, vermutet. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Atrophien weißer und grauer Hirnsubstanz, sowie axonaler Schädigungen bei MS, wird die Trennung dieser Verbindungen als ein möglicher Grund für das Auftreten kognitiver Einschränkungen genannt (Dineen et al., 2009), weshalb axonale Schädigung regelmäßig mit Hilfe von Biomarkern überwacht werden sollte (Gaetani et al., 2019). Hierfür bietet der oben beschriebene, in den Fokus gerückte Biomarker NfL als Indikator für axonale Schädigung großes Potential (Gaetani et al., 2019). Die Studienlage ist jedoch bislang nicht eindeutig, sodass Studien einerseits zeigen, dass NfL-Konzentrationen bei PmMS mit kognitiven Einschränkungen im Vergleich zu PmMS ohne kognitive Einschränkungen signifikant erhöht sind (Gaetani et al., 2019; Jakimovski et al., 2019) und Konzentrationen zu Baseline das Potential haben, die kognitive Leistungsfähigkeit über mehrere Jahre vorauszusagen (Jakimovski et al., 2019). Aktas und Kollegen (2020) konnten andererseits NfL als potentiellen Marker für kognitive Einschränkungen bei MS in einem stabilen, verhältnismäßig frühen Krankheitsstadium nicht bestätigen (Aktas et al., 2020). Inwiefern NfL-Konzentrationen bei PmMS durch körperliches Training positiv beeinflusst werden können, ist darüber hinaus weitestgehend ungeklärt. Eine kürzlich publizierte Analyse von Langeskov-Christensen und Kollegen (2020) mit PmMS in einem frühen Krankheitsstadium konnte keine aussagekräftigen Effekte nach einer 24-wöchigen hochintensiven Ausdauerintervention feststellen (Langeskov-Christensen et al., 2021). Dementsprechend bedarf es diesbezüglich weiterer Forschung.

Hoch-intensive Belastungen stellen generell jedoch eine vielversprechende Trainingsform für PmMS dar. In den vergangenen Jahren untersuchte unsere und andere Arbeitsgruppen insbesondere den Effekt von hoch-intensiven Ausdauerbelastungen verglichen zu moderaten Belastungen auf Symptom- und Systemebene bei PmMS.

In dem folgenden Kapitel wird näherer Bezug auf die hoch-intensive Trainingsform genommen. Dabei werden zunächst erste Erkenntnisse zu potentiellen Effekten auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS vorgestellt und anschließend mögliche

zugrundeliegende mechanistische Wirkansätze auf MS-spezifische Marker zusammenfassend beleuchtet.

2.3.2 Hoch-intensives Intervalltraining, kognitive Einschränkungen und MS

Hoch-intensives Intervalltraining wurde als sicher und machbar bei PmMS beschrieben (Campbell et al., 2018) und zeigte in unterschiedlichen Bereichen zur Symptom- und Krankheitsbehandlung eine überlegene Wirkung im Vergleich zu Bewegungsprogrammen mit moderaten, kontinuierlichen Intensitäten. Dabei wurden primär positive Effekte hinsichtlich der physischen Leistungsfähigkeit sowie (anti-)inflammatorischer und immunmodulatorischer Effekte von HIIT bei MS festgestellt (Joisten et al., 2020a; Schlagheck et al., 2021; Zimmer et al., 2018). Hinsichtlich der Effekte von HIIT auf die kognitive Leistungsfähigkeit existieren bislang wenige Studien. Unsere Arbeitsgruppe konnte positive Effekte auf die verbale Lern- und Gedächtnisleistung bei PmMS feststellen (Zimmer et al., 2017). Langeskov-Christensen und Kollegen (2020) hingegen stellten positive Effekte auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit ausschließlich bei einer kognitiv eingeschränkten Subgruppe MS-Betroffener fest. Generell sind beide Untersuchungen nur schwer miteinander vergleichbar, da sich sowohl der Interventionszeitraum als auch der Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Probanden stark voneinander unterscheidet. Beide Studien berücksichtigten jedoch zumindest teils die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden bei Studieneintritt und nahmen damit eine wichtige Limitation bestehender Studien auf. Hinsichtlich induzierter Effekte durch hoch-intensives Intervalltraining bedarf es künftig weiterer Forschung. HIIT wird jedoch seit kurzem besondere Aufmerksamkeit zugewandt, auch da diverse Veränderungen MS-spezifischer Biomarker, auf die im Folgenden näher eingegangen wird, durch HIIT positiv verändert werden konnten und somit das Potential von HIIT zur Verbesserung MS-spezifischer Symptome, auch der kognitiven Einschränkungen, stieg.

Wir konnten im Rahmen von Interventionsstudien zu den Effekten eines HIIT vs. MCT einen positiven Einfluss von HIIT auf Matrix-Metalloproteinase-2 (MMP-2) Konzentrationen (Zimmer et al., 2018) und die Neutrophil-Lymphozyten-Ratio (NLR) (Joisten et al., 2020a) bei PmMS feststellen. MMP-2 sind Enzyme, welche unter anderem die Funktionalität und Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS) negativ

beeinflussen können und somit zu einem erhöhten inflammatorischen Zustand im ZNS beitragen. Bei Personen mit MS konnte eine erhöhte MMP-2 Konzentration nachgewiesen werden, sodass eine Reduktion durch körperliches Training in diesem Zusammenhang von besonderer Relevanz ist. Ebenfalls nachgewiesen bei PmMS sind erhöhte Konzentrationen der NLR, welche als potentiell unterstützend für autoimmune Neuroinflammation, wie sie bei MS auftritt, diskutiert wird (Joisten et al., 2020a). Wir konnten zeigen, dass eine dreiwöchige HIIT-Intervention die NLR signifikant reduziert (Zeiteffekte). Akute Belastungsreize resultierten hingegen zunächst in einem stärkeren Anstieg von NLR nach einer HIIT-Belastung verglichen zu einer moderat-kontinuierlichen Belastung (Zeit*Gruppen Effekt). Es ist zu vermuten, dass wie oben bereits beschrieben, die akuten Belastungsreize zunächst einen inflammatorischen Zustand erzeugen (HIIT stärker als MCT), gegen diesen anschließend anti-inflammatorische Prozesse eingeleitet werden, sodass die repetitiven HIIT-Einheiten langfristig die anti-inflammatorische Kapazität stärken. In diesem Zusammenhang bedarf es jedoch weiterer Forschung (Joisten et al., 2020a).

Zuletzt sollen die Effekte körperlichen Trainings auf den Kynurenin (KYN)- Pfad bei PmMS erwähnt werden. Einen Überblick zu körperlichen Belastungen und dem Kynurenin-Pfad geben Joisten und Kollegen (2020, 2020b). Der KYN-Pfad ist der primäre Abbauweg (90%) der essentiellen Aminosäure Tryptophan (TRP). TRP und KYN sind BHS gängig. KYN wird sowohl in der Peripherie als auch im ZNS über zwei unterschiedliche Wege metabolisiert. Zum Einen über den „neurotoxischen“ Zweig und das Zwischenprodukt Quinolinsäure (QA) zum Endprodukt NAD^+ und zum anderen über den „neuroprotektiven“ Zweig hin zum Endprodukt Kynurenin-Säure (KA) (Joisten et al., 2020). Beide Produkte sind nicht BHS-gängig. Der Kynurenin-Pfad ist bei verschiedenen Diagnosegruppen, unter anderem bei MS, dereguliert, was sich zunächst in einer Dysbalance der KYN/TRP Ratio in Richtung einer höheren Konzentration von KYN äußert. Durch inflammatorische Stimuli wird über das zentrale und geschwindigkeitslimitierende Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) vermehrt TRP zu KYN umgewandelt. KYN selbst sowie KA weisen eine starke anti-inflammatorische Wirkung auf, insbesondere als Ligand des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors (AhR) (Opitz et al., 2011; Platten, Nollen, Rohrig, Fallarino, & Opitz, 2019). Bei MS ist besonders das QA/KA Verhältnis in Richtung der neurotoxischen

Komponente QA verschoben (Lim et al., 2017). Bei Akutbelastungen konnte bereits gezeigt werden, dass sowohl im ZNS als auch in der Peripherie die KA nach der Belastung ansteigt (Isung et al., 2021; Joisten et al., 2020), was einen möglichen neuroprotektiven Mechanismus durch körperliche Belastung darstellt. Besonders aufgrund der Dysbalance zwischen QA und KA bei MS könnte eine belastungsinduzierte Erhöhung der KA von großem Interesse sein. Tiefere mechanistische Untersuchungen werden jedoch benötigt, besonders, um potentielle langfristige chronische Effekte zu identifizieren (Joisten et al., 2020).

Insgesamt weist also körperliches Training, insbesondere in Form von hoch-intensiven Ausdauerbelastungen, aufgrund diverser (anti-) inflammatorischer und neuroprotektiver Effekte hohes Potential auf, kognitiven Einschränkungen positiv entgegen zu wirken. Eine Übersicht aller beschriebenen mechanistischen Wirkweisen körperlichen Trainings sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

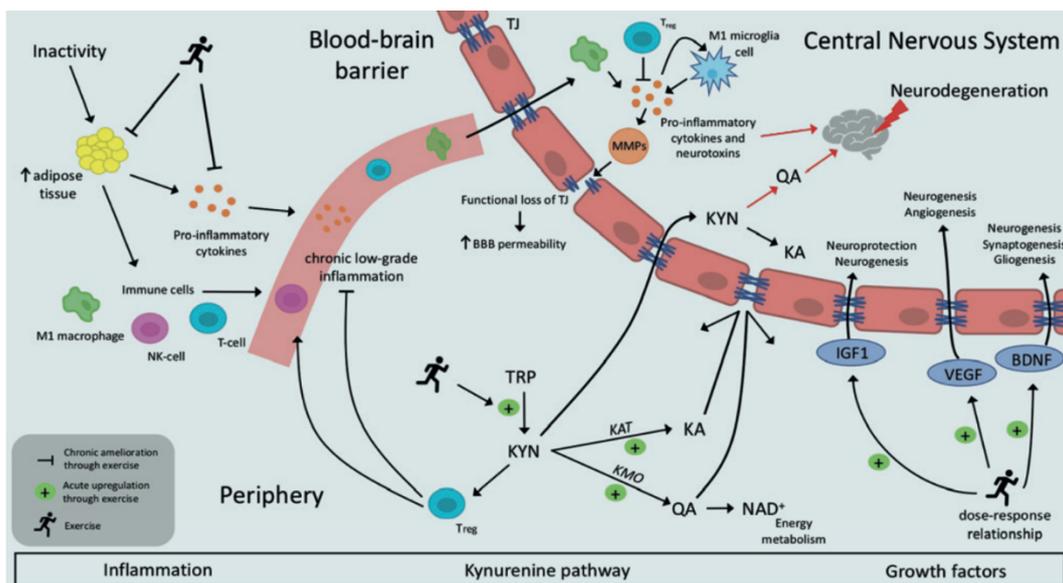


Abbildung 2. Übersicht mechanistischer Wirkweisen von körperlichem Training bei Multiple Sklerose (Abbildung aus Zimmer et al., 2019).

NK cell = Natürliche Killerzelle; Treg = T-regulatorische Zelle; BBB = Blut-Hirn-Schranke; TJ = dichte Verbindung ; MMP = Matrix-Metalloproteinase; KYN = Kynurenin; KA = Kynureninsäure; QA = Quinolinsäure; TRP = Tryptophan; KAT = Kynurenine-Aminotransferase; KMO = Kynurenine 3-monooxygenase; NAD⁺ = oxidierte Form von Nicotinamide adenine dinucleotide; IGF1=insulin-like growth factor; VEGF=vascular endothelial growth factor; BDNF=brain-derived neurotrophic factor.

3 Fragestellungen

Basierend auf dem wissenschaftlichen Forschungsstand zu kognitiven Einschränkungen bei PmMS, dem Potential körperlichen Trainings als nicht-medikamentöse Therapiemaßnahme, den dargelegten Limitationen bisheriger Publikationen und der hohen Relevanz, effektive Behandlungsmaßnahmen zu identifizieren, werden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Unterscheiden sich kognitiv eingeschränkte und kognitiv gesunde PmMS hinsichtlich potentieller Veränderungen ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention?
- 2) Haben die Art der Trainingsintervention (HIIT vs. MCT), teilnehmerspezifische Charakteristika und der EDSS Einfluss auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit von PmMS nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention?
- 3) Ist die Plasmakonzentration von NfL mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert und verändert sich die Konzentration von NfL im Blutplasma von PmMS nach einer akuten Ausdauerbelastung (HIIT vs. MCT) und einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention?

4 Methoden und Ergebnisse

Dieser Teil der Arbeit wird durch die nachfolgend aufgeführten Publikationen ersetzt, welche in der Vollversion dem Anhang beigefügt sind. Zur vereinfachten Lesbarkeit der anschließenden Kapitel werden die Veröffentlichungen nachfolgend Publikation 1, Publikation 2, und Publikation 3 genannt. Es folgt eine Zusammenfassung der jeweiligen Publikationen:

Publikation 1

Rademacher, A., Joisten, N., Proschinger, S., Bloch, W., Gonzenbach, R., Kool, J., Zimmer, P. (2021). Cognitive Impairment Impacts Exercise Effects on Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 11. doi:10.3389/fneur.2020.619500

Zusammenfassung:

Einleitung: Hochintensives Intervalltraining (HIIT) hat das Potential, kognitive Einschränkungen bei Personen mit MS positiv zu beeinflussen. Bisherige Studien weisen darauf hin, dass HIIT möglicherweise größere Effekte auf die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einem moderat kontinuierlichen Ausdauertraining erzielen kann. Diese Studie (i) vergleicht die Effekte eines dreiwöchigen HIIT versus einem moderat kontinuierlichen Ausdauertraining (MCT) auf die kognitive und kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit von Personen mit MS in einer übergeordneten Analyse und (ii) untersucht in einer Subgruppenanalyse potentielle Effekte basierend auf dem kognitiven Status der Teilnehmer bei Studieneinschluss.

Methodik: 75 PmMS wurden entweder in die Interventionsgruppe (HIIT: 5x1.5min Intervalle bei 95-100% HR_{max} , 3x/Woche) oder die aktive Kontrollgruppe (MCT: 24min kontinuierliches Ausdauertraining bei 65% HR_{max} , 3x/Woche) randomisiert. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde vor und nach der Intervention mittels der BICAMS Testbatterie (Brief International Cognitive Assessment for MS) evaluiert. (I) Zur Untersuchung potentieller Zeit- und Zeit*Gruppen Effekte innerhalb der

übergeordneten Analyse wurden separate Kovarianzanalysen (ANCOVA) durchgeführt. (II) Für die Subgruppenanalyse wurden die Teilnehmer basierend auf ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit zu Studieneinschluss in zwei Gruppen unterteilt [kognitiv intakt oder kognitiv eingeschränkt (>1.5 Standardabweichung (SD) verglichen zu Gesunden, alters-entsprechenden Normdaten in mindestens einer der drei Tests der BICAMS)]. Der potentielle Einfluss des kognitiven Status und der Interventionsart wurden mittels multivariater Varianzanalyse evaluiert (MANOVA).

Ergebnisse: In der übergeordneten Analyse wurden Zeiteffekte für die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das verbale Lernen, die relative VO_{2peak} und relative Wattleistung erkannt. Zeit*Gruppen Effekte ergaben sich für die relative Wattleistung (Abb. 3 & 4). Die Subgruppenanalyse erzielte einen Haupteffekt für den kognitiven Status (kognitiv intakt vs. kognitiv eingeschränkt). Anschließende post-hoc Analysen zeigten einen signifikant größeren Effekt hinsichtlich des verbalen Lernens bei PmMS, die zu Studieneinschluss eine kognitive Einschränkung aufwiesen (Abb. 5).

Schlussfolgerung: Die erzielten Ergebnisse sollten in randomisiert-kontrollierten Studien, welche kognitive Leistungsfähigkeit als primären Endpunkt definieren und auf einer entsprechenden Stichprobenkalkulation basieren bestätigt werden. Dabei sollten diese Studien die kognitive Leistungsfähigkeit als Einschlusskriterium definieren und ausschließlich kognitiv eingeschränkte PmMS in die Studie einschließen.

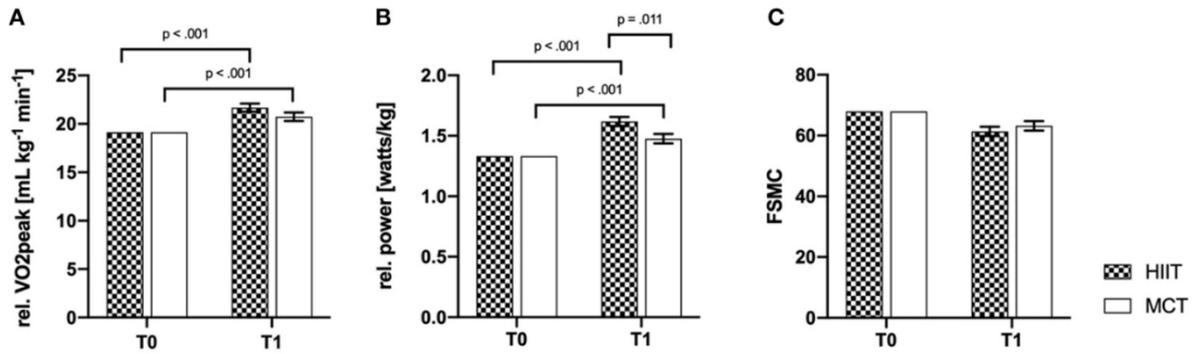


Abbildung 3. Baseline-adjustierte ANCOVA-Ergebnisse für die Endpunkte der körperlichen Leistungsfähigkeit (A, B) und der Fatigue (C) für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021).

T0, vor der Intervention; T1, nach der Intervention; FSMC, Fatigue scale for motor and cognitive functions; rel., relative; Abweichungsbalken stellen den Standardfehler dar.

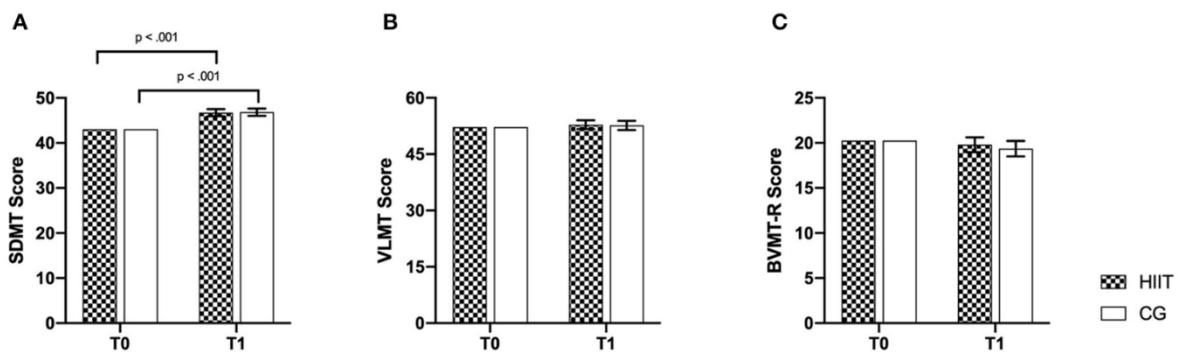


Abbildung 4. Baseline-adjustierte ANCOVA-Ergebnisse für die Endpunkte der kognitiven Leistungsfähigkeit für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021).

T0, vor der Intervention; T1, nach der Intervention (A) SDMT, Symbol Digit Modalities Test; (B) VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; (C) BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test-Revised. Abweichungsbalken stellen den Standardfehler dar.

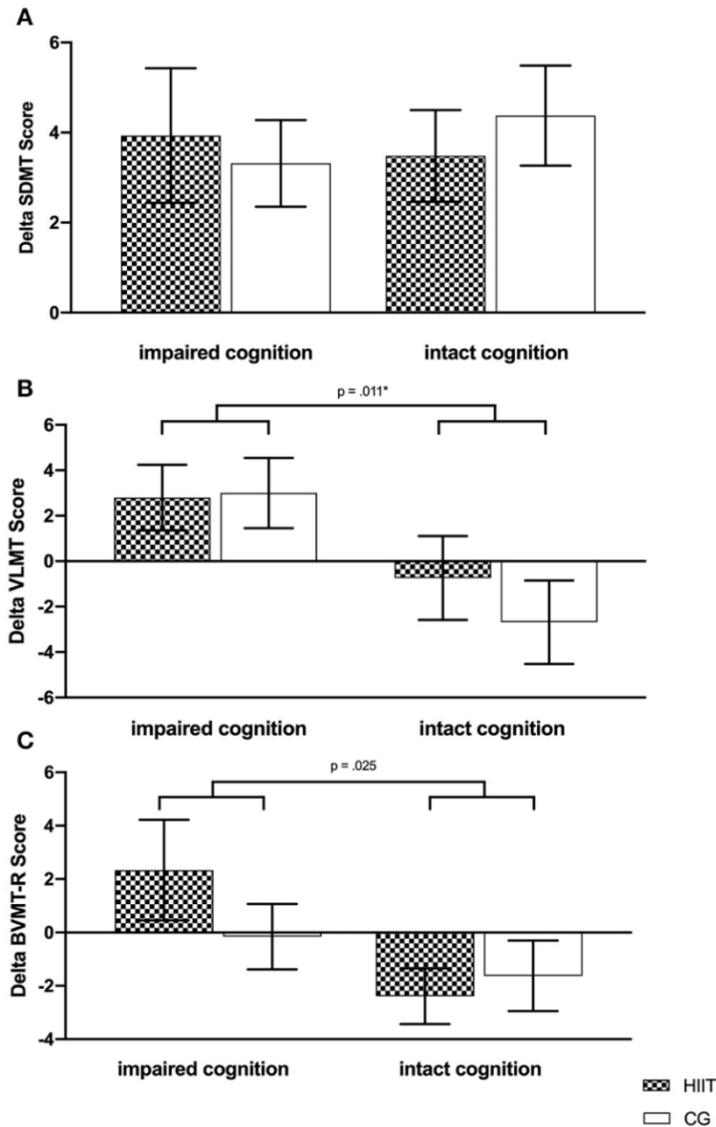


Abbildung 5. Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit basierend auf dem kognitiven Status (eingeschränkt/intakt) für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021).

(A) SDMT, Symbol Digit Modalities Test; (B) VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; (C) BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test-Revised. Abweichungsbalken stellen den Standardfehler dar. *Signifikante Veränderungen zwischen den Gruppen basierend auf dem kognitiven Status.

Publikation 2

Rademacher, A., Joisten, N., Proschinger, S., Hebchen, J., Schlagheck, M. L., Bloch, W., Zimmer, P. (2021a). Do baseline cognitive status, participant specific characteristics and EDSS impact changes of cognitive performance following aerobic exercise intervention in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*, 51, 102905. doi:10.1016/j.msard.2021.102905

Einleitung: Kognitive Einschränkungen sind ein häufig auftretendes Symptom bei Multiple Sklerose. Körperliches Training ist eine vielversprechende nicht-medikamentöse Therapieoption, dennoch fehlen Prädiktoren für erfolgreiche kognitive Verbesserungen, welche durch körperliches Training hervorgerufen werden, um optimale Empfehlungen von supportiven Bewegungsinterventionen aussprechen zu können. Ziel der Studie war es i) die Effekte von hochintensivem Intervalltraining (HIIT) und moderat kontinuierlichem (MCT) Ausdauertraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Personen mit MS in einer größeren Stichprobe zu untersuchen und ii) potentielle Prädiktoren für die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einem dreiwöchigen Ausdauertrainingsprogramm zu bestimmen.

Methodik: Datensets von zwei randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) wurden zusammengefügt, sodass eine Stichprobengröße von n=130 Personen mit MS entstand. Die Teilnehmenden führten entweder ein dreiwöchiges hochintensives Intervalltraining (HIIT) oder ein moderat kontinuierliches Ausdauertraining (MCT) 3-5x/ Woche durch. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mittels der BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) evaluiert. I) Potentielle Zeit und Zeit*Gruppen Effekte für die kognitive Leistungsfähigkeit wurden mittels univariater Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. II) Potentielle Prädiktoren für Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden mittels multipler Regressionsanalysen bestimmt.

Ergebnisse: Es konnten Zeiteffekte für alle kognitiven Endpunkte und eine Zeit*Gruppen Interaktion ($p=.045$) für den Endpunkt verbales Lernen mittels ANCOVA festgestellt werden. Dabei erzeugt HIIT signifikant größere Effekte verglichen zu MCT (Abb. 6). Hinsichtlich der Regressionsanalysen wurde der kognitive Status (kognitiv eingeschränkt/kognitiv intakt) ($p= .008$) und die Trainingsform (HIIT/moderat kontinuierlich) ($p=.040$) als beeinflussende Faktoren für Veränderungen des verbalen Lernens identifiziert. Der kognitive Status ($p=.006$) und der EDSS ($p=.048$) beeinflussten die Veränderungen des visuell-räumlichen Lernens. Die Modelle erklärten 5.4% und 7.7% der Varianz (Abb. 7).

Schlussfolgerung: Kognitiver Status, Trainingsmodalität und EDSS haben möglicherweise Einfluss auf die Veränderungen von spezifischen kognitiven Domänen in Folge eines Ausdauertrainingsprogramms. Weitere potentielle Einflussfaktoren sollten künftig identifiziert werden, da aktuelle Ergebnisse nur eine geringe Varianz erklären. RCTs, die den Einfluss von körperlichem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersuchen, sollten nur Personen mit MS mit kognitiven Einschränkungen einschließen. Um die Effekte von körperlichem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit besser zu verstehen, ist es darüber hinaus zu empfehlen, die Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit in den Klinikalltag zu integrieren.

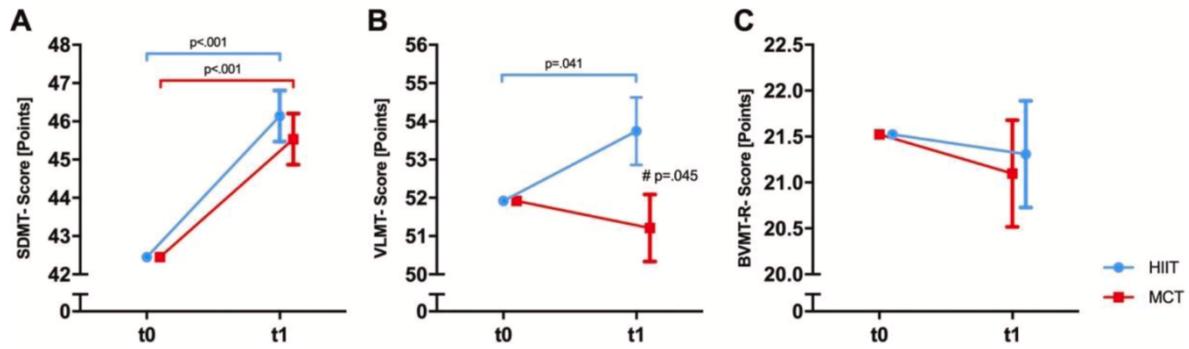


Abbildung 6. Baseline- und altersadjustierte ANCOVA-Ergebnisse für die Endpunkte der kognitiven Leistungsfähigkeit für die hochintensive (HIIT) und die moderat kontinuierliche (MCT) Ausdauertrainingsgruppe (Abbildung aus Rademacher et al., 2021a).

T0, vor der Intervention; T1, nach der Intervention (A) SDMT, Symbol Digit Modalities Test; (B) VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; (C) BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test-Revised. Abweichungsbalken stellen den Standardfehler dar. # zeigt signifikante Zeit*Gruppen Interaktionen.

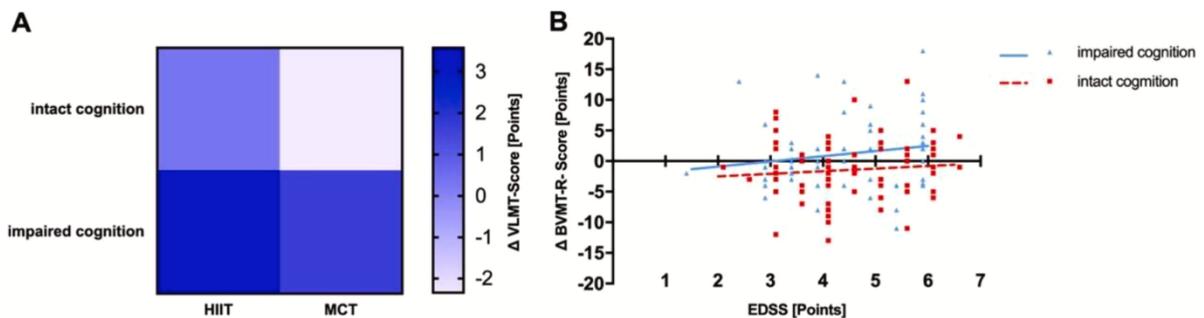


Abbildung 7. Kognitiver Status bei Studieneinschluss und Interventionsart als signifikante Prädiktoren für (A) Δ VLMT-Punkte und kognitiver Status bei Studieneinschluss und Krankheitsschweregrad als signifikante Prädiktoren für (B) Δ BVMT-R- Punkte (Abbildung aus Rademacher et al., 2021a).

HIIT: hochintensive Intervalltrainingsgruppe; MCT, moderat kontinuierliche Ausdauertrainingsgruppe; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test-Revised; EDSS, Expanded Disability Status Scale.

Publikation 3

Joisten, N.*, Rademacher, A.*, Warnke, C., Proschinger, S., Schenk, A., Walzik, D., Zimmer, P. (2021). Exercise Diminishes Plasma Neurofilament Light Chain and Reroutes the Kynurenine Pathway in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 8(3). doi:10.1212/NXI.0000000000000982

*geteilte Erstautorenschaft

Einleitung: Ziel der Untersuchung war es, die akuten Effekte (einer Trainingseinheit) und die Effekte eines dreiwöchigen hochintensiven Intervalltrainings (HIIT) vs. eines moderat kontinuierlichen (MCT) Ausdauertrainings auf die Plasma-Neurofilament-Leichtketten-Protein Konzentration (pNfL) und den Kynurenin (KYN)-Pfad zu untersuchen.

Methodik: 69 Personen mit MS (EDSS 3.0-6.0) wurden entweder in eine hochintensive Intervalltrainingsgruppe oder eine moderat kontinuierliche Trainingsgruppe randomisiert. Veränderungen von pNfL Konzentrationen und den KYN-Pfad Metaboliten wurden vor, nach, 3 Stunden nach der ersten Trainingseinheit und nach drei Trainingswochen im Blutplasma gemessen.

Ergebnisse: Bei Studieneinschluss korrelierten die Verarbeitungsgeschwindigkeit und das visuell-räumliche Lernen mit pNfL-Konzentrationen (Abb. 8). Akute Effekte einer Trainingseinheit führten zu einer Reduktion der pNfL Konzentration und erhöhten den Fluss des KYN-Pfads in Richtung der neuroprotektiven Kynureninsäure (KA). (Abb. 9) Veränderungen der pNfL-Konzentration korrelierten positiv mit Veränderungen von KA und negativ mit der Quinolinsäure- KA-Ratio. HIIT führte dabei konsistent zu größeren Effekten verglichen zu moderat kontinuierlichem Ausdauertraining. Nach der dreiwöchigen Trainingsintervention war der KYN-Pfad in der HIIT Gruppe verglichen zu der MCT Gruppe aktiviert. Es konnten keine Trainingseffekte auf die pNfL-Konzentration erkannt und keine Gruppenunterschiede festgestellt werden (Abb. 10).

Schlussfolgerung: Zukünftige Studien und klinische Evaluationen von pNfL-Konzentrationen sollten akute körperliche Belastung als möglichen beeinflussenden Faktor für die Reliabilität von Messungen berücksichtigen. Darüber hinaus kann das, durch körperliches Training induzierte, Umlenken des KYN-Pfads Neuroprotektion möglicherweise medieren und den positiven Effekten innerhalb der Rehabilitation von Personen mit MS zugrunde liegen.

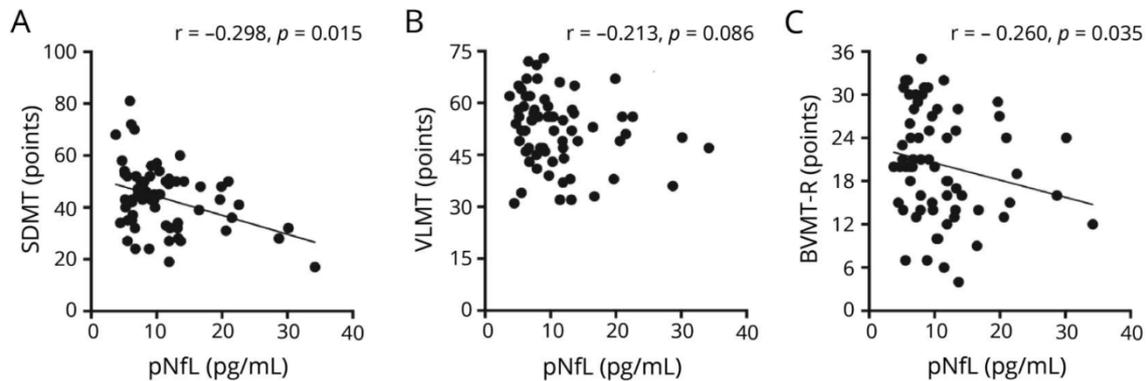


Abbildung 8. Baseline-Korrelationen (Spearman Koeffizient) zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und pNfL-Konzentrationen (Abbildung aus Joisten et al., 2021).

Korrelation zwischen (A) Verarbeitungsgeschwindigkeit und pNfL-Konzentrationen; (B) verbalem Lernen und pNfL-Konzentrationen; (C) visuell-räumlichen Lernen und pNfL-Konzentrationen. BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test–Revised; pNfL = Plasma-Neurofilament-Leichtkettenproteine; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest.

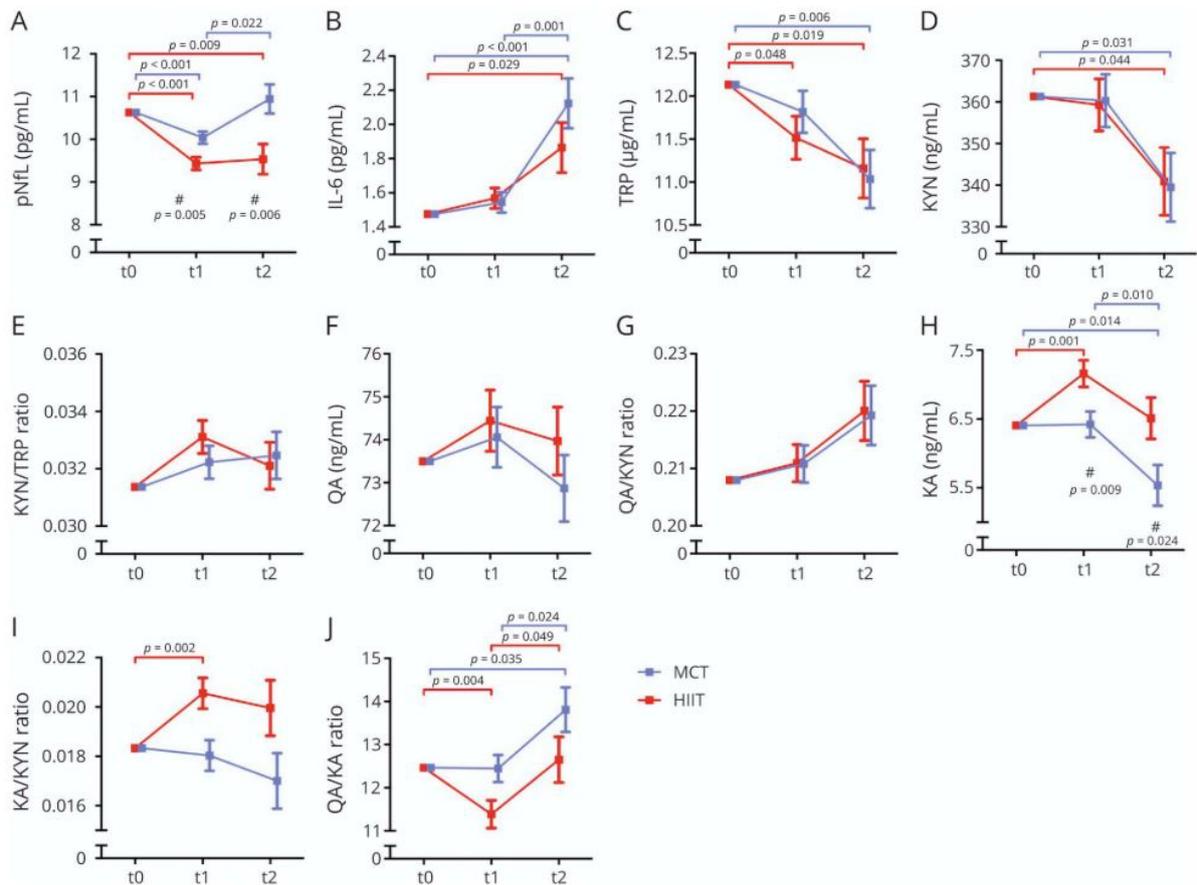


Abbildung 9. Akute Kinetik von pNfL (A), IL-6 (B) und Endpunkten des Kynurenin-Pfads (C-J) zwischen hochintensivem Intervalltraining (HIIT) und moderat-kontinuierlichem Ausdauertraining (MCT) (Abbildung aus Joisten et al., 2021).

pNfL, Plasma-Neurofilament-Leichtkettenproteine; IL-6, Interleukin 6; TRP Tryptophan; KYN, Kynurenin; KYN/TRP ratio, Kynurenin zu Tryptophan Ratio; QA, Quinolinolinsäure; QA/KYN, Quinolinolinsäure zu Kynurenin Ratio; KA, Kynureninsäure; KA/KYN ratio, Kynureninsäure zu Kynurenin Ratio; QA/KA ratio, Quinolinolinsäure zu Kynureninsäure Ratio.

Die dargestellte Kinetik (Mittelwert \pm Standardfehler) ist baseline- und IL-6 adjustiert. # Signifikante Zwischengruppeneffekte.

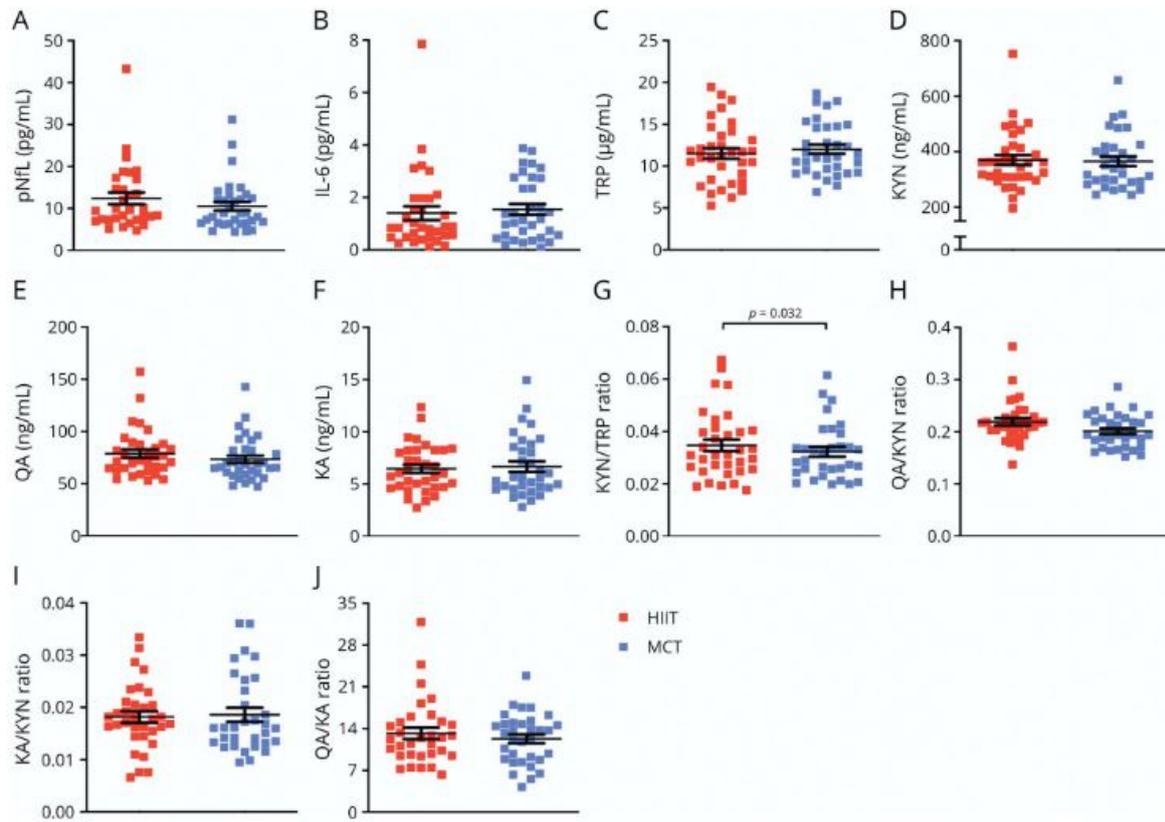


Abbildung 10. Trainingseffekte von hochintensivem Intervalltraining (HIIT) vs. moderat-kontinuierlichem Ausdauertraining (MCT) auf die pNfL-Konzentration (A), IL-6 (B) und Endpunkten des Kynurenin-Pfads (C-J) (Abbildung aus Joisten et al., 2021).

pNfL, Plasma-Neurofilament-Leichtkettenproteine; IL-6, Interleukin 6; TRP Tryptophan; KYN, Kynurenin; KYN/TRP ratio, Kynurenin zu Tryptophan Ratio; QA, Quinolinsäure; QA/KYN, Quinolinsäure zu Kynurenin Ratio; KA, Kynureninsäure; KA/KYN ratio, Kynureninsäure zu Kynurenin Ratio; QA/KA ratio, Quinolinsäure zu Kynureninsäure Ratio.

5 Diskussion

In den folgenden beiden Unterkapiteln werden basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten Analysen zunächst die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit beantwortet und die Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand kontextualisiert. Anschließend werden die angewendeten Methoden diskutiert.

5.1 Ergebnisdiskussion

- 1) Unterscheiden sich kognitiv eingeschränkte und kognitiv gesunde PmMS hinsichtlich potentieller Veränderungen ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention?

Die Ergebnisse von Publikation 1 zeigen, dass der kognitive Status bei Studieneinschluss einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des verbalen Lernens bei PmMS hat und ausschließlich Personen, die eine kognitive Einschränkung aufwiesen, sich durch die dreiwöchige Trainingsintervention in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit verbesserten. Eine Tendenz dieser Erkenntnisse konnte ebenfalls für das visuell-räumliche Lernen erkannt werden, hier wurde jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss festgestellt. Somit kann die oben genannte Fragestellung dahingehend beantwortet werden, dass sich die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einem dreiwöchigen Ausdauertraining zwischen kognitiv eingeschränkten und kognitiv gesunden PmMS bei spezifischen kognitiven Domänen voneinander unterscheidet. Dabei profitieren Personen mit kognitiven Einschränkungen mehr von der Trainingsintervention als Personen mit intakter Kognition. Diese Ergebnisse bestätigen die hohe Relevanz, den kognitiven Status (nur kognitiv eingeschränkte PmMS) als Einschlusskriterium für Studien, die den Einfluss körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS untersuchen, zu definieren. Warum bislang kaum Studien existieren, die eine kognitive Einschränkung als Einschlusskriterium definieren ist möglicherweise damit zu begründen, dass der Endpunkt der kognitiven Leistungsfähigkeit überwiegend als sekundärer Endpunkt in Studien zu den Effekten körperlicher Leistungsfähigkeit bei PmMS erhoben wurde und somit weder Kognition als primäres Untersuchungsziel definiert wurde, noch die

Stichprobenkalkulation darauf basierte. Wir konnten in Publikation 1 zeigen, dass es jedoch hochrelevant ist, ausschließlich PmMS mit kognitiven Einschränkungen einzuschließen, um die Ergebnisse nicht zu verzerren und künftig mögliche therapeutische Empfehlungen ableiten zu können. Vor dem Hintergrund, dass bislang wenige Studien existieren, bei denen der kognitive Status zu Studienbeginn berücksichtigt wurde oder die die unterschiedlichen kognitiven Leistungsfähigkeiten nach einer Bewegungsintervention miteinander verglichen haben, lassen sich die Ergebnisse nur bedingt mit anderen Studienergebnissen vergleichen. Ozkul und Kollegen (2020) konnten positive Effekte nach einer achtwöchigen Trainingsintervention auf das verbale Langzeitgedächtnis bei Personen mit eingeschränkter Kognition, verglichen zu einer aktiven Kontrollgruppe (Entspannungsübungen), feststellen. Darüber hinaus verbesserte sich ausschließlich die Interventionsgruppe in visuell-räumlichen Lernleistungen, im Redefluss und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Ausschließlich das verbale Lernen verbesserte sich in beiden Gruppen (Ozkul et al., 2020). In einer vorangegangenen Studie von Zimmer und Kollegen (2018) konnte eine Zeit*Gruppen Interaktion für das verbale Lernen in Folge eines dreiwöchigen, hochintensiven Intervalltrainings festgestellt werden. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde jedoch nur der prozentuale Anteil kognitiv eingeschränkter PmMS (57.9%) angegeben und bei der Analyse nicht zwischen kognitiv Eingeschränkten und kognitiv Gesunden unterschieden. Diese Ergebnisse konnten in der übergeordneten Analyse in Publikation 1, in der die Probanden nicht nach ihrem kognitiven Status in Subgruppen unterteilt wurden, nicht bestätigt werden. Ein Grund hierfür ist möglicherweise der höhere Anteil kognitiv eingeschränkter PmMS in der MCT Gruppe in Publikation 1, verglichen zum Anteil in der MCT Gruppe in der Studie von Zimmer (2018), sodass sich die kognitiv Eingeschränkten aus der MCT Gruppe in Publikation 1 durch das Training möglicherweise ebenfalls verbesserten. Langeskov-Christensen et al. (2020) konnten in einer übergeordneten Analyse des Einflusses eines hochintensiven Ausdauertrainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS hingegen keine Effekte feststellen. Bezüglich der Subgruppenanalyse basierend auf dem kognitiven Status der Probanden konnten sie im Gegensatz zu der Subgruppenanalyse aus Publikation 1 ausschließlich einen potentiellen sportinduzierten Effekt auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit basierend auf Punktschätzern für PmMS mit kognitiven Einschränkungen verglichen zu kognitiv

gesunden PmMS feststellen (Langeskov-Christensen et al., 2020). Ein direkter Vergleich dieser beiden Studienergebnisse ist jedoch aufgrund des unterschiedlichen Interventionsdesigns mit Blick auf den Interventionszeitraum und die Interventionsgestaltung nur bedingt möglich.

Hinsichtlich existierender Reviews und Meta-Analysen (Gharakhanlou et al., 2020; Sandroff, Motl, et al., 2016) zu potentiellen Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS sind die Erkenntnisse aus Publikation 1 ein möglicher Erklärungsansatz dafür, dass keine eindeutigen Effekte für eine Verbesserung nach körperlichem Training identifiziert werden konnten.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse von Publikation 1 die Empfehlungen bisheriger Reviews und Meta-Analysen, in künftigen Untersuchungen zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit, zwischen kognitiv eingeschränkten und kognitiv gesunden PmMS bei Studieneinschluss zu unterscheiden.

- 2) Haben die Art der Trainingsintervention (HIIT vs. MCT), teilnehmerspezifische Charakteristika und der EDSS Einfluss auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit von PmMS nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention?

Basierend auf den Erkenntnissen aus Publikation 1 sollten diese Ergebnisse in Publikation 2 überprüft werden und potentielle weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei PmMS nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention haben, identifiziert werden. Dabei wurden das Alter, der EDSS, das Geschlecht und der kognitive Status als potentielle Einflussfaktoren untersucht. Diese Faktoren wurden auf Basis der Erkenntnisse bestehender Querschnittsstudien (Beatty & Aupperle, 2002; Brochet & Ruet, 2019; Johnen et al., 2017; Lin et al., 2017; Ruano et al., 2017) und den Ergebnissen aus Publikation 1 gewählt. Vor dem Hintergrund, dass HIIT möglicherweise einen größeren Effekt als MCT auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS hat, wurde die Interventionsart ebenfalls als Einflussfaktor untersucht. Ein gepoolter Datensatz aus zwei randomisiert-

kontrollierten Studien (Rademacher et al., 2021; Zimmer et al., 2018) mit einer Stichprobengröße von $n=130$ lag den Analysen zu Grunde. Die zunächst durchgeführten Prä-Post Vergleiche zwischen den Interventionsgruppen zeigten signifikante Zeiteffekte beider Gruppen für die Verarbeitungsgeschwindigkeit und signifikante Zeit*Gruppen Interaktionen für das verbale Lernen. Letzteres verbesserte sich in der HIIT Gruppe verglichen zur MCT Gruppe. Der kognitive Status (eingeschränkte/ intakte Kognition) und die Interventionsart (HIIT/MCT) wurden als Prädiktoren für die Veränderung des verbalen Lernens nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention mittels multipler Regressionsanalyse identifiziert. Für das visuell-räumliche Lernen wurden ebenfalls der kognitive Status und zusätzlich der Einschränkungsgang der Erkrankung (EDSS) als Einflussfaktoren erkannt. Für das Alter als möglichen Einflussfaktor liegt eine Tendenz vor ($p=.054$). Basierend auf dem Kenntnisstand der Autoren ist diese Analyse die erste, welche potentielle Einflussfaktoren auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer Bewegungsintervention analysierte. Eine Reihe an Querschnittsstudien zu möglichen Zusammenhängen von patienten- und krankheitsspezifischen Charakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, Verlaufsform, EDSS) und der kognitiven Leistungsfähigkeit existieren, dennoch wurde dieser Ansatz bislang nicht in Interventionsstudien übertragen. Langeskov-Christensen und Kollegen (2018) untersuchten den Zusammenhang von körperlicher Leistungsfähigkeit (VO_2) und kognitiver Leistungsfähigkeit bei PmMS und konnten dabei keine eindeutigen Zusammenhänge feststellen. Kognitiv Eingeschränkte wiesen jedoch eine signifikant geringere körperliche Leistungsfähigkeit (VO_{2max}) verglichen zu den kognitiv Gesunden auf. Zu berücksichtigen ist, dass der EDSS der kognitiv Eingeschränkten signifikant höher war, verglichen zu den Personen mit intakter Kognition. Dennoch wurde in beiden Gruppen eine Ausbelastung basierend auf den angegebenen Werten des respiratorischen Quotienten (RQ) und des subjektiven Belastungsempfindens (RPE) erreicht, sodass eine geringere VO_{2peak} aufgrund eines höheren Einschränkungsgangs (EDSS) der kognitiv Eingeschränkten unwahrscheinlich ist. Die Erkenntnisse aus Publikation 2 unterstreichen den Bedarf an Interventionsstudien, um kausale Zusammenhänge zu untersuchen, welcher ebenfalls von Langeskov-Christensen et al. (2020) hervorgehoben wurde.

In Publikation 2 wurden potentielle Einflüsse der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei PmMS nach einer Ausdauertrainingsintervention nicht berücksichtigt. Zunächst sollten die Effekte von allgemeinen personenbezogenen und krankheitsspezifischen Charakteristika evaluiert werden, da diese im klinischen Alltag ohne aufwändige Testungen regelmäßig erhoben werden können. Es können so einerseits potentielle Gruppen identifiziert werden, welche besonders von Bewegungsinterventionen zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit profitieren und andererseits möglichst spezifische Trainingsempfehlungen abgeleitet werden. Die in Publikation 2 aufgestellten Modelle zur Identifikation potentieller Einflussfaktoren auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention erklären eine geringe Varianz (verbales Lernen: 5,4%, visuell-räumliches Lernen: 7,7%), was darauf schließen lässt, dass weitere Faktoren einen Einfluss auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit haben. Potentiellen Einfluss könnte hier auch die Verlaufsform der PmMS haben. Einerseits sind möglicherweise Personen mit einem sekundär progredienten Verlauf häufiger und stärker von kognitiven Einschränkungen betroffen. Andererseits könnten Personen mit einem schubförmigen Verlauf, welche sich aufgrund eines akuten Schubereignisses in einem Rehaaufenthalt befinden, kurzzeitig aufgrund des Schubes starke kognitive Einschränkungen aufweisen, die sich während des Aufenthalts möglicherweise verbessern. Vor diesem Hintergrund wäre eine Evaluation des Einflusses der Verlaufsform ebenfalls von Interesse. Zusätzlich sollte künftig zur weiteren Varianzaufklärung der Einfluss des Bildungsgrades untersucht werden und gegebenenfalls in Analysen berücksichtigt werden. Abgesehen von der Querschnittsstudie von Langeskov-Christensen und Kollegen (2018) zu der Assoziation zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei PmMS existieren wenige Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses des Fitnesszustands auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Auch der Einfluss einer Veränderung der kardiorespiratorischen Fitness in Folge einer Trainingsintervention und potentielle einhergehende Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bleiben bislang ungeklärt. In diesem Zusammenhang mag auch die Trainingsadhärenz möglicherweise eine beeinflussende Rolle spielen, besonders jedoch bei der Interpretation und Aussagekraft von Studienergebnissen. Ein nicht

Darstellen der Adhärenz führt möglicherweise dazu, dass Patienten um ein Vielfaches mehr oder weniger trainiert haben als in der Methodik angegeben und somit falsche Rückschlüsse gezogen werden. Neben dem Fokus auf bereits kognitiv eingeschränkte PmMS sollten jedoch auch die Effekte von Bewegungsinterventionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Personen ohne kognitive Einschränkungen untersucht und auf lange Sicht beobachtet werden, um den möglichen präventiven Effekt zu evaluieren. Hier ist eventuell ebenfalls die zu Grunde liegende allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit von Interesse, um eine mögliche reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit durch Prozesse der kognitiven Reserve zu kompensieren. Aus Studien mit gesunden Älteren und mit Demenzerkrankten ist bekannt, dass körperliches Training das Risiko des Auftretens von kognitiven Einschränkungen reduzieren kann (Riemenschneider, Hvid, Stenager, & Dalgas, 2018; Sumowski et al., 2013; Thruue, Riemenschneider, Hvid, Stenager, & Dalgas, 2020). Mit Blick auf die MS wäre ein potentieller positiver Effekt der körperlichen Leistungsfähigkeit hinsichtlich des Erhalts der kognitiven Leistungsfähigkeit durch den Einsatz körperlicher Bewegungsprogramme in einem frühen Krankheitsstadium denkbar, vor dem Hintergrund, dass bereits bekannt ist, dass der frühe Einsatz medikamentöser Therapien oftmals effektiver ist (Riemenschneider et al., 2018). Immer wieder diskutiert wird in diesem Zusammenhang der sportinduzierte Effekt kognitiver Reserve. Besonders im Rahmen eines frühen Einsatzes von körperlichem Training weist dieser Ansatz Potential auf (Luerding, Gebel, Gebel, Schwab-Malek, & Weissert, 2016; Sumowski et al., 2013). Unterstützt wird diese Hypothese durch die mechanistischen Wirkweisen von körperlichem Training (Kapitel 2.3.1, 2.3.4).

Für Erklärungen potentieller Gründe, weshalb die anderen identifizierten Faktoren neben dem kognitiven Status Einfluss auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach der Ausdauertrainingsintervention haben, können ausschließlich Vermutungen aufgestellt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass der Einschränkungsgrad durch die MS (EDSS) nur auf die Veränderung des visuell-räumlichen Lernens Einfluss hat, nicht jedoch auf das verbale Lernen und, dass letzteres unabhängig der Einschränkung durch körperliches Training positiv beeinflussbar ist. Generell ist bekannt, dass das verbale Lernen und Gedächtnis konsistent durch körperliches Trainings positiv beeinflusst werden kann

(Sandroff, Motl, et al., 2016). Möglicherweise ist diese Domäne sensibler für körperliche Belastung oder die Einschränkungen im verbalen Lernen treten unabhängiger von dem Schweregrad der Erkrankung auf. Hier bedarf es weiterer Untersuchungen.

Der Einfluss der Art der Intervention (HIIT vs. MCT) mit überlegenen Effekten von HIIT sowohl auf das verbale als auch auf das visuell-räumliche Lernen kann möglicherweise mit den in Kapitel 2.3.4 beschriebenen mechanistischen Ansätzen und den dargelegten effektiveren Wirkweisen von HIIT erklärt werden. Eine verringerte Inflammation im ZNS führt möglicherweise zu einer geringeren Neurodegeneration, was sich letztlich in einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit äußert. Dieser Erklärungsansatz ist jedoch rein hypothetisch und vermutlich eher bei einem längeren Interventionszeitraum denkbar. Besonders eine durch HIIT induzierte Reduktion von MMP-2 Konzentrationen kann ebenfalls ein zugrundeliegender mechanistischer Erklärungsansatz sein. MMP-2 können maßgeblich die Funktionalität und Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS) negativ beeinflussen und somit inflammatorische Prozesse im ZNS begünstigen (Zimmer et al., 2018). Der ursprüngliche und möglicherweise älteste Erklärungsansatz ist auf die neuroprotektive Wirkung von körperlichem Training zurückzuführen. Die Produktion von Wachstumsfaktoren wie BDNF, welche eng mit Hirnregionen wie dem Hippocampus verbunden sind, können durch körperliches Training gesteigert werden. HIIT kann möglicherweise die Produktion stärker beeinflussen, was jedoch in einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe (Zimmer et al., 2018) bei MS-Patienten nicht beobachtet werden konnte (Hsu, Fu, Huang, Chen, & Wang, 2020; Jimenez-Maldonado, Renteria, Garcia-Suarez, Moncada-Jimenez, & Freire-Royes, 2018; Zimmer et al., 2018). Ein anderer Erklärungsansatz wäre eine positive Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels. Steiner und Kollegen (2011) zeigten in einem Mausmodell positive Effekte eines Ausdauertrainings auf die mitochondriale Biogenese im Gehirn verglichen zu einer passiven Kontrollgruppe. Ob diese beim Menschen durch HIIT verglichen zu MCT stärker induziert wird bleibt jedoch offen.

Zur Identifikation spezifischer Personengruppen, welche am meisten von körperlichem Training zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit profitieren sowie zur Ableitung spezifischer Trainingsempfehlungen, sollten nicht nur potentielle

Einflussfaktoren identifiziert werden, sondern die Ergebnisse ebenfalls mit Korrelaten bildgebender Verfahren (MRT) oder potentiellen Biomarkern (z.B. NfL), welche mit kognitiver Leistungsfähigkeit bzw. Neurodegeneration assoziiert sind untermauert werden. Hierzu bedarf es zunächst weiterer Forschung hinsichtlich geeigneter Marker. In diesem Kontext weist das NfL als aktuell vielversprechender Biomarker, welcher in der Peripherie gemessen wird, hohes Potential auf. Er muss jedoch im Kontext körperlichen Trainings, MS und kognitiver Leistungsfähigkeit künftig stärker untersucht werden.

Zusammenfassend bestätigt Publikation 2 die Ergebnisse aus Publikation 1 und die in Reviews und Meta-Analysen (Gharakhanlou et al., 2020; Sandroff, Motl, et al., 2016) häufig erwähnte Empfehlung, bei Studien zu den Effekten körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Personen mit MS ausschließlich Personen mit einer kognitiven Einschränkung einzuschließen, da die Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit sich zwischen Personen mit kognitiver Einschränkung und intakter kognitiver Leistungsfähigkeit signifikant unterscheiden. Dennoch bedarf es weiterer Forschung hinsichtlich potentieller beeinflussender Faktoren. Prospektive RCTs mit Kognition als primärem Endpunkt, kognitiver Einschränkung als Einschlusskriterium und einer passiven Kontrollgruppe sollten künftig durchgeführt werden.

- 3) Ist die Plasmakonzentration von NfL mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert und verändert sich die Konzentration von NfL im Blutplasma von PmMS nach einer akuten Ausdauerinheit (HIIT vs. MCT) und einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention?

Neurofilament-Leichtketten Proteine als aufstrebender Biomarker mit großem Potential zur Evaluation neurodegenerativer Prozesse bei Erkrankungen wie MS wurden bislang kaum bei Interventionsstudien zu den Effekten körperlichen Trainings auf MS-spezifische Symptome und Charakteristika berücksichtigt. Dennoch bietet dieser Marker großes Potential, um mögliche sportinduzierte positive Effekte auf neurodegenerative Prozesse widerzuspiegeln (siehe Kapitel 2.1.5). Zudem ist er mit klinischen Symptomen assoziiert und kann somit eventuell auch begleitend zu

kognitiven Testungen als Biomarker eingesetzt werden. Basierend auf dem Potential als Biomarker bei MS und der bekannten neuroprotektiven Wirkung körperlichen Trainings ist dieser Marker möglicherweise ebenfalls geeignet, um den sportinduzierten Benefit auf die Kognition nicht nur funktionell, sondern auch strukturell abbilden zu können. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen von Publikation 3 der Effekt einer einzelnen Trainingseinheit (akut) und einer dreiwöchigen Ausdauertrainingseinheit (Trainingseffekte) auf die pNfL-Konzentration analysiert. Um einen möglichen Zusammenhang zur kognitiven Leistungsfähigkeit als klinisches Symptom zu analysieren, wurde zusätzlich der Zusammenhang von pNfL-Konzentrationen und der kognitiven Leistungsfähigkeit zu Studieneinschluss untersucht.

Die Ergebnisse zeigen die überlegenen Effekte von HIIT verglichen zu MCT hinsichtlich der Reduktion von pNfL-Konzentrationen bei akuter Belastung, gleichzeitig erzeugt HIIT einen länger anhaltenden Effekt.

Erklärungen für einen akuten Abfall der pNfL-Konzentration können auf Basis der Ergebnisse nur hypothetisch abgeleitet werden. In Folge einer akuten HIIT konnte ein belastungsinduzierter Anstieg der neuroprotektiven KA festgestellt werden. Darüber hinaus wurde eine belastungsinduzierte negative Korrelation zwischen KA und pNfL-Konzentrationen sowie eine positive Assoziation zwischen Veränderungen der QA/KA Ratio und pNfL-Konzentrationen beobachtet. Vor dem Hintergrund, dass KA als N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- Rezeptor Antagonist neuroprotektiv wirkt und QA als NMDA-Agonist neurotoxische Eigenschaften aufweist, liegt die Hypothese nahe, dass durch einen belastungsinduzierten Anstieg von KA und einer Verschiebung der QA/KA Ratio neuroprotektive Prozesse durch eine reduzierte pNfL-Konzentration widergespiegelt werden (Abb. 11). Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass bei spezifischen Erkrankungen, unter anderem auch bei MS, bekannt ist, dass die QA Konzentration pathologisch erhöht ist (Lovelace et al., 2017). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass unsere Analysen ausschließlich im Blutplasma durchgeführt wurden. Dennoch werden Korrelationen zwischen KYN-Pfad Metaboliten gemessen im CSF und im Serum/Plasma berichtet (Lim et al., 2017). Unabhängig dieser Hypothese könnte eine weitere Erklärung für die akute Reduktion der pNfL-Konzentration eine Kompartimentverschiebung sein, sodass das pNfL möglicherweise kurzfristig nicht

mehr im peripheren Blut messbar ist. Möglicherweise würde es aber weiterhin im ZNS messbar sein, weshalb in diesem Falle Analysen im CSF von besonderem Interesse wären. Basierend auf diesen Erkenntnissen bedarf es weiterer Forschung zu mechanistischen Ansätzen sportinduzierter neuroprotektiver Effekte bei MS. Darüber hinaus wird die klinische Relevanz des Markers deutlich, sodass aufgrund der scheinbar bestehenden Dosis-Wirkungsbeziehung akute Belastungen bei der Analyse bzw. Interpretation von pNFL-Konzentrationen im klinischen Alltag berücksichtigt werden sollten.

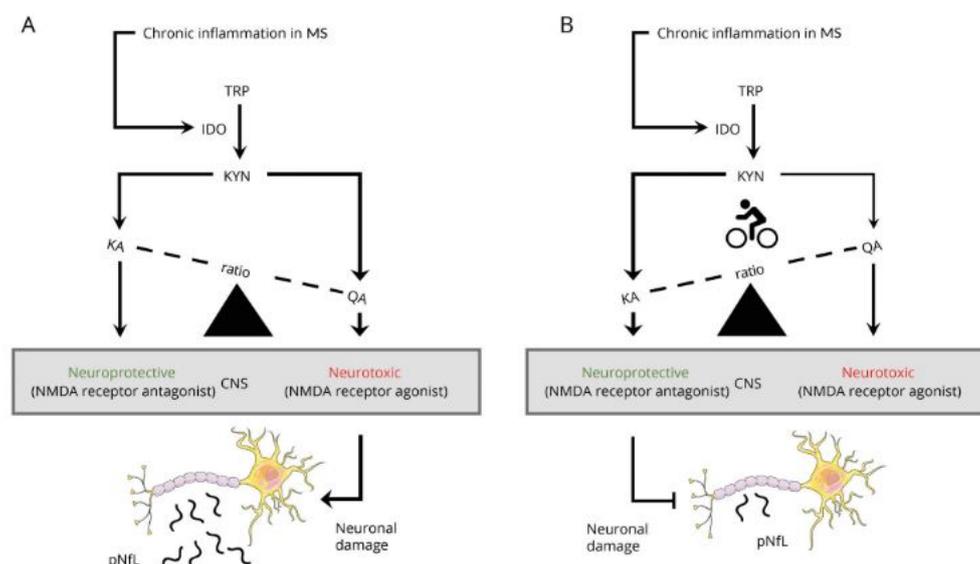


Abbildung 11. Basierend auf den Ergebnissen abgeleitete Hypothese (Abbildung aus Joisten et al., 2021).

(A) Interaktion chronischer inflammatorischer Zustände bei MS, dem KYN-Stoffwechsel, und Neurodegeneration gemessen durch pNFL-Konzentrationen. (B) Sport-induziertes Umlenken des KYN-Stoffwechsels in Richtung KA führt zur Reduktion von pNFL-Konzentrationen. KA = Kynureninsäure; KYN = Kynurenin; pNFL = Plasma-Neurofilament-Leichtketten-Proteine; QA = Quinolinsäure; TRP = Tryptophan.

Basierend auf der Annahme, dass eine akute HIIT Einheit die pNFL-Konzentration bei PmMS reduziert, kann vermutet werden, dass sich wiederholende akute Reize langfristig ebenfalls zu einer Reduktion der pNFL-Konzentration führt. Diese Vermutung liegt nahe, da chronische, langfristige Trainings letztlich auf einer Aneinanderreihung

akuter Reize basieren. Entgegen dieser Annahme zeigten sich jedoch keine Effekte nach der dreiwöchigen Trainingsintervention. Möglicherweise ist dies durch methodische Limitationen, beispielsweise hinsichtlich einer zu kurzen Interventionsdauer, erklärbar. Auf methodische Limitationen der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Publikationen wird in dem nächsten Unterkapitel näher eingegangen. In der von Langeskov-Christensen und Kollegen (2021) durchgeführten Studie mit einem 24-wöchigen Interventionszeitraum führte ein progressives hochintensives Intervalltraining ebenfalls zu keinen signifikanten Veränderungen von NfL-Konzentrationen bei PmMS. Mit Hilfe ihres Studiendesigns überprüften die Autoren ihre Ergebnisse der RCT Studie, indem die Wartelistegruppe ebenfalls das Training durchführte und die NfL-Konzentration analysiert wurde (hier sNfL). In dieser Gruppe konnte ein Trend in Richtung eines durch die Intervention induzierten Effektes in Form einer Reduktion der NfL-Konzentration beobachtet werden ($p=.06$). Zu berücksichtigen ist, dass die Ergebnisse von Langeskov-Christensen et al. (2021) nur bedingt mit den Ergebnissen aus Publikation 3 vergleichbar sind. Ein Grund ist die Interventionsdauer, welche bei Langeskov-Christensen und Kollegen (2021) um ein Vielfaches länger war. In diesem Zusammenhang könnte argumentiert werden, dass ein längerer Interventionszeitraum mit repetitiven, akuten Belastungsreizen entgegen der zuvor aufgestellten Vermutung nicht zu einer Reduktion der NfL-Konzentration führte. Allerdings ist dies insofern nicht verallgemeinerbar und nicht auf die in Publikation 3 beschriebene Studie übertragbar, da das Studienkollektiv von Langeskov-Christensen und Kollegen einen geringeren Einschränkungsgrad (EDSS 2.7 ± 1.4) verglichen zu der Studienpopulation in Publikation 3 (EDSS 4.5 ± 1.06) aufwies und geringere NfL-Konzentration bei Studieneinschluss gemessen wurden. Somit sind ebenfalls potentielle sportinduzierte Veränderungen zwischen den Studien nicht vergleichbar. In Bezug auf die Ergebnisse von Publikation 3 könnte die ausbleibende Reduktion der pNfL-Konzentration nach der dreiwöchigen Trainingsintervention basierend auf der zuvor aufgestellten Hypothese mit einer ausbleibenden Verschiebung des Kynurenin-Stoffwechsels hin zu der neuroprotektiven KA erklärt werden. Hier bedarf es weiterer mechanistischer Forschung.

Bislang sind die genannten Untersuchungen die einzigen beiden, welche potentielle Veränderung von NfL-Konzentrationen durch körperliches Training bei MS-Patienten

untersuchten. Weitere Studien zur Einbettung der Ergebnisse von Publikation 3 in den aktuellen Forschungsstand gibt es bislang nicht. Erkenntnisse aus Studien mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen, in denen der Effekt von körperlichem Training bzw. einem multimodalem Rehabilitationsansatz auf die NfL-Konzentration untersucht wurde, konnten jedoch ebenfalls keine Trainingseffekte feststellen (Bartlett et al., 2020; Jensen et al., 2017). In künftigen Studien wäre es interessant, die Probanden in Gruppen basierend auf ihrer pNfL-Konzentration bei Studieneinschluss zu unterteilen und anschließend potentielle Gruppenunterschiede nach der Trainingsintervention zu analysieren, da PmMS mit ausgeprägter neuronaler Schädigung (sichtbar durch eine erhöhte NfL-Konzentration) möglicherweise stärker von belastungsinduzierten neuroprotektiven Effekten profitieren können.

Neben den beschriebenen Untersuchungen zu Akut- und Trainingseffekten wurde in Publikation 3 auch der Zusammenhang zwischen pNfL-Konzentration und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Studieneinschluss analysiert. Die negativen Zusammenhänge zwischen pNfL-Konzentration und Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie visuell-räumlichen Lernen zeigen die klinische Relevanz von pNfL als Biomarker bei MS. Basierend auf den Ergebnissen zu Studieneinschluss stellt sich die Frage, ob Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit ebenfalls mit Veränderungen der pNfL-Konzentration korrelieren. Diese Frage sollte in künftigen Studien vertiefend untersucht werden, da in der vorliegenden Studie keine Trainingseffekte hinsichtlich des pNfLs festgestellt werden konnten und somit eine tiefgreifendere Analyse an dieser Stelle nicht angebracht gewesen wäre.

Interessanterweise korrelieren zu Studieneinschluss ausschließlich die Verarbeitungsgeschwindigkeit und das visuell-räumliche Lernen mit der pNfL-Konzentration, das verbale Lernen jedoch nicht. Gaetani et al. (2019) zeigten ebenfalls Korrelationen zwischen NfL-Konzentrationen (hier im CSF gemessen) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Einen fehlenden Zusammenhang zwischen verbalem sowie räumlich-visuellem Lernen und der NfL-Konzentrationen führen sie auf Störungen des hippocampalen Netzwerks und einer synaptischen Dysfunktion zurück, welche durch die MS beeinträchtigt sein können und nicht zwangsläufig mit einem großen Verlust von Axonen (hier gemessen mit NfL) assoziiert sein müssen. Dennoch kann auch der Hippocampus bei der MS stark von Demyelinisierung betroffen sein

(Rocca et al., 2018). Eine eingeschränkte Verarbeitungsgeschwindigkeit aufgrund von Schädigung großer Anteile myelinisierter Axone wirkt hingegen wahrscheinlicher (Gaetani et al., 2019). In künftigen Studien sollte auch der kognitive Status der PmMS berücksichtigt werden, da bereits Hinweise existieren, dass sich die NfL-Konzentration zwischen Personen mit kognitiven Einschränkungen und Personen mit intakter Kognition unterscheidet (Gaetani et al., 2019), obwohl dies bei unserem Probandenkollektiv nicht bestätigt werden konnte. Dennoch heben diese ersten Ergebnisse das hohe Potential von NfL als integrativen Biomarker hervor, der dabei nicht nur die Krankheitsaktivität abbildet, sondern auch als klinischer Marker, welcher mit typischen MS-spezifischen Symptomen wie den kognitiven Einschränkungen assoziierbar ist, in den Fokus der Wissenschaft rückt.

5.2 Methodendiskussion

Die vorliegende Arbeit weist methodische Stärken und Schwächen auf, welche im folgenden Unterkapitel thematisiert werden. Dabei werden die untersuchte Stichprobe, die Studiendesigns, die Endpunkte sowie Messverfahren kritisch beleuchtet und hinterfragt.

Bezogen auf die gewählte Studienpopulation ist anzumerken, dass sowohl PmMS mit schubförmiger als auch mit sekundär progredienter Verlaufsform eingeschlossen wurden. Aufgrund der Tatsache, dass heterogene Erkenntnisse zum Einfluss der Verlaufsform auf die kognitive Leistungsfähigkeit bestehen, wäre es empfehlenswert, in künftigen Studien ausschließlich eine Verlaufsform einzuschließen. In Bezug auf Publikation 1 und 2 konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Verlaufsformen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt werden, weshalb eine Verzerrung der Ergebnisse zwar nicht auszuschließen ist, jedoch die Wahrscheinlichkeit für ihr Auftreten geringer ist. Mit Blick auf den Schweregrad der Erkrankung ist darauf hinzuweisen, dass durch das Poolen zweier Datensets in Publikation 2 die Spanne des EDSS sehr groß war, sodass Personen mit einem sehr niedrigen EDSS und somit einem geringen Einschränkungsgrad (EDSS 1) sowie Menschen mit einem verhältnismäßig hohen Einschränkungsgrad (EDSS 6.5) in die Analyse eingeschlossen wurden, was ebenfalls zu möglichen Verzerrungen führen kann. Der Großteil der Probanden hatte jedoch einen EDSS zwischen 3-6. Eine

homogenere Stichprobe wäre sicherlich sinnvoll, um Verzerrungen zu vermeiden. Möglicherweise auch, weil Hinweise bestehen, dass der EDSS einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass zu homogene Kollektive eine geringere Aussagekraft für MS-Betroffene liefern und so durchgehend ein Zwiespalt zwischen Aussagekraft und Repräsentativität der Ergebnisse herrscht. Hinsichtlich der Unterteilung in kognitiv eingeschränkte und kognitiv gesunde PmMS existiert bislang keine einheitliche Definition bzw. Vorgehensweise. Eine Bestimmung basierend auf der Größe der Standardabweichung von Normdaten ist eine geläufige Methode, dennoch werden bei dieser und ebenfalls bei anderen auf Cut-Off basierenden Definitionen ausschließlich Personen berücksichtigt, welche ein bestimmtes Mindestmaß an kognitiven Einschränkungen aufweisen. Das bedeutet, dass Personen, welche beispielsweise zuvor eine überdurchschnittliche kognitive Leistungsfähigkeit hatten, welche sich anschließend aufgrund ihrer Erkrankung reduziert, auch vor der Marke des Cut-Offs über alltagsrelevante Einschränkungen berichten können. Sie würden jedoch bei einer Analyse nicht in die Klassifikation kognitiv Eingeschränkter fallen (Sumowski et al., 2018). Dies sollte vor allem aus klinischer Sicht berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der Ausdauertrainingsintervention, welche in allen drei Publikation durchgeführt wurde, ist anzumerken, dass der Interventionszeitraum durch die Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten (3 Wochen) limitiert war und somit Anpassungsprozesse möglicherweise in dieser Zeit nicht vollständig erfolgen konnten. Auch ausbleibende Trainingseffekte hinsichtlich der pNfL-Konzentration sind potentiell aufgrund des kurzen Interventionszeitraums erklärbar. Hinsichtlich der pNfL-Konzentrationen sind ebenfalls weitere Messzeitpunkte nach einem akuten Belastungsreiz über drei Stunden hinaus von Interesse, um die Kinetik der pNfL-Konzentrationen weiter abzubilden. Positiv hervorzuheben ist die Gestaltung der Intervention an sich, welche über ein hohes Maß an methodischer Qualität verfügt sowohl hinsichtlich der Interventionsbeschreibung und Steuerung als auch der Beschreibung der Trainingsadhärenz (in Publikation 1 beschrieben), was in vielen Studien unter anderem ein Kritikpunkt ist (Gharakhanlou et al., 2020). Auch der praxisnahe Bezug und ein realistisches, alltagsnahes Training ist in diesem Zusammenhang positiv hervorzuheben. Insgesamt können Interventionen

körperlichen Trainings im Vergleich zu kognitiver Rehabilitation schlechter auf spezifische kognitive Domänen abzielen (Sandroff & DeLuca, 2019). Es stellt sich hier die Frage, ob eine Kombination von kognitiver Rehabilitation und körperlichem Training möglicherweise noch konsistentere Ergebnisse erzielen könnte. Hier bedarf es künftig weiterer Forschung, einerseits zum Inhalt der jeweiligen Interventionen, aber auch zur Dauer und der Sequenzierung der einzelnen Einheiten. In diesem Zusammenhang wäre auch zu überlegen, ob ein paralleles Training von Ausdauer und kognitiver Leistungsfähigkeit (Dual Tasking) größere Effekte erzielen würde.

Hinsichtlich der in den Publikationen aufgestellten Vergleiche wurde die HIIT Gruppe mit einer aktiven Gruppe verglichen, da aus ethischen Gründe keine passive Kontrollgruppe im Rahmen eines Rehaaufenthaltes zulässig gewesen wäre. Anzumerken bleibt, dass das MCT die Standardtherapie der Kliniken Valens darstellt. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass durch den Rahmen des Rehabilitationsaufenthaltes andere Therapien wie beispielsweise neuropsychologische Anwendungen einen Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Studien haben können. Aufgrund der Tatsache, dass in erster Linie ein Gruppenunterschied analysiert wurde, ist der Einfluss anderer Therapien sekundär. Besonders in Bezug auf die pNfL-Konzentrationen sollte dabei berücksichtigt werden, dass das HIIT sogar verglichen zu der Standardtherapie einen größeren Effekt zeigt, was die Relevanz höherer Trainingsintensitäten hervorhebt.

Zur Vermeidung von Einflüssen durch den Therapiealltag wurden die Testungen immer in einem gleichen Zeitfenster durchgeführt. Aufgrund des Poolens zweier Datensets wurde die Randomisierung der einzelnen Studien aufgehoben. Dennoch wurden, bis auf den Faktor Geschlecht innerhalb einzelner Subgruppen, keine Unterschiede zwischen den Gruppen (HIIT vs. MCT, eingeschränkte Kognition vs. intakte Kognition) festgestellt. Darüber hinaus konnte durch das Poolen der Daten eine in diesem Forschungsbereich vergleichsweise große Stichprobe generiert werden. Im Kontext bestehender Studien ist die Stichprobengröße aus Publikation 1 ebenfalls bereits groß. Nur wenige Studien existieren, welche eine ähnliche oder größere Stichprobe analysierten (Gharakhanlou et al., 2020). Ein Grund dafür ist vermutlich der bereits erwähnte Pilotcharakter vieler Studien zum Einfluss von körperlichem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS. In diesem Zusammenhang sollte

dennoch beachtet werden, dass die vorliegenden Analysen Sekundäranalysen einer RCT sind, sodass die ursprüngliche Stichprobenberechnung auf einem anderen Endpunkt beruht.

Das Training wurde immer im selben Zeitraum zwischen 8 und 9 Uhr morgens durchgeführt, sodass beeinflussende Faktoren durch den Therapietag reduziert werden konnten. Es wurden jedoch bis auf die Testtage, an denen keine koffeinhaltigen Getränke vor der Testung eingenommen wurden, keine einheitlichen Vorschriften für die Nahrungsaufnahme gegeben, sodass hier ein Einfluss nicht ausgeschlossen werden kann.

In Bezug auf das Studiendesign generell ist der interdisziplinäre Forschungsansatz positiv hervorzuheben, bei dem sowohl neuropsychologische als auch molekularbiologische Parameter untersucht und in Beziehung gebracht wurden. Zusätzlich wurden die Studien mit einer für diesen Forschungsbereich großen Stichprobe durchgeführt.

Hinsichtlich des Endpunkts der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde in der vorliegenden Arbeit eine MS-spezifische und im wissenschaftlichen Kontext anerkannte, reliable und valide Testbatterie verwendet, welche spezifisch auf die Evaluation dreier kognitiver Domänen eingeht, die bei PmMS oftmals beeinträchtigt sind. Mit Hilfe dieser Testbatterie kann innerhalb kurzer Zeit mittels Bleistift und Papier die kognitive Leistungsfähigkeit evaluiert werden. Sie bietet ein kompaktes Testverfahren, welches in der klinischen Praxis angewendet werden kann. Dennoch ist es möglicherweise nicht sensibel genug, um potentielle Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb eines verhältnismäßig kurzen Zeitraums zu evaluieren. Neben den drei evaluierten kognitiven Domänen wäre auch die Analyse exekutiver Funktionen als weitere häufig betroffene Domäne von Interesse. Dennoch sei hervorzuheben, dass die BICAMS Testbatterie eine der am häufigstem empfohlenen Testbatterien ist, um MS-spezifische kognitive Einschränkungen zu evaluieren (Corfield & Langdon, 2018; Langdon et al., 2012).

Hinsichtlich der generellen Anwendung von Kognitionstestung sei außerdem angemerkt, dass die Testungen im Rahmen klinischer Routine oder wissenschaftlichen Untersuchungen in einem isolierten Testraum durchgeführt wurden, um Störfaktoren auszublenden und Untersuchungsabläufe zu

standardisieren. Dennoch sind diese Testverfahren aufgrund der beschriebenen Situation wenig alltagsorientiert (Sumowski et al., 2018).

Bezüglich der Interpretation der Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit, existieren im Gegensatz zu physischen Einschränkungen (häufig bestimmt mittels EDSS und anhand der Gehfähigkeit) bislang kaum Definitionen, welche Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit als klinisch relevant kategorisieren. Als potentieller Anhaltspunkt wurde bislang die Arbeitsfähigkeit für klinisch relevante Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit gewählt (Benedict et al., 2016; Benedict & Walton, 2012; Sumowski et al., 2018). Im Kontext der vorliegenden Arbeit ist dieser Ansatz jedoch aufgrund des kurzen Interventionszeitraums nicht anwendbar.

6 Fazit und Ausblick

Körperliches Training als potentielle Therapiemaßnahme für kognitive Einschränkungen bei MS rückt zunehmend in den Fokus der Forschung. Insbesondere, weil bislang keine effektiven medikamentösen Therapiemaßnahmen existieren und körperliches Training bei unterschiedlichen MS spezifischen Symptomen wirksam ist sowie generell (anti-) inflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften aufweist (Motl et al., 2017; Petersen & Pedersen, 2005). Bislang ist die Evidenz zu potentiellen positiven Effekten durch körperliches Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit jedoch heterogen. Begründbar ist dies unter anderen mit der geringen methodischen Qualität und den heterogenen Studiendesigns vieler bestehender Untersuchungen (Gharakhanlou et al., 2020; Sandroff, Motl, et al., 2016).

Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass sich die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen PmMS, welche zu Studieneinschluss kognitiv eingeschränkt waren und PmMS, die zu Studieneinschluss kognitiv gesund waren, nach einer dreiwöchigen Ausdauertrainingsintervention signifikant unterschieden. Der Einfluss des kognitiven Status bei Studieneinschluss auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in Folge von körperlichem Training konnte dabei bestätigt werden. Es profitierten Personen, die zu Studieneinschluss kognitiv eingeschränkt waren, signifikant stärker von körperlichem Training hinsichtlich einer

Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu kognitiv Gesunden. Diese Erkenntnisse zeigen die hohe Relevanz, den kognitiven Status der Patienten bei der Planung und Durchführung von Studien zum Einfluss körperlichen Trainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit von PmMS, zu berücksichtigen. Es sollten ausschließlich Personen in Studien eingeschlossen werden, die bereits unter kognitiven Einschränkungen leiden. Um dies zu gewährleisten, sollte vor Studieneinschluss die kognitive Leistungsfähigkeit evaluiert werden und damit als Einschlusskriterium für die Studie definiert werden. Um potentielle weitere Einflussfaktoren auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu identifizieren, mit dem Ziel, einerseits langfristig Personengruppen zu bestimmen, welche am meisten von körperlichem Training zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit profitieren und andererseits Trainingsempfehlungen zu spezifizieren, bedarf es weiterer Forschung.

Während die Überlegenheit einer Trainingsmodalität (HIIT vs. MCT) im Rahmen der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des Einflusses auf die kognitive Leistungsfähigkeit nicht eindeutig zu identifizieren war, zeigten sich überlegene Effekte von HIIT auf die pNfL-Konzentration in Folge einer einmaligen Belastung verglichen zu einer moderat-kontinuierlichen Intensität. Reduzierte NfL-Konzentrationen als Zeichen verringerter axonaler Schädigung induziert durch körperliches Training könnte ein Abbild auf struktureller Ebene für sportinduzierte Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei PmMS sein und damit einen vielversprechenden Biomarker in Therapie und Diagnostik darstellen. Aufgrund der Tatsache, dass sich diese beobachteten Effekte in der vorliegenden Arbeit nur auf Akuteffekte einer einzelnen Belastung beziehen und nach der dreiwöchigen Trainingsintervention nicht existierten, bedarf es dabei sowie hinsichtlich eines Zusammenhangs zur Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit weiterer Forschung.

Für künftige Studien sollten basierend auf dem in der vorliegenden Arbeit dargestellten Forschungsstand und den beobachteten Ergebnissen unter anderem folgende methodische Bestandteile berücksichtigt werden:

- Definition von kognitiver Einschränkung als Einschlusskriterium
- Definition von kognitiver Leistungsfähigkeit als primären Endpunkt mit entsprechender Stichprobenkalkulation

- Vergleich von Interventionsgruppen (mit verschiedenen Belastungsmodalitäten) mit passiver Kontrollgruppe oder aktiver Schein-Interventionsgruppe (Berücksichtigung der sozialen Aufmerksamkeit)
- Ein Interventionszeitraum von mindestens 12 Wochen
- Parallele Analyse von peripheren NfL-Konzentrationen
- Langzeit Follow-Up

Eine Vielzahl dieser aufgeführten Punkte wurde bereits in einem kürzlich publizierten vielversprechenden Studienprotokoll berücksichtigt (Feinstein et al., 2020), das eine Multicenter RCT zum Einfluss von kognitiver Rehabilitation und physischem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS beschreibt und dabei verschiedene Kombinationen dieser Interventionen mit Scheintherapien vergleicht. Ein weiteres Studienprotokoll beschreibt eine Studie zum Einfluss eines 12-wöchigen progressiven Laufbandtrainings auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei PmMS, welche ebenfalls wie die Stichprobenpopulation von Feinstein und Kollegen (2020) zu Studieneinschluss kognitive Einschränkungen aufweisen.

Diese vielversprechenden Studienprotokolle zeigen die „Bewegung“ und die bislang immer noch existierende große Forschungslücke in diesem Feld. Studien basierend auf solchen Protokollen können für die künftigen therapeutischen Ansätze zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei MS hoch relevante Ergebnisse erzielen, welche schnellstmöglich den Weg in praktische Einrichtungen wie Klinik und Rehabilitation finden sollten, um ebenfalls in der Praxis kognitive Einschränkungen bei MS zu fokussieren. Basierend auf den Erkenntnissen dieser Arbeit sollten künftige Studien ebenfalls die Analyse von NfL-Konzentrationen berücksichtigen und das Potential des Biomarkers in Zusammenhang zur kognitiven Leistungsfähigkeit vertiefend untersuchen.

Im Rahmen von Publikation 4 wird spezifisch auf die kognitive Leistungsfähigkeit als Ziel der Bewegungstherapie aufmerksam gemacht und praxisnahe Empfehlungen für Therapeuten hinsichtlich der Evaluation kognitiver Leistungsfähigkeit und möglichen nicht-medikamentösen Therapieansätzen in Form von körperlichem Training gegeben, um somit den Übertrag von wissenschaftlichen Ergebnissen in die Praxis zu fördern.

Publikation 4

Rademacher, A., & Bansi, J. (2020). Kognitive Funktion als Ziel der Bewegungstherapie bei Multiple Sklerose. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 36: 79–83. doi: 10.1055/a-1120-7201.

Zusammenfassung

Eine reduzierte kognitive Funktion tritt häufig bei Personen mit Multiple Sklerose auf und beeinflusst die Lebensqualität der Betroffenen stark. Körperliches Training zeigt ein hohes Potenzial, um auf nicht-medikamentöser Ebene die kognitive Funktion zu beeinflussen. Neben der Verbesserung der motorischen Leistungsfähigkeit sollte daher ebenfalls die Verbesserung der kognitiven Funktion in der Bewegungstherapie fokussiert werden. Individuell gesteuerte Trainingsprogramme von Ausdauer-, Kraft- und Koordinationseinheiten stellen dabei einen wesentlichen Schwerpunkt dar.

7 Literaturverzeichnis

- Aktas, O., Renner, A., Huss, A., Filser, M., Baetge, S., Stute, N., . . . Penner, I. K. (2020). Serum neurofilament light chain: No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7(6). doi:10.1212/NXI.0000000000000885
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd005381. doi:10.1002/14651858.CD005381.pub2
- Baquet, L., Hasselmann, H., Patra, S., Stellmann, J. P., Vettorazzi, E., Engel, A. K., . . . Heesen, C. (2018). Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *PeerJ*, 6, e6037. doi:10.7717/peerj.6037
- Barry, A., Cronin, O., Ryan, A. M., Sweeney, B., Yap, S. M., O'Toole, O., . . . Downer, E. J. (2016). Impact of Exercise on Innate Immunity in Multiple Sclerosis Progression and Symptomatology. *Front Physiol*, 7, 194. doi:10.3389/fphys.2016.00194
- Bartlett, D. M., Govus, A., Rankin, T., Lampit, A., Feindel, K., Poudel, G., . . . Cruickshank, T. M. (2020). The effects of multidisciplinary rehabilitation on neuroimaging, biological, cognitive and motor outcomes in individuals with premanifest Huntington's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 416. doi:10.1016/j.jns.2020.117022
- Beatty, W. W., & Aupperle, R. L. (2002). Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*, 16(4), 472-480. doi:10.1076/clin.16.4.472.13904
- Benedict, R. H., Carone, D. A., & Bakshi, R. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 14(3 Suppl), 36S-45S. doi:10.1177/1051228404266267
- Benedict, R. H., Drake, A. S., Irwin, L. N., Frndak, S. E., Kunker, K. A., Khan, A. L., . . . Weinstock-Guttman, B. (2016). Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS. *Mult Scler*, 22(14), 1874-1882. doi:10.1177/1352458516633517
- Benedict, R. H., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2009). Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(2), 201-206. doi:10.1136/jnnp.2008.148403
- Benedict, R. H., & Walton, M. K. (2012). Evaluating cognitive outcome measures for MS clinical trials: what is a clinically meaningful change? *Mult Scler*, 18(12), 1673-1679. doi:10.1177/1352458512454774
- Berger, T., & Stuve, O. (2019). Neurofilament light chain: An important step toward a disease biomarker in multiple sclerosis. *Neurology*, 92(10), 451-452. doi:10.1212/WNL.00000000000007022
- Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Adèr, H. J., Pfenning, L. E., Lindeboom, J., . . . Polman, C. H. (2001). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis Journal*, 7(4), 263-267. doi:10.1177/135245850100700409

- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol*, *10*, 261. doi:10.3389/fneur.2019.00261
- Cai, H., Li, G., Hua, S., Liu, Y., & Chen, L. (2017). Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*, *12*, 773-783. doi:10.2147/CIA.S135700
- Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., . . . Filippi, M. (2009). Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, *66*(9), 1144-1150. doi:10.1001/archneurol.2009.174
- Campbell, E., Coulter, E. H., & Paul, L. (2018). High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, *24*, 55-63. doi:10.1016/j.msard.2018.06.005
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *7*(12), 1139-1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X
- Cicerone, K. D., Goldin, Y., Ganci, K., Rosenbaum, A., Wethe, J. V., Langenbahn, D. M., . . . Harley, J. P. (2019). Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. *Arch Phys Med Rehabil*, *100*(8), 1515-1533. doi:10.1016/j.apmr.2019.02.011
- Clemens, L., & Langdon, D. (2018). How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, *26*, 183-191. doi:10.1016/j.msard.2018.09.018
- Coghe, G., Corona, F., Marongiu, E., Fenu, G., Frau, J., Loreface, L., . . . Cocco, E. (2018). Fatigue, as measured using the Modified Fatigue Impact Scale, is a predictor of processing speed improvement induced by exercise in patients with multiple sclerosis: data from a randomized controlled trial. *J Neurol*, *265*(6), 1328-1333. doi:10.1007/s00415-018-8836-5
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, *372*(9648), 1502-1517. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Coote, S., Uszynski, M., Herring, M. P., Hayes, S., Scarrott, C., Newell, J., . . . Motl, R. W. (2017). Effect of exercising at minimum recommendations of the multiple sclerosis exercise guideline combined with structured education or attention control education - secondary results of the step it up randomised controlled trial. *BMC Neurol*, *17*(1), 119. doi:10.1186/s12883-017-0898-y
- Corfield, F., & Langdon, D. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther*, *7*(2), 287-306. doi:10.1007/s40120-018-0102-3
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler*, *23*(6), 772-789. doi:10.1177/1352458516645869
- das Nair, R., Martin, K. J., & Lincoln, N. B. (2016). Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, *3*, CD008754. doi:10.1002/14651858.CD008754.pub3
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*, *16*(2), 183-189. doi:10.1080/01688639408402629

- DeLuca, J., Chiaravalloti, N. D., & Sandroff, B. M. (2020). Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 16(6), 319-332. doi:10.1038/s41582-020-0355-1
- DeLuca, J., Leavitt, V. M., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *J Neurol*, 260(10), 2491-2496. doi:10.1007/s00415-013-6990-3
- Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*, 15(9), 545-558. doi:10.1038/nri3871
- Denney, D. R., Gallagher, K. S., & Lynch, S. G. (2011). Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures. *Arch Clin Neuropsychol*, 26(2), 110-119. doi:10.1093/arclin/acq104
- Di Filippo, M., Portaccio, E., Mancini, A., & Calabresi, P. (2018). Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 19(10), 599-609. doi:10.1038/s41583-018-0053-9
- Dineen, R. A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C. M., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S., & Auer, D. P. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*, 132(Pt 1), 239-249. doi:10.1093/brain/awn275
- Engeroff, T., Ingmann, T., & Banzer, W. (2018). Physical Activity Throughout the Adult Life Span and Domain-Specific Cognitive Function in Old Age: A Systematic Review of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Sports Med*, 48(6), 1405-1436. doi:10.1007/s40279-018-0920-6
- Feinstein, A., Amato, M. P., Bricchetto, G., Chataway, J., Chiaravalloti, N., Dalgas, U., . . . CogEx Research, T. (2020). Study protocol: improving cognition in people with progressive multiple sclerosis: a multi-arm, randomized, blinded, sham-controlled trial of cognitive rehabilitation and aerobic exercise (COGEx). *BMC Neurol*, 20(1), 204. doi:10.1186/s12883-020-01772-7
- Feys, P., Moumdjian, L., Van Halewyck, F., Wens, I., Eijnde, B. O., Van Wijmeersch, B., . . . Van Asch, P. (2019). Effects of an individual 12-week community-located "start-to-run" program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 25(1), 92-103. doi:10.1177/1352458517740211
- Gaetani, L., Salvadori, N., Lisetti, V., Eusebi, P., Mancini, A., Gentili, L., . . . Di Filippo, M. (2019). Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*, 266(9), 2157-2163. doi:10.1007/s00415-019-09398-7
- Gerrig, R. J., & Zimbardo, P. G. (2016). *Psychologie*. (A. Klatt, Übers.) (20., aktualisierte und erweiterte Auflage). Hallbergmoos/Germany: Pearson.
- Gharakhanlou, R., Wesselmann, L., Rademacher, A., Lampit, A., Negaresh, R., Kaviani, M., . . . Javelle, F. (2020). Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler*, 1352458520917935. doi:10.1177/1352458520917935
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, 11(9), 607-615. doi:10.1038/nri3041
- Groot, C., Hooghiemstra, A. M., Raijmakers, P. G. H. M., van Berckel, B. N. M., Scheltens, P., Scherder, E. J. A., . . . Ossenkuppele, R. (2016). The effect of

- physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews*, 25, 13-23. doi:10.1016/j.arr.2015.11.005
- Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci*, 28(8), 845-860. doi:10.1515/revneuro-2017-0011
- Guo, L. Y., Lozinski, B., & Yong, V. W. (2020). Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. *J Neurosci Res*, 98(3), 509-523. doi:10.1002/jnr.24524
- Guure, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B., & Said, S. M. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int*, 2017, 9016924. doi:10.1155/2017/9016924
- Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S. (2011). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest [Manual]*. Göttingen: Beltz Test BmbH.
- Hsu, C. C., Fu, T. C., Huang, S. C., Chen, C. P., & Wang, J. S. (2020). Increased serum brain-derived neurotrophic factor with high-intensity interval training in stroke patients: A randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med*, 101385. doi:10.1016/j.rehab.2020.03.010
- Hvid, L. G., Harwood, D. L., Eskildsen, S. F., & Dalgas, U. (2021). A Critical Systematic Review of Current Evidence on the Effects of Physical Exercise on Whole/Regional Grey Matter Brain Volume in Populations at Risk of Neurodegeneration. *Sports Med*. doi:10.1007/s40279-021-01453-6
- Isung, J., Granqvist, M., Trepci, A., Huang, J., Schwieler, L., Kierkegaard, M., . . . Piehl, F. (2021). Differential effects on blood and cerebrospinal fluid immune protein markers and kynurenine pathway metabolites from aerobic physical exercise in healthy subjects. *Sci Rep*, 11(1), 1669. doi:10.1038/s41598-021-81306-4
- Jakimovski, D., Zivadnov, R., Ramanathan, M., Hagemeyer, J., Weinstock-Guttman, B., Tomic, D., . . . Benedict, R. H. (2019). Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Mult Scler*, 1352458519881428. doi:10.1177/1352458519881428
- Jensen, C. S., Portelius, E., Høgh, P., Wermuth, L., Blennow, K., Zetterberg, H., . . . Simonsen, A. H. (2017). Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*, 3(2), 284-290. doi:10.1016/j.trci.2017.03.007
- Jimenez-Maldonado, A., Renteria, I., Garcia-Suarez, P. C., Moncada-Jimenez, J., & Freire-Royes, L. F. (2018). The Impact of High-Intensity Interval Training on Brain Derived Neurotrophic Factor in Brain: A Mini-Review. *Front Neurosci*, 12, 839. doi:10.3389/fnins.2018.00839
- Johnen, A., Landmeyer, N. C., Burkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 83, 568-578. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.09.005
- Joisten, N., Kummerhoff, F., Koliymitra, C., Schenk, A., Walzik, D., Hardt, L., . . . Zimmer, P. (2020). Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exerc Immunol Rev*, 26, 24-42.

- Joisten, N., Proschinger, S., Rademacher, A., Schenk, A., Bloch, W., Warnke, C., . . . Zimmer, P. (2020a). High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation. *Mult Scler*, 1352458520951382. doi:10.1177/1352458520951382
- Joisten, N., Walzik, D., Metcalfe, A. J., Bloch, W., & Zimmer, P. (2020b). Physical Exercise as Kynurenine Pathway Modulator in Chronic Diseases: Implications for Immune and Energy Homeostasis. *Int J Tryptophan Res*, 13, 1178646920938688. doi:10.1177/1178646920938688
- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., . . . DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*, 24(13), 1665-1680. doi:10.1177/1352458518803785
- Kalron, A., & Zeilig, G. (2015). Efficacy of exercise intervention programs on cognition in people suffering from multiple sclerosis, stroke and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *NeuroRehabilitation*, 37(2), 273-289. doi:10.3233/nre-151260
- Kara, B., Küçük, F., Poyraz, E. C., Tomruk, M. S., & İdıman, E. (2017). Different types of exercise in Multiple Sclerosis: Aerobic exercise or Pilates, a single-blind clinical study. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 30(3), 565-573. doi:10.3233/bmr-150515
- Kierkegaard, M., Lundberg, I. E., Olsson, T., Johansson, S., Ygberg, S., Opava, C., . . . Piehl, F. (2016). High-intensity resistance training in multiple sclerosis - An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. *J Neurol Sci*, 362, 251-257. doi:10.1016/j.jns.2016.01.063
- Kjohede, T., Siemonsen, S., Wenzel, D., Stellmann, J. P., Ringgaard, S., Pedersen, B. G., . . . Dalgas, U. (2018). Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler*, 24(10), 1356-1365. doi:10.1177/1352458517722645
- Küçük, F., Kara, B., Poyraz, E. Ç., & İdıman, E. (2016). Improvements in cognition, quality of life, and physical performance with clinical Pilates in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Journal of physical therapy science*, 28(3), 761-768. doi:10.1589/jpts.28.761
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 24(3), 244-249. doi:10.1097/WCO.0b013e328346a43b
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., . . . Benedict, R. H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*, 18(6), 891-898. doi:10.1177/1352458511431076
- Langeskov-Christensen, M., Eskildsen, S., Stenager, E., Boye Jensen, H., Hvilsted Nielsen, H., Petersen, T., . . . Dalgas, U. (2018). Aerobic Capacity Is Not Associated with Most Cognitive Domains in Patients with Multiple Sclerosis-A Cross-Sectional Investigation. *J Clin Med*, 7(9). doi:10.3390/jcm7090272
- Langeskov-Christensen, M., Grondahl Hvid, L., Nygaard, M. K. E., Ringgaard, S., Jensen, H. B., Nielsen, H. H., . . . Dalgas, U. (2021). Efficacy of High-Intensity Aerobic Exercise on Brain MRI Measures in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 96(2), e203-e213. doi:10.1212/WNL.0000000000011241

- Langeskov-Christensen, M., Hvid, L. G., Jensen, H. B., Nielsen, H. H., Petersen, T., Stenager, E., . . . Dalgas, U. (2020). Efficacy of high-intensity aerobic exercise on cognitive performance in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler*, 1352458520973619. doi:10.1177/1352458520973619
- Leavitt, V. M., Cirnigliaro, C., Cohen, A., Farag, A., Brooks, M., Wecht, J. M., . . . Sumowski, J. F. (2014). Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*, 20(6), 695-697. doi:10.1080/13554794.2013.841951
- Liang, J. H., Xu, Y., Lin, L., Jia, R. X., Zhang, H. B., & Hang, L. (2018). Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(20), e10744. doi:10.1097/MD.00000000000010744
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P., . . . Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700. doi:10.1136/bmj.b2700
- Lim, C. K., Bilgin, A., Lovejoy, D. B., Tan, V., Bustamante, S., Taylor, B. V., . . . Guillemain, G. J. (2017). Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/srep41473
- Lin, S. J., Lam, J., Beveridge, S., Vavasour, I., Traboulsee, A., Li, D. K. B., . . . Kosaka, B. (2017). Cognitive Performance in Subjects With Multiple Sclerosis Is Robustly Influenced by Gender in Canonical-Correlation Analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 29(2), 119-127. doi:10.1176/appi.neuropsych.16040083
- Lovelace, M. D., Varney, B., Sundaram, G., Lennon, M. J., Lim, C. K., Jacobs, K., . . . Brew, B. J. (2017). Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), 373-388. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.03.024
- Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E. M., Schwab-Malek, S., & Weissert, R. (2016). Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 7, 46. doi:10.3389/fneur.2016.00046
- Macaron, G., & Ontaneda, D. (2019). Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, 7(3). doi:10.3390/biomedicines7030056
- Macias Islas, M. A., & Ciampi, E. (2019). Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicines*, 7(1). doi:10.3390/biomedicines7010022
- Montoya-Murillo, G., Ibarretxe-Bilbao, N., Pena, J., & Ojeda, N. (2020). Effects of Cognitive Rehabilitation on Cognition, Apathy, Quality of Life, and Subjective Complaints in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 28(5), 518-529. doi:10.1016/j.jagp.2019.10.011
- Motl, R. W., Sandroff, B. M., Kwakkel, G., Dalgas, U., Feinstein, A., Heesen, C., . . . Thompson, A. J. (2017). Exercise in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 16(10), 848-856. doi:10.1016/s1474-4422(17)30281-8
- Ng, A., Bunyan, S., Suh, J., Huenink, P., Gregory, T., Gambon, S., & Miller, D. (2020). Ballroom dance for persons with multiple sclerosis: a pilot feasibility study. *Disabil Rehabil*, 42(8), 1115-1121. doi:10.1080/09638288.2018.1516817

- Opitz, C. A., Litzenburger, U. M., Sahm, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., . . . Platten, M. (2011). An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, *478*(7368), 197-203. doi:10.1038/nature10491
- Orban, A., Garg, B., Sammi, M. K., Bourdette, D. N., Rooney, W. D., Kuehl, K., & Spain, R. I. (2019). Effect of High-Intensity Exercise on Multiple Sclerosis Function and Phosphorous Magnetic Resonance Spectroscopy Outcomes. *Med Sci Sports Exerc*, *51*(7), 1380-1386. doi:10.1249/MSS.0000000000001914
- Ozkul, C., Guclu-Gunduz, A., Eldemir, K., Apaydin, Y., Yazici, G., & Irkec, C. (2020). Combined exercise training improves cognitive functions in multiple sclerosis patients with cognitive impairment: A single-blinded randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*, *45*, 102419. doi:10.1016/j.msard.2020.102419
- Petersen, A. M., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985), *98*(4), 1154-1162. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004
- Pflugshaupt, T., Geisseler, O., Nyffeler, T., & Linnebank, M. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical Manifestation, Neuroimaging Correlates, and Treatment. *Semin Neurol*, *36*(2), 203-211. doi:10.1055/s-0036-1579696
- Platten, M., Nollen, E. A. A., Rohrig, U. F., Fallarino, F., & Opitz, C. A. (2019). Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, *18*(5), 379-401. doi:10.1038/s41573-019-0016-5
- Prakash, R. S., Snook, E. M., Motl, R. W., & Kramer, A. F. (2010). Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res*, *1341*, 41-51. doi:10.1016/j.brainres.2009.06.063
- Rademacher, A., & Bansi, J. (2020). Kognitive Funktion als Ziel der Bewegungstherapie bei Multiple Sklerose. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, *36*: 79–83.
- Rademacher, A., Joisten, N., Proschinger, S., Bloch, W., Gonzenbach, R., Kool, J., . . . Zimmer, P. (2021). Cognitive Impairment Impacts Exercise Effects on Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, *11*. doi:10.3389/fneur.2020.619500
- Rademacher, A., Joisten, N., Proschinger, S., Hebchen, J., Schlagheck, M. L., Bloch, W., . . . Zimmer, P. (2021a). Do baseline cognitive status, participant specific characteristics and EDSS impact changes of cognitive performance following aerobic exercise intervention in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*, *51*, 102905. doi:10.1016/j.msard.2021.102905
- Riemenschneider, M., Hvid, L. G., Stenager, E., & Dalgas, U. (2018). Is there an overlooked "window of opportunity" in MS exercise therapy? Perspectives for early MS rehabilitation. *Mult Scler*, *24*(7), 886-894. doi:10.1177/1352458518777377
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I.-K., . . . Filippi, M. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *14*(3), 302-317. doi:10.1016/s1474-4422(14)70250-9
- Rocca, M. A., Barkhof, F., De Luca, J., Frisén, J., Geurts, J. J. G., Hulst, H. E., . . . Yousry, T. A. (2018). The hippocampus in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *17*(10), 918-926. doi:10.1016/s1474-4422(18)30309-0
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., . . . Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis

- across disease subtypes. *Mult Scler*, 23(9), 1258-1267. doi:10.1177/1352458516674367
- Sandroff, B. M., Balto, J. M., Klaren, R. E., Sommer, S. K., DeLuca, J., & Motl, R. W. (2016). Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*, 22(5), 443-450. doi:10.1080/13554794.2016.1237658
- Sandroff, B. M., Bollaert, R. E., Pilutti, L. A., Peterson, M. L., Baynard, T., Fernhall, B., . . . Motl, R. W. (2017). Multimodal exercise training in multiple sclerosis: A randomized controlled trial in persons with substantial mobility disability. *Contemp Clin Trials*, 61, 39-47. doi:10.1016/j.cct.2017.07.016
- Sandroff, B. M., & DeLuca, J. (2019). Will behavioral treatments for cognitive impairment in multiple sclerosis become standards-of-care? *Int J Psychophysiol*. doi:10.1016/j.ijpsycho.2019.02.010
- Sandroff, B. M., Motl, R. W., Scudder, M. R., & DeLuca, J. (2016). Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev*, 26(3), 271-294. doi:10.1007/s11065-016-9324-2
- Sandroff, B. M., Wylie, G. R., Sutton, B. P., Johnson, C. L., DeLuca, J., & Motl, R. W. (2018). Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 4(1), 2055217318760641. doi:10.1177/2055217318760641
- Schlagheck, M. L., Wucherer, A., Rademacher, A., Joisten, N., Proschinger, S., Walzik, D., . . . Zimmer, P. (2021). VO₂peak response heterogeneity in persons with Multiple Sclerosis: To HIIT or not to HIIT? *International Journal of Sports Medicine*, [ahead of print].
- Siller, N., Kuhle, J., Muthuraman, M., Barro, C., Uphaus, T., Groppa, S., . . . Bittner, S. (2019). Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 25(5), 678-686. doi:10.1177/1352458518765666
- Smart, N. A., Waldron, M., Ismail, H., Giallauria, F., Vigorito, C., Cornelissen, V., & Dieberg, G. (2015). Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. *JBI Evidence Implementation*, 13(1). Retrieved from https://journals.lww.com/ijebh/Fulltext/2015/03000/Validation_of_a_new_tool_for_the_assessment_of.3.aspx
- Souza, P. S., Goncalves, E. D., Pedroso, G. S., Farias, H. R., Junqueira, S. C., Marcon, R., . . . Dutra, R. C. (2017). Physical Exercise Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Inhibiting Peripheral Immune Response and Blood-Brain Barrier Disruption. *Mol Neurobiol*, 54(6), 4723-4737. doi:10.1007/s12035-016-0014-0
- Steiner, J. L., Murphy, E. A., McClellan, J. L., Carmichael, M. D., & Davis, J. M. (2011). Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *J Appl Physiol* (1985), 111(4), 1066-1071. doi:10.1152/jappphysiol.00343.2011
- Stellmann, J. P., Maarouf, A., Schulz, K. H., Baquet, L., Pottgen, J., Patra, S., . . . Gold, S. M. (2020). Aerobic Exercise Induces Functional and Structural Reorganization of CNS Networks in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Front Hum Neurosci*, 14, 255. doi:10.3389/fnhum.2020.00255

- Stellmann, J. P., Wanke, N., Maarouf, A., Gellissen, S., Heesen, C., Audoin, B., . . . Poettgen, J. (2021). Cognitive performance shows domain specific associations with regional cortical thickness in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*, 30, 102606. doi:10.1016/j.nicl.2021.102606
- Sumowski, J. F., Benedict, R.,ENZINGER, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P., . . . Rao, S. (2018). Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*, 90(6), 278-288. doi:10.1212/WNL.0000000000004977
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., & Filippi, M. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 80(24), 2186-2193. doi:10.1212/WNL.0b013e318296e98b
- The Multiple Sclerosis International Federation, A. o. M. (2020). 3rd Edition Retrieved from <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
- Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622-1636. doi:10.1016/s0140-6736(18)30481-1
- Thruue, C., Riemenschneider, M., Hvid, L. G., Stenager, E., & Dalgas, U. (2020). Time matters: Early-phase multiple sclerosis is accompanied by considerable impairments across multiple domains. *Mult Scler*, 1352458520936231. doi:10.1177/1352458520936231
- Wens, I., Keytsman, C., Deckx, N., Cools, N., Dalgas, U., & Eijnde, B. O. (2016). Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol*, 23(6), 1028-1035. doi:10.1111/ene.12976
- Xie, Y., Li, Z., Wang, Y., Xue, X., Ma, W., Zhang, Y., & Wang, J. (2019). Effects of moderate- versus high- intensity swimming training on inflammatory and CD4(+) T cell subset profiles in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *J Neuroimmunol*, 328, 60-67. doi:10.1016/j.jneuroim.2018.12.005
- Xu, W., Wang, H. F., Wan, Y., Tan, C. C., Yu, J. T., & Tan, L. (2017). Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*, 7(10), e014706. doi:10.1136/bmjopen-2016-014706
- Zimmer, P., Bloch, W., Schenk, A., Oberste, M., Riedel, S., Kool, J., . . . Bansi, J. (2017). High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler*, 24(12), 1635-1644. doi:10.1177/1352458517728342
- Zimmer, P., Bloch, W., Schenk, A., Oberste, M., Riedel, S., Kool, J., . . . Bansi, J. (2018). High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler*, 24(12), 1635-1644. doi:10.1177/1352458517728342