

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie
und Unfallchirurgie

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Boris Holzapfel

**Vergleich von roboter-assistiertem Gangtraining gegenüber konventioneller
Physiotherapie bezüglich Gangstörungen bei Multipler Sklerose**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sai Masao Weiherich

aus

Lübbecke

2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. Eduard Kraft

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Frank Weber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Andreas Reinhard Johannes Lorenz

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen
Prüfung: 20.07.2023

Eidesstattliche Versicherung

Weierich, Sai Masao

(Name, Vorname)

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Vergleich von roboter-assistiertem Gangtraining gegenüber konventioneller Physiotherapie
bezüglich Gangstörungen bei Multipler Sklerose**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 30.01.2023

Sai Masao Weierich

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Pathogenese und Verlaufsformen der MS	7
1.3 Symptome der MS	10
1.4 Gangstörungen bei MS	11
1.5 Therapie von Gangstörungen bei MS	12
1.5.1 Physiotherapie.....	12
1.5.2 Laufbandtraining	13
1.5.3 Robot-Assisted Gait Training (RAGT).....	14
1.6 Studienlage zu RAGT.....	15
2 Fragestellung und Zielsetzung	21
3 Patienten und Methoden.....	22
3.1 Patientenrekrutierung	23
3.2 Einschlusskriterien	23
3.3 Ausschlusskriterien	23
3.4 Assessments	24
3.4.1 Baselineinformationen	24
3.4.2 Fragebögen.....	25
3.4.3 Aktive und passive Tests	25
3.5 Interventionsgruppen.....	27
3.5.1 RAGT-Gruppe.....	27
3.5.2 Physiotherapiegruppe	33
3.6 Statistische Methoden.....	34
4 Ergebnisse	36

4.1	Wirksamkeit einer RAGT-Therapie	40
4.2	Gruppenvergleich und Langzeiteffekte	44
5	Diskussion	50
5.1	Ergebnisse.....	50
5.2	Studiendesign, Ein-/ Ausschlusskriterien, Assessmentauswahl.....	53
6	Zusammenfassung	56
7	Literaturverzeichnis	59
8	Danksagung.....	67
9	Abkürzungsverzeichnis.....	68
10	Abbildungsverzeichnis	70
11	Tabellenverzeichnis.....	71

1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems, die bei Erstmanifestation vor allem junge Menschen betrifft und im Verlauf zu einer starken Behinderung des Gehvermögens führen kann (Söllner 2014). Die Mehrheit der MS-Patienten in Deutschland berichten über Mobilitätseinschränkungen innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung (van Asch 2011). Durch eine frühe und intensive Therapie kann der Verlauf deutlich beeinflusst und die Mobilität der Patienten möglichst lange erhalten werden (Chalmer et al. 2018; Latimer-Cheung et al. 2013).

Die bisherige Studienlage zu Gangstörungen bei MS deutet vor allem bei den schweren Verläufen auf gute Ergebnisse durch intensives Training hin (Edwards und Pilutti 2017b; Lo und Triche 2008).

Im Rahmen der Neurorehabilitation werden daher gangspezifische Übungen genutzt, die die Funktionen des Gehens verbessern bzw. die Bildung kompensatorischer Umgehungskreisläufe anregen (Berlit 2011).

Eine medikamentöse Therapie ist durch die geringe Anzahl zugelassener Präparate sowie ihrem jeweiligen Nebenwirkungsprofil limitiert (Söllner 2014). Umso wichtiger sind die regelmäßigen physikalisch-medizinischen Maßnahmen zum Erhalt und Verbessern der Gehfunktion. Die Physiotherapie gilt als wichtigste therapeutische Basismaßnahme und wird meist mehrmals wöchentlich im Rahmen eines ambulanten Praxisbesuchs oder in Rehaeinrichtungen durchgeführt. Jedoch nehmen besonders für Schwerbetroffene mit höherer Behinderung die Therapiemöglichkeiten ab, während die Komplikationen durch Immobilität und Muskelschwund zunehmen.

Das roboter-assistierte Gangtraining (RAGT) hat sich im Laufe der Jahre im rehabilitativen Bereich etabliert und bietet eine Behandlungsoption für schwer gehbehinderte Patienten.

1.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose betrifft ca. 250.000 Menschen in Deutschland (Hemmer B. et al 2021). Pro 100.000 Einwohner erkranken statistisch etwa 3,5-5 Menschen pro Jahr. Etwa 80% der Erstdiagnosen entsprechen einer sogenannten „schubförmigen“ oder rezidivierend-remittierenden Multiple Sklerose-Form (RRMS). Diese unterscheidet sich gravierend von der schubfreien, primär progredienten Multiple Sklerose (PPMS) bezüglich Verlauf und Therapie. Bezogen auf die RRMS sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Durchschnittlich erkranken die Betroffenen zwischen dem 20. - 40. Lebensjahr. In ca. 50% der unbehandelten Fälle geht die RRMS nach etwa 10 Jahren in eine schubarme, progredient verlaufende Form über, welche als „sekundär-progrediente Multiple Sklerose“ (SPMS) bezeichnet wird (Söllner 2014).

Bei der PPMS ist die Geschlechtsverteilung in etwa gleich, und das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 40. - 50. Lebensjahr (Söllner 2014).

Des Weiteren zeigt sich eine geografische Nord-Süd-Verteilung mit einer höheren Tendenz in äquatorferneren Ländern (Ebers 2008).

1.2 Pathogenese und Verlaufsformen der MS

Eine weitere wichtige Einteilung der Multiplen Sklerose ist die Gliederung in akute und chronisch-progrediente Verlaufsformen. Zu ersteren gehören das klinisch isolierte Syndrom (KIS) und die rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose (RRMS). Im Vordergrund dieser Erkrankungsformen stehen akute Entzündungsprozesse durch ein proinflammatorisches Übergewicht des Immunsystems, welches zum autoimmunen Abbau von Myelinbestandteilen und Störungen der Bluthirnschranke führt (Berlit 2011). Im Rahmen der Entzündungen entstehen häufig schubförmige Verschlechterungen der Symptome, welche unbehandelt innerhalb von 6-8 Wochen partiell oder komplett remittieren (Söllner 2014). Dies ist zum einen von der Größe der Läsionen und zum anderen von der Kompensationsleistung durch Remyelinisierungsprozesse und Funktionsübernahmen anderer Hirnbereiche abhängig (Berlit 2011). Besonders im jungen Alter ist eine relativ hohe Kompensation möglich. Jedoch zeigten Untersuchungen, dass sich z.B. die Länge der regenerierten Internodien (shadow plaques) von gesunden unterscheidet und nicht mehr die optimale Distanz der Ranvierschen Schnürringe

für die saltatorische Erregungsleitung aufweist. Zusätzlich nimmt die Myelinschichtdicke im Durchmesser ab (Patrikios et al. 2006), was insgesamt zu einer Reduktion der Nervenleitungsgeschwindigkeit führt.

Im Verlauf der Demyelinisierungsprozesse liegen Nervenfasern mit unterschiedlichen Leitungsqualitäten nebeneinander (gesunde schnellleitende Fasern neben teilregenerierten oder entmyelinisierten Fasern), wodurch es zu einer Desynchronisation der Informationsweiterleitung kommen kann (Berlit 2011). Für die reibungslose Funktion der Muskulatur ist jedoch eine synchronisierte Ansteuerung der Agonisten und Antagonisten Voraussetzung. Zudem sind Fasern, welche nicht mehr remyelinisiert werden können, empfänglich für überspringende Depolarisationen benachbarter Fasern und leiten diese in retro- als auch anterograder Richtung, was z.B. zu Schmerz- und Missempfindungen führen kann. Die Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit, Missempfindungen und desynchronisiertes Ansteuern der Muskulatur können letztendlich Ursachen von Gangstörungen bei der RRMS sein.

Im Laufe der Jahre nehmen bei vielen Betroffenen die Schubhäufigkeit und -stärke ab, bis ein schubfreies Stadium mit kontinuierlicher Symptomzunahme erreicht wird (Söllner 2014). Bei diesem Verlauf wird von einer sekundär-progredienten MS (SPMS) gesprochen.

Mit der Zeit bilden Astrozyten als Reaktion auf zerstörtes Nervengewebe zunehmend gliöses Narbengewebe als Ersatzmaterial für den Verlust neuronal-leitender Strukturen (Berlit 2011). Narbengewebe besitzt jedoch keine informationsleitenden Fähigkeiten, sodass das Gehirn Umgehungskreisläufe entwickeln muss. Diese müssen mit Hilfe von Training neu erlernt werden und benötigen aufgrund des längeren Leitungsweges mehr Zeit als die direkten Verbindungen. Zudem kommt es gelegentlich zu Sklerosierungen der Narben, was in Retraktionen im umliegenden Gewebe resultiert.

Die SPMS und PPMS können unter dem Begriff progrediente Multiple Sklerose (PMS) zusammengefasst werden und beschreiben die chronisch-progredienten Verlaufsformen.

Sie sind im Gegensatz zu den akuten Formen dadurch gekennzeichnet, dass die Entzündungszellen größtenteils fehlen, die Bluthirnschranken wieder intakt sind (Berlit 2011)

und der Anteil an sklerosierten Narben, zerstörten Oligodendrozyten und Axonen zugenommen hat (Chang et al. 2008).

Die PPMS betrifft nur etwa 5% der MS-Erkrankten und zeigen einen späteren Symptombeginn (Söllner 2014). Schübe sind bei dieser Form von Beginn an nicht vorhanden. Die Erkrankung und die Symptome schreiten wie bei der SPMS kontinuierlich fort.

Laut Mahad et al. (2015) und Faissner et al. (2019) ist die progrediente Neurodegeneration auf ein diffuses Zusammenspiel aus erhöhter „Mikrogliaaktivierung, chronischem oxidativen Stress [und] Akkumulation mitochondrialer Läsionen in Axone“ (Mahad et al. 2015) zurückzuführen. Es wird angenommen, dass ein chronisch-oxidativer Stress zur Zerstörung wichtiger Zellbestandteile führt (Zindler und Zipp 2010), da oxidierte Lipide in degenerierten Neuronen, Myelinscheiden und Gliazellen sowie oxidierte Desoxyribonukleinsäure (DNA) in Neuronen- und Glia nuclei nachgewiesen werden konnten. Als Ursprung der reaktiven Sauerstoffverbindungen werden zum einen die Mikroglia mit ihren NADPH-Oxidasen und Myeloperoxidasen vermutet, deren erhöhte Aktivität auffiel (Mahad et al. 2015). Zum anderen konnten vermehrt Mitochondrien mit geschädigter DNA nachgewiesen werden, welche essenziell für die Energiegewinnung sind und bei inadäquater Stoffwechsellage zur Produktion freier Sauerstoffradikaler und ineffizienter Energieversorgung führen.

Bekannterweise verschlechtern sich die Symptome bei den progredienten Multiple Sklerose - Formen kontinuierlich bis eine komplette Immobilisation des Betroffenen erreicht wird. Es wird angenommen, dass dies u.a. ein Resultat des neuronalen Verlusts in Kombination mit chronischen meningealen Entzündungen sowie progredienten Hirnatrophien sei. In radiologischen Untersuchungen des Gehirns konnten ausgeprägte globale Hirnatrophien nachgewiesen werden, die nicht mit einzelnen Plaquelokalisationen korrelierten. Es wurden zudem axonale Destruktionen und hohe Mikrogliaaktivitäten im radiologisch gesund erscheinenden Hirnparenchym gefunden, weshalb dies für die Ursache der globalen Atrophie angenommen wird (Mahad et al. 2015; Zindler und Zipp 2010).

Desweiteren beschreiben Mahad et al. eine meningeale Entzündung mit lymphfollikelartigen Aggregaten als Charakteristikum für die MS (Mahad et al. 2015). Bei der PMS waren diese in subpialen Hirnschichten zu lokalisieren, während bei akuten Prozessen eher die

leukokorticalen bis intrakorticalen Bereiche betroffen waren. Aufgrund der Nähe zu den Meningen sprechen Mahad et al. daher von einer Art meningealen Entzündung.

1.3 Symptome der MS

Durch die Komplexität der neuronalen Läsionen und ihrer Zusammenhänge mit diversen Funktionssystemen des Körpers, ergibt sich ein breites Spektrum an unvorhersehbaren, klinischen Ausprägungsformen. So können sich bei ähnlichen Voraussetzungen sehr individuelle Verläufe zeigen, die von einer einmalig auftretenden Symptomatik (KIS) bis hin zur relativ, rapide fortschreitenden Immobilisierung im Rahmen einer fortgeschrittenen PPMS, reichen. Um den Grad der Behinderung objektiv festhalten zu können, hat sich der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke etabliert (Kurtzke 2015). Der EDSS ist ein Zahlenwert, der sich aus den Defiziten verschiedener Funktionssysteme des Körpers errechnet, die durch die MS am häufigsten beeinflusst werden. Hierfür werden Funktionsstörungen des Kleinhirns, der Pyramidenbahnen, des Hirnstamms, des Sensoriums, Blasen- und Mastdarmstörungen sowie weitere Einschränkungen zerebraler Funktionen (Kurtzke 2015) überprüft. Die Summe der Einzelbereiche ergeben einen Wert zwischen 0 (keine Einschränkungen) -10 (Tod durch Multiple Sklerose), welcher den Grad der Einschränkung widerspiegelt und sich zudem für Verlaufskontrollen klinischer Interventionen eignet (Meyer-Moock et al. 2014; Paul et al. 2014). Auf die Frage, welche Verluste MS-Patienten am meisten im Sozialleben einschränken, gaben 70% der Befragten die Gangstörung als signifikanten Einschnitt an (van Asch 2011). Der EDSS bezieht sich speziell zwischen den Punkten 4-7 auf den Grad der Geheinschränkung. So ist ein Patient mit einem EDSS von 4 Punkten noch in der Lage mindestens 500m ohne Hilfen und Pausen laufen zu können, während ein Patient mit einem EDSS von 5 nur noch 200m ohne Hilfsmittel erreicht (Kurtzke 2015).

Ein ebenfalls sehr häufiges Symptom, welches die Gehfunktion indirekt beeinflusst, ist die Fatigue, die sich in Form einer imperativen Müdigkeit bzw. einer verstärkten motorischen Ermüdbarkeit zeigt. Im Rahmen der Fatigue treten Konzentrationsstörungen, Antriebslosigkeit und Muskelschwächen auf, welche die Aufgaben des alltäglichen Lebens erschweren. Die Ursachen sind noch nicht gänzlich geklärt, jedoch werden nach neuerem Kenntnisstand Autoantikörper gegen Beta-2 Adrenorezeptoren und M3-Acetylcholinrezeptoren diskutiert.

Diese beeinflussen u.a. die Vasodilatation von Gefäßen. Es wird daher angenommen, dass durch die Rezeptorblockade eine parenchymale Hypoxie induziert wird (Wirth und Scheibenbogen 2020).

1.4 Gangstörungen bei MS

Die Ursachen der Gangstörungen finden sich in erster Linie bei den Entmarkungsherden, welche sich sowohl an Prädilektionsstellen (Filippi et al. 2019) als auch in den motorischen Umschaltzentren und Leitungsbahnen manifestieren können.

Je nach Lokalisation und Ausprägung der Plaques zeigen sich dementsprechende klinische Symptome. E Wichtige sensomotorische Zentren sind z.B. im Bereich des Sulcus Centralis lokalisiert. Im postcentralen Areal findet ein Großteil der sensomotorischen Wahrnehmungsverarbeitung statt, was u.a. die Balance und Gangstabilität beeinflusst. Im Gyrus präcentralis befindet sich der Motorkortex, der Ursprung des pyramidalen Systems, welches über die Alpha-Motoneuronen die motorische Endplatte mittels Aktionspotentiale versorgt. Entmarkungsprozesse im 1. Motoneuron und entlang des Tractus Corticospinalis anterior und lateralis können zu spastischen Tonuserhöhungen führen (Berlit 2011).

Einen ebenfalls großen Einfluss auf den Muskeltonus haben Entzündungsherde im Bereich der extrapyramidalen Kerne (Basalganglien, Ncl. Ruber, Ncl. Vestibularis lateralis, etc.) und Leitungsbahnen. Das extrapyramidale System ist u.a. für die Bewegungskontrolle von Flexoren und Extensoren zuständig und unterstützt die Impulse des pyramidalen Systems. Störungen des Extrapyramidalsystems können zu Symptomen wie Früh- und Spätdyskinesien oder Parkinson ähnliche Erscheinungsbilder mit Gangstörungen führen.

Neben den Großhirnarealen findet ein essenzieller Teil der Bewegungskontrolle im Kleinhirn statt. Bei Kleinhirnläsionen im Bereich des Vestibulocerebellums oder Lobus Flocculonodularis ist beispielsweise bekannt, dass sie zu Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen von Bewegungsabläufen führen können. Das Spinocerebellum und der Vermis Cerebelli entsprechen anatomisch dem mittleren Bereich des Kleinhirns. Eine Schädigung in diesem Areal kann zu Muskeltonusstörungen führen, während laterale Läsionen z.B. im Bereich des Pontocerebellums oder in den Kleinhirnhemisphären Störungen in der Zielmotorik und der Feinabstimmung von Bewegungsabläufen verursachen (Trepel 2006). Neben Ausfällen im

motorischen System führen nicht selten Einschränkungen des Sensoriums zu Stürzen mit schweren Verläufen. Impulsverluste im Bereich der Sehnerven, des Innenohrs (Gleichgewichtssystem) oder der Propriozeptoren sind häufige Ursachen dafür, dass ein Patient die Orientierung im Raum verliert. Bei schweren MS-Verläufen mit multiplen aktiven Entzündungsherden kann der Verlust der räumlichen Wahrnehmung die motorischen Defizite deutlich verstärken.

1.5 Therapie von Gangstörungen bei MS

Entsprechend der Leitlinien (Hemmer B. et al 2021) baut die Therapie der MS auf zwei Säulen auf. Die erste Säule beschreibt die medikamentöse Behandlung akuter Schübe, Modulation des Krankheitsverlaufs und Symptombehandlung. Die zweite Säule besteht aus einem nicht medikamentösen symptombezogenen Ansatz, der sich im Rahmen eines multimodalen Konzeptes aus **Physiotherapie**, Ergotherapie, Logopädie, Pflege und Neuropsychologie zusammenfassen lässt. Die zweite Säule ist für die Therapie der Gangstörungen bei MS besonders wichtig (Söllner 2014).

1.5.1 Physiotherapie

Das Ziel der Physiotherapie ist es, die Alltagsfähigkeit des Patienten gemäß den Bestimmungen des International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), durch gezieltes Beüben alltagsrelevanter Funktionen (ADL) zu erhalten und zu verbessern. Die ICF wurde 2001 durch die WHO in Anlehnung an die International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH) erstellt, um ein länderübergreifendes, einheitliches Verständnis von Gesundheit, Krankheit und Behinderung aus der bio-psycho-sozialen Sicht zu erstellen. Speziell ausgebildete Physiotherapeuten, die sich zusätzlich zur 3-jährigen Berufsausbildung in Vojta-, Bobath- oder PNF-Therapie weitergebildet haben, üben hierzu mit dem Patienten an der individuellen motorischen Leistungsgrenze (Shaping) und versuchen, durch gezieltes Training die Anbahnung neuroplastischer Umgehungskreisläufe zu unterstützen. In Tierexperimenten konnte eine trainingsinduzierte, neuroplastische Adaption nachgewiesen werden (Gauthier et al. 2008), welche die Wichtigkeit früher und intensiver Beübung ADL-relevanter Funktionen unterstreicht (Hacke 2015). Studien an Patienten untermauern diese Ergebnisse. So konnte beispielsweise Paltamaa durch gezieltes Training eine Verbesserung der Balance bei noch gehfähigen MS Patienten (Paltamaa et al. 2012) nachweisen, und in nahezu

allen physiotherapeutischen Kontrollgruppen zeigte sich stets eine gruppeninterne, messbare Verbesserung der Gangparameter (Schwartz et al. 2012; Schwartz und Meiner 2015; Straudi et al. 2020).

Des Weiteren sind wichtige physiotherapeutische Ziele die Vermeidung immobilitätsbedingter Komplikationen, wie Kontrakturen, Thrombosen, Pneumonien oder Dekubiti sowie eine ausreichende Hilfsmittelversorgung.

1.5.1.1 Physiotherapie und symptomatische Pharmakotherapie

Im heutigen Behandlungsalltag werden beide Säulen ergänzend eingesetzt. Ein tägliches Beispiel ist die Behandlung von Spastiken. Spastiken werden mittels spasmolytischer Medikamente (Botoxspritzen, Baclofen oder inhalative Cannabispräparate) inhibiert, um die physiotherapeutische Effektivität bei der Kontrakturprophylaxe oder dem Gangtraining zu optimieren.

Fampridin ist ein ebenfalls häufig zur Physiotherapie eingesetztes Medikament, welches 2011 zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS zugelassen wurde (Henze et al. 2017). Es ist ein retardiertes 4-Aminopyridin und beeinflusst über eine Kaliumkanalblockade die Signalübertragung (Karow 2017) der Nerven. In placebokontrollierten Studien konnte eine Verbesserung der Ganggeschwindigkeit um 25% nachgewiesen werden (Goodman et al. 2010).

Die Überlegenheit einer Monotherapie mit Fampridin gegenüber Gangtraining konnte jedoch durch Studien nicht bewiesen werden (Plummer 2016), was die Wichtigkeit physiotherapeutischer Interventionen nochmals untermauert.

Im Verlauf der MS-Erkrankung nehmen die Ausprägungen der Symptome konstant zu. Die Ausschöpfung der medikamentösen Therapie ist durch ihr Nebenwirkungsprofil limitiert. Daher ist es wichtig, neue Behandlungsmethoden, die sich zur Therapie schwerer Verlaufsformen eignen, einzusetzen und deren Wirksamkeit zu untersuchen.

1.5.2 Laufbandtraining

Neben der Physiotherapie integrieren sich zunehmend technisch unterstützte Behandlungsmethoden in die Neurologie. Kleinere Studien und Review-Analysen zu

verschiedensten Behandlungskonzepten sprechen dabei für einen positiven Benefit für MS-Patienten (Edwards und Pilutti 2017a; Jørgensen et al. 2017).

Das Laufbandtraining ist eine der weitverbreitetsten Methoden, um die Gehfunktion zu beüben. Es bietet den Therapeuten die Möglichkeit, das Gehen unter möglichst physiologischen Bedingungen zu trainieren. Handläufe und angepasste Gangtempi ermöglichen dabei ein hohes Maß an Sicherheit und Kontrolle. Das Laufbandtraining setzt jedoch eine gewisse Grundstabilität und Kraft voraus.

Eine Erweiterung des Laufbandtrainings ist das Body Weight Supported Treadmill Training (BWSTT). Dabei handelt es sich um ein Aufhänge-Entlastungssystem, ähnlich eines Klettergurtes, in welches ein Patient gehangen wird. Dieses Aufhängesystem kann die Last des Körpergewichts komplett übernehmen und ermöglicht dadurch besonders schwachen Patienten mit ausgeprägter Einschränkung der Kraft und Mobilität, ohne Sturzgefahr die gangspezifischen Abläufe zu trainieren.

1.5.3 Robot-Assisted Gait Training (RAGT)

Ein wachsender Bereich in der Rehabilitation ist das roboter-assistierte Gangtraining. Man unterscheidet hierbei mobile und stationäre Geräte, die über elektromechanisch angetriebene Module dem Patienten eine erhöhte Mobilität ermöglichen. Unter den stationären Gangtrainern unterscheidet man zum einen die End-Effektor-Module wie z.B. G-EO von Reha Technology (Reha Technology) oder Lyra von THERA-Trainer (THERA-Trainer 2021)), die über sensomotorische Fußplatten das Gehen unterstützen. Zum anderen gibt es exoskelettbetriebene Gangtrainer, wie der Lokomat® von Hocoma (HOCOMA 2021), der über mechanisch angetriebene Beinmodule, die Funktion des Gehen unterstützen kann. Beide Varianten verwenden ein körperrgewichtsentlastendes Aufhängesystem wie beim BWSTT. Durch die zusätzlich motorisierte Unterstützung ermöglichen sie den Patienten, mit minimalster Eigenkraft, physiologische Bewegungsabläufe zu trainieren, z.B. zur Kontrakturprävention .

Im Rahmen dieser Studie wurde der Lokomat von Hocoma verwendet. Der Lokomat bietet die Optionen, die Eigenaktivität des Patienten beim Gehen zu unterstützen, zu verstärken oder die Bewegungen komplett zu initiieren. Mithilfe eines Kontrollsystems können die Funktionen individuell angepasst werden. Zudem besitzt das Exoskelett ein hochsensibles

Rückkopplungssystem, welches den Schutz des Patienten bei maximaler Mobilität gewährleistet. Bei einschließenden Spastiken oder untypischem Verhalten des Probanden (z.B. Ohnmacht) führt dies zu einem sofortigen Notfallstop. Gleichzeitig können die physiologischen Bewegungsabläufe des Ganges präzise simuliert werden. Der Lokomat hilft dem Patienten, an seiner oberen motorischen Bewegungs- und Belastungsgrenze zu arbeiten.

Unterstützend können die Fachkenntnisse über das „forced use“-Konzept aus der constraint-induced movement Therapy (CIMT) (Kwakkel et al. 2015) oder der Spiegeltherapie in die Lokomatbehandlung integriert werden (Hacke 2015). Hierzu werden Spiegel oder motivierende Computerprogramme mit spielerischen Inhalten genutzt.

Neben der oben beschriebenen pharmakologischen Therapie zur Spasmolyse wird ein „systematisch repetitives funktionell-motorisches Training“ (Hacke 2015) von Physiotherapeuten schon lange genutzt. Diesen Effekt bietet die RAGT-Therapie durch eine hohe Wiederholungszahl zyklischer Bewegungen bei maximaler Schonung des Therapeuten. Des Weiteren führt wiederholte Bewegung zur Verbesserung der viskoelastischen Komponenten von Muskeln, Kapsel-Band-Apparat und dem Bindegewebe. Vasodilatatorische Aspekte der peripheren Strukturen führen zu einer verbesserten oxidativen und nutritiven Versorgung des Parenchyms.

1.6 Studienlage zu RAGT

Vor etwa 20 Jahren begannen die ersten Studien das rehabilitative Potential von roboter-assistierten Therapien zu entdecken (Volpe et al. 2002).

Zu Beginn wurde die neue Therapieform überwiegend an Schlaganfallpatienten untersucht (Rocksmith und Reding 2002; Hesse 2004; Hesse et al. 2006). Mit der Zeit konnten positive Effekte wie z.B. die Steigerung des VO₂ durch roboter-assistiertes Kardio-Training (Chang et al. 2012) oder signifikante Verbesserungen der Gehdistanz und Beinkraft im Vergleich zu normalem Gangtraining bei Rückenmarksverletzungen nachgewiesen werden (Nam et al. 2017). Dadurch entstand zunehmend das Interesse, RAGT auch bei anderen neurologischen Krankheitsbildern zu untersuchen.

Bereits 2007 begannen Giesser et al. an 4 MS Patienten zu überprüfen, ob ein positiver Effekt durch RAGT auch bei Multiple Sklerose nachzuweisen war. Der EDSS der Studienteilnehmer

lag zwischen 7-7,5. Die Studie ging über mehrere Monate mit durchschnittlich 40 Therapieeinheiten. Die Ergebnisse zeigten „Verbesserungen der Muskelkraft, Spastik, Ausdauer, Balance, Ganggeschwindigkeit, und Lebensqualität,“ [...] sowie eine bessere Trainingstoleranz im Sinne verminderter Fatigue und weniger negativer Effekte durch das Training (Giesser et al. 2007). Eine Vergleichsgruppe fehlte in dieser Studie jedoch.

Die erste Vergleichsstudie von RAGT und konventionellem Gangtraining bei Multiple Sklerose Patienten folgte 2008 von Beer et al. an 35 Probanden mit einem EDSS zwischen 6,0-7,5. Das Therapiekonzept entsprach einem hochfrequenten Training mit 5 Therapien pro Woche über einen kurzen Zeitraum von insgesamt 3 Wochen. Das Training wurde durch ein gruppenidentische Rehaprogramme (Wasser-, Hippotherapie, etc.) begleitet. Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung in beiden Gruppen ohne Signifikanz ($p=0,22$) bezogen auf den primären Outcomeparameter (20m-Gehtest). Ähnliches zeigte sich im Gruppenvergleich der sekundären Outcomeparameter wie dem 6min-Gehtest und der Schrittlängenmessung. Signifikant verbesserte sich hingegen die Extensorenkraft der rechten Seite ($p=0,04$) im Gruppenvergleich. Bei Betrachtung der prä- und postinterventionellen Werte innerhalb derselben Gruppe verzeichnete die RAGT-Gruppe gleich mehrere signifikante Verbesserungen. Der 20m-Gehtest ($p=0,003$) sowie der 6min-Gehtest ($p=0,006$) verbesserten sich deutlich. Im Vergleich hierzu zeigte die Physiotherapiegruppe nur eine Signifikanz beim 20m-Gehtest ($p=0,026$), jedoch nicht beim 6min-Gehtest ($p=0,211$). Die Extensorenkraft der rechten ($p=0,006$) und linken ($p=0,004$) Seite erhöhten sich in der RAGT-Gruppe deutlich. Bei der Physiotherapiegruppe war hingegen keine signifikante Steigerung der rechten ($p=0,522$) und linken ($0,589$) Seite zu messen. Die Therapieerfolge entsprachen nach 6 Monaten jedoch wieder den Ausgangswerten (Beer et al. 2008).

Auf Basis dieser Studie folgten 2012 zwei weitere Studien mit unterschiedlichen EDSS-Bereichen. Vaney et al. schlossen in die Studie mobile Patienten mit einem EDSS ab 3,0 (-6,5) mit ein, während bei Schwartz et al. geheimeschränkte Patienten ab einem EDSS von 5,0 (-7,0) aufgenommen wurden.

Vaney et al. starteten mit insgesamt 67 Teilnehmern, welche sich auf zwei Interventionsgruppen verteilten. Jede erhielten für insgesamt 3 Wochen je 3x pro Woche eine RAGT-Therapie. Nach 9 Therapieeinheiten kamen Vaney et al. zu dem Ergebnis, dass

eine RAGT-Therapie keinen besseren Nutzen brachte und die Physiotherapiegruppe sogar überlegen war, wenn Patienten in der Lage waren, den 10m-Gehtest in unter 16 Sekunden laufen zu können (Vaney et al. 2012).

Schwartz et al. beschrieben ebenfalls keine gruppenübergreifende Signifikanz, jedoch verzeichneten beide Gruppen eine deutliche Verbesserung der Parameter gemessen am Ausgangswert. Nach 6 Monaten war, ähnlich wie bei der Studie von Beer et al., der Ausgangswert wieder erreicht.

Insgesamt ließen sich sieben Studien in den letzten 12 Jahren mit einer Gesamtteilnehmerstärke von 332 Studienteilnehmern (siehe Tab. 1) erfassen. In einer Review Studie von (Schwartz und Meiner 2015) und den Meta-Analysen von (Xie et al. 2017; Sattelmayer et al. 2019) wurden die Ergebnisse zusammengetragen und analysiert.

	Studienleiter	Jahr	EDSS	n	Trainingsfrequenz
1	Beer	2008	6.0-7.5	35(29)	5x/Wo für 3 Wo
2	Vaney	2012	3.0-6.5	67(49)	3x/Wo für 3Wo
3	SchwartzMult	2012	5.0-7.0	32(28)	(2-)3x/Wo für 4 Wo
4	StraudiNeuro	2013	4.5-6.5	18(16)	2x/Wo für 6 Wo
5	Straudi	2016	6-7	58(52)	2x/Wo für 6 Wo
6	Pompa	2017	6-7,5	50(43)	3x/Wo für 4Wo
7	Straudi	2020	6.0-7,0	72(66)	3x/Wo für 4 Wo
Durchschnitt			5,1-7,0	332(283)	
Review-Studie und Meta- Analysen					
8	Schwartz	2015	N nach dropout	167	Review-Studie 6 Studien
9	Xiao Xie	2017	N nach dropout	205	Meta-Analyse 7 Studien

10	Sattelmayer	2019	N vor dropout	309(269)	Meta-Analyse 9 Studien
----	-------------	------	---------------	----------	------------------------

Tab. 1 Übersicht über bisherige Studien bei MS

n = Teilnehmerzahl der Studie ohne dropout; (*n*) = Teilnehmerzahl der Studie nach dropout

Schwartz et al. untersuchten 2015 insgesamt 167 Teilnehmer aus sechs Studien (Lo und Triche 2008; Beer et al. 2008; Schwartz et al. 2012; Vaney et al. 2012; Gandolfi et al. 2014; Straudi et al. 2013) für eine Review-Studie und kamen zu dem Ergebnis, dass beide Gruppen positive Fortschritte in den Messparametern wie Ganggeschwindigkeit, Gehstrecke, etc. erreichten, jedoch keine der beiden Gruppen signifikant überlegen war. Vier dieser Studien verglichen RAGT-Therapie mit Physiotherapie. Zwei Studien waren für den Vergleich mit unserem Studiendesign nicht geeignet, da eine Studie RAGT mit sensorischem Integrationstraining (Gandolfi et al. 2014) verglich und eine weitere Studie RAGT mit BWSTT (Lo und Triche 2008).

2017 folgte eine Metaanalyse mit insgesamt 205 Teilnehmern aus sieben Studien von Xiao et al. In der Zusammenfassung empfahlen sie die RAGT als geeignete Ergänzung zur bisherigen Therapie. Fünf analysierte Studien (Lo und Triche 2008; Beer et al. 2008; Schwartz et al. 2012; Gandolfi et al. 2014; Straudi et al. 2013) entsprachen denen von Schwartz et al. Die Analyse von Xiao et al. schloss zwei weitere Studien (Straudi et al. 2016; Gijbels et al. 2012) mit insgesamt 107 Teilnehmern mit ein. Die Studie von Gijbels et al. entsprach nicht dem Design, welches mit dem aus dieser Arbeit verglichen werden konnte, da das Ziel der multizentrischen Studie die Erforschung von Kernparametern für MS Patienten war. Die Studie von Staudi et al. (Straudi et al. 2016) wurde hingegen auch in dieser Literaturrecherche berücksichtigt. Sie beinhaltet eine Probandenzahl von n=58 Teilnehmern und verglich die RAGT-Therapie mit konventionellem Gangtraining. Es werden Verbesserungen im Bereich Gangausdauer (6min-Gehtest $p < 0,01$) und Balance (Berg-Balance-Scale $p < 0,01$) (Short-Form 36) beschrieben.

Eine Metaanalyse von 2019 mit 309 Probanden (269) konnte hingegen keinen signifikanten Unterschied feststellen. Weder in der Kurz- (8-/10m-Gehtest) noch in der Langstrecke (6min-Gehtest) ergaben sich auffällige Unterschiede. Der durchschnittliche EDSS lag zwischen 5,0-6,62 (Sattelmayer et al. 2019). Insgesamt wurden neun Studien eingeschlossen (Beer et al. 2008; Lo und Triche 2008; Giesser B et al. 2011; Wier et al. 2011; Vaney et al. 2012; Schwartz et al. 2012; Straudi et al. 2016; Pompa et al. 2017; Straudi et al. 2013). Von den neun Studien entsprachen drei einem anderen Studiendesign, welche nicht dem Studiendesign der

vorliegenden Arbeit entsprach (Lo und Triche 2008; Giesser B et al. 2011; Wirth und Scheibenbogen 2020; Wier et al. 2011).

Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Effekte des RAGT's konnte bisher nur in Einzelfällen nachgewiesen werden. In der Studien von 2008 wiesen Beer et al. 2008 signifikante Verbesserungen beim 6-min-Gehtest nach. Schwartz et al. konnten 2012 keine Signifikanz feststellen, da beide Gruppen deutlich besser wurden. Straudi et al. wiesen 2013 eine Gruppenverbesserung der Gangausdauer und Ganggeschwindigkeit bei 18 Teilnehmern (EDSS 4,5-6,5) nach. Im weiteren Verlauf wiesen Straudi et al. 2016 in einer Studie mit 52 Teilnehmern einen signifikanten Effekt in der Gangausdauer (6min-Gehtest) und Balance (Berg-Balance Scale) nach, welcher sich in der Studie von 2020 mit 72 Teilnehmern jedoch nicht mehr messen ließ, da sich beide Gruppen signifikant verbesserten ($p < 0,001$). Der EDSS lag in beiden letzten Studien zwischen 6-7. Die Patienten wurden 2x/Woche über 6 Wochen (2016) und 3x/Woche über 4 Wochen (2020) behandelt (Straudi et al. 2016; Sofia Straudi et al.).

Die verschiedenen Studien benutzten teils uneinheitliche Assessments für die Messungen, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Vaney et al. benutzte beispielsweise den „Würzburger Erschöpfungsinventar“ (Vaney et al. 2012) oder Beer et al. einen 20m Gehtest (Beer et al. 2008), welche in keiner weiteren Studie verwendet wurden. Einige Autoren wählten individuelle Variationen von standardisierten Assessments. Z.B. wählte Pompa einen 2 min-Gehtest (Pompa et al. 2017) für die Messung der Gangausdauer, während andere wiederum einen 3 min-Gehtest nutzten (Vaney et al. 2012). Standardisiert wäre zur Messung der Gangausdauer der 6 min-Gehtest (Paul et al. 2014), wie er beispielsweise bei Straudi und Beer verwendet wurde (Sofia Straudi et al.; Beer et al. 2008). Die Behandlungsdauer variierte zwischen 3-6 Wochen je nach Studie. Um eine optimale Vergleichbarkeit zu schaffen, orientierten wir uns an den empfohlenen Assessments, welche bei einem „international consensus meeting“ (Paul et al. 2014) für die Erstellung von MS-Studien erarbeitet wurden. Die 12 internationalen MS-Spezialisten suchten aus über 100 Kategorien des ICF diejenigen, die am ehesten durch Training beeinflussbar waren und klassifizierten diese in 7 Unterkategorien. Sie empfahlen den Timed up and go Test (TUG) und 6-min Gehtest für die Untersuchung des Ganges, den Fatigue Severity Score (FSS) und Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) für die Untersuchung der Fatigue, den (Multiple Sclerose Impact Scale mit 29 Items)

MSIS-29 und den Multiple Sclerosis Quality of Life Scale mit 54 Items (MSQOL-54) für die Messung der Lebensqualität sowie die Waist Hip Ratio (WHR) und Body Mass Index (BMI) zur Messung des Gesundheitsrisikos bezogen auf den Körperfettanteil.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Mit dieser Arbeit sollen primär die Fragen geklärt werden, ob eine 2- monatige RAGT-Therapie eine MS-bedingte Gangstörung in Bezug auf die primären Outcome Kriterien (Mobilität, Gehgeschwindigkeit und Lebensqualität) messbar beeinflussen kann und ob möglicherweise gemessene Effekte im Vergleich zur physiotherapeutischen Kontrollgruppe signifikant sind?

Des Weiteren gilt es zu untersuchen, ob gemessene Effekte über einen längeren Zeitraum (über 3 und 6 Monate) anhalten und die RAGT-Therapie Auswirkungen auf die sekundären Outcome Kriterien (Funktion der oberen Extremität und kognitive Fähigkeiten) hat.

3. Patienten und Methoden

Bei dieser Pilotstudie handelte es sich um eine randomisierte, einfach kontrollierte, prospektive Interventionsstudie. Sie wurde von der Ethikkommission LMU München (Nummer: 17-153) genehmigt und im German Clinical Trials Register (Nummer: DRKS00012324) registriert.

Für die Rekrutierung wurden in Kooperation mit mehreren Institutionen Teilnehmer für diese Studie gesucht. Bei Interesse und ausreichender kognitiver Entscheidungsfähigkeit wurde über die Institutionen der Kontakt mit dem Studienleiter hergestellt. Durch ihn wurden die Teilnehmer gescreent. Hierzu erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme und Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien. Zum ersten Meeting erfolgte die Besprechung und Signierung der Einwilligungserklärung mit anschließender Erhebung der Baselineinformationen über den Aufnahmefragebogen (T0). Ferner wurden die Fragebögen MSIS, FSS und MFIS ausgehändigt und besprochen. Nach Aufnahme in den Teilnehmerpool wurde ein Randomisierungsprogramm, welches bereits von Straudi et al. in der Studie von 2016 (Sofia Straudi et al. 2016) verwendet wurde (Randomisierungsprogramm 2020), genutzt. Hiermit wurden die Teilnehmer zufällig auf die beiden Gruppen verteilt. War ein Teilnehmer einmal einer Gruppe zugeordnet, konnte er diese nicht mehr wechseln.

Anschließend wurde den Patienten die Gruppenzuordnung mitgeteilt und eine Terminvereinbarung durchgeführt. Zum ersten Trainingstermin wurden die Fragebögen wieder eingesammelt.

Im Universitätsklinikum Großhadern erfolgten anschließend bis zu 16 Therapien in jeder Gruppe sowie die Assesmenterhebung vor (T0) und nach den Therapieeinheiten (T1) und im Verlauf 3 Monate (T2) und 6 Monate (T3) nach der letzten Therapie. Die Wahl von 16 Therapien ergab sich aufgrund eines Review-Studie von Schwartz et al. (Schwartz und Meiner 2015), in dem angenommen wurde, dass bei längerer Studiendauer mit eindeutigeren Ergebnissen zu rechnen wäre. Da die Studien, die Schwartz et al. berücksichtigt hatte, Behandlungszeiträume zwischen 3-6 Wochen beinhalteten, wurde der Trainingszeitraum dieser Studie auf 8 Wochen terminiert (Schwartz und Meiner 2015). Das Trainingsprogramm bestand aus 2 Therapien pro Woche á 1 Stunde, davon mindestens 30 min aktiv. Es mussten

mindestens 70% der Trainingseinheiten (11 Termine) abgeschlossen werden, damit die Ergebnisse in die Auswertung aufgenommen wurden.

Die Teilnahmebereitschaft der Patienten lag bei 90%. 2 Patienten mussten aufgrund von zusätzlichen Erkrankungen aus der Wertung genommen werden.

3.1 Patientenrekrutierung

Das Screening während der Rekrutierungsphase belief sich auf ein Jahr, in dem ca. 20 Teilnehmer aufgenommen werden sollten. Es wurden Patienten aus dem Institut für klinische Neuroimmunologie, der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation im LMU-Klinikum in Großhadern sowie der Marianne-Strauss-Klinik in Starnberg rekrutiert. Zusätzliche Unterstützung bei der Rekrutierung gab es von Seiten der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Das Screening in den oben genannten Institutionen verlief durch Abklärung der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

3.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine nachgewiesene primär oder sekundär progrediente MS-Erkrankung ohne Schubnachweis innerhalb der letzten 3 Monate, die erreichte Volljährigkeit, ein EDSS zwischen 5,5-7,5 sowie das Nichterfüllen der vordefinierten Ausschlusskriterien.

3.3 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien orientierten sich an den Vorgaben des Herstellers „Hocoma“.

Dazu gehörten:

- Orthese nicht an Körper (untere Extremität) anpassbar; Körpergröße <160cm und >200cm
- Körpergewicht >135 kg
- Ausgeprägte fixierte Kontrakturen
- ausgeprägte ossäre Instabilität
- Kreislaufinstabilität
- Kardiale Kontraindikationen
- Unkooperatives oder (auto-)aggressives Verhalten bei Durchgangssyndrom
- Patienten mit Dauerinfusionen
- Patienten mit apparativer Ventilation
- Patienten mit stark dysproportioniertem Wachstum der Beine und / oder der Wirbelsäule

- Ausgeprägte Gefäßerkrankungen der unteren Extremitäten
- Hüft-, Knie- Fußgelenksarthrosen
- instabile bzw. nicht belastungsstabile Frakturen
- starke Osteoporose (mit pathologischen Frakturen)
- Hautprobleme im Bereich der Sicherungsmanschetten

Zusätzlich wurden die Patienten geprüft auf:

- Fehlende Einwilligungsfähigkeit (deutliche kognitive Defizite)
- Zusätzliche Ursache für Gangstörung (neurologisch, orthopädisch)
- Unkontrollierte schwere kardiovaskuläre Erkrankungen
- Änderungen der Therapie in den letzten 4 Wochen

3.4 Assessments

Am ersten Termin war die Erhebung des Istwertes zum Zeitpunkt (T0) erfolgt. Die Testreihe bestand aus den gangspezifischen Messparametern TUG zur Messung der Mobilität und Gangsicherheit und dem 8m- sowie 10m-Gehtest zur Messung der Gehgeschwindigkeit. Zusätzlich wurden der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) für die Messung der kognitiven Leistung, der 9-Hole-Peg-Test, zur Messung möglicher Effekte des Gangtrainings auf die Funktion der oberen Extremität sowie die Waist-Hip-Ratio und der BMI erhoben. Die Fragebögen MFIS, FSS und MSIS wurden ebenfalls zum ersten Termin eingesammelt.

Die Assessments TUG, MSIS und FSS wurden von einem Expertengremium des „International Consensus Meeting“ im Jahr 2014 als Kernparameter zur Durchführung von MS-Studien empfohlen. (Paul et al. 2014)

Zudem wurde darauf geachtet, dass die Assessments von anderen Studien verwendet wurden, sodass eine bessere Vergleichbarkeit möglich war (Xie et al. 2017).

3.4.1 Baselineinformationen

Zur Erhebung der Baselineinformationen wurde ein Aufnahmefragebogen mit folgenden Informationen ausgefüllt: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, EDSS und MS Form.

3.4.2 Fragebögen

Das Expertengremium empfahl zudem den Fragebogen MSIS- 29 zur „Beurteilung der Lebensqualität“ sowie den MFIS und den FSS zur Messung der „Kraft und Antrieb (Energy and drive)“ (Paul et al. 2014).

Der Multiple Sclerose Impact Scale (**MSIS**)-29 besteht aus 29 Items, 20 zu physikalischen und neun zu psychischen Komponenten, welche das Ausmaß der Einschränkung für den betroffenen Teilnehmer erfassen (Hobart et al. 2001; Paul Schönberg 2012). Je mehr Punkte angegeben werden, umso schwerer sind die Teilnehmer eingeschränkt.

Da die Fatigue bis zu 90% aller MS- Erkrankten betrifft und den Alltag sowie die Produktivität maßgeblich beeinflusst (Sommer 2007), wurden hierzu zwei Fragebögen ausgeteilt.

Der Fatigue Severity Score (**FSS**) ist ein neun Items beinhaltender Fragebogen zur Fatigue, welche mit jeweils 1-7 Punkten bewertet wird. Der gemittelte Wert über vier spricht für eine Fatigue. Je höher die Punktzahl ist, desto mehr spricht die Symptomatik für eine Fatigue.

Im Modified Fatigue Impact Scale (**MFIS**) wird die Auswirkung der Fatigue auf physische, psychische und kognitive Bereiche in 21 Fragen abgefragt. Je höher die Punktzahl ist, desto beeinträchtigender wird die Fatigue empfunden (Paul G. Ritvo).

3.4.3 Aktive und passive Tests

Tests der unteren Extremität

Der TUG ist ein Test zur Einschätzung der Mobilität und Sturzgefahr eines Probanden. Der Proband muss hierzu auf einem Stuhl angelehnt sitzen und die Hände auf einer Armlehne ablegen. Anschließend wird der Proband aufgefordert, auf Zeit bis zu einer 3m entfernten Markierung vorzulaufen, sich zu drehen und wieder zum Stuhl zurückzugehen. Es darf das Hilfsmittel, welches im Alltag genutzt wird, verwendet werden. Die Zeit wird gestoppt, sobald der Proband wieder seine Ausgangsposition eingenommen hat.

Beurteilung: Benötigt ein Proband unter 9 Sekunden, ist von keiner Mobilitäts-einschränkung auszugehen. Zwischen 10-19 Sekunden besteht eine leichte Mobilitätseinschränkung. Zwischen 20-29 Sekunden spricht man von einer abklärungsbedürftigen, mittelgradigen

Mobilitätseinschränkung, und bei über 30 Sekunden wird von einer ausgeprägten Mobilitätseinschränkung mit deutlich erhöhtem Sturzrisiko ausgegangen.

Die Gehgeschwindigkeit wird im 10m Gehtest sowie im Rahmen des MSFC im 8m Gehtest (25 Foot= 7,6m=> 8m) gemessen. Hierbei wird die Zeit auf 8m oder 10m mit der jeweilig genutzten Alltagsgehilfe gemessen.

Der Multiple Sclerosis Functional Composite Index (MSFC) ist eine Testreihe, welche aus 3 Komponenten besteht. Neben dem oben beschriebenen 8m Gehtest zur Messung der Gehgeschwindigkeit erfasst der MSFC auch die Funktionalität der oberen Extremität (9-Hole Peg-Test) sowie die kognitive Ebene (PASAT). Durch den 9-Hole-Peg-Test (NHPT) wird in der Studie überprüft, ob ein Training der unteren Extremität eine positive Auswirkung auf das neuromuskuläre Zusammenspiel der oberen Extremität hat.

Für diese Studie wurde auf die Ermittlung der Z-Transformation verzichtet. Die Bewertung der Rohdaten war bei besserer Vergleichbarkeit ausreichend. Der Cutt-Off-Point für eine signifikante Verbesserung liegt hier bei 20% zum Ausgangswert (Hoogervorst et al. 2004).

Test der oberen Extremität

Der 9-HPT besteht aus einem Lochbrett mit 9 Löchern und 9 kleinen Stäbchen, welche neben den Löchern in einer Kuhle liegen. Die Aufgabe des Patienten ist es, die Stäbchen so schnell wie möglich einzeln aufzuheben und in die Löcher zu stecken. Nachdem alle 9 Löcher bestückt sind, muss der Teilnehmer alle Stäbchen wieder nacheinander in die Kuhle zurücklegen. Es darf nie mehr wie ein Stäbchen in die Hand genommen werden. Je kürzer die benötigte Zeit ist, desto besser fällt der Test aus (Hoogervorst et al. 2004).

Kognitive Tests

Der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) ist ein Test für die Konzentration und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Hierbei werden dem Patienten im 3 Sekunden Abstand insgesamt 60 Zahlen vorgelesen. Die Aufgabe des Patienten besteht darin, immer die zwei zuletzt gehörten Zahlen zu addieren und die jeweilige Summe laut zu sagen. Je mehr richtige Zahlen genannt werden, desto besser fällt der Test aus.

Der Symbol digital modality Test (SDMT) eignet sich als Ergänzung zum PASAT gut, um die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis zu überprüfen. Hierbei werden dem Patienten 9 verschiedene Symbole vorgelegt. Jedes Symbol entspricht einer Zahl von 1-9. Im darauffolgenden Abschnitt sind diese Symbole in willkürlicher Reihenfolge aufgelistet. Darunter befinden sich leere Kästchen. Die Aufgabe bestand darin, die vorher gesehenen Zahlen-Symbol-Kombinationen so schnell wie möglich in den Kästchen zu ergänzen. Dafür hat ein Proband 90 Sekunden Zeit.

Weitere Assessments

Ein weiterer von den Experten empfohlener Test ist die Waist-Hip-Ratio. Sie ist ein Hilfsparameter zur Einschätzung von kardiovaskulären Risiken. Es wird davon ausgegangen, dass eine Bauchfettansammlung (viszerale Fettansammlung) mit einem größeren kardiovaskulären Risiko behaftet sei als die Hüftfettansammlung (subkutane Fettansammlung), da erstere eine höhere metabolische Freisetzungsrates besitzt. Das heißt Bauchfett wird schneller ins Blut abgegeben und fördert daher Arteriosklerose, Diabetes Mellitus und daraus resultierende Erkrankungen wie Schlaganfall und Herzinfarkt als Hüftfett. Je höher der Ratio-Wert desto größer ist der Bauchfettanteil. Daher liegt die kritische Obergrenze bei Männern bei einem Wert >1 und bei Frauen $> 0,85$. Hierzu werden die Maße der Taille (obere Grenze der Cristae Ilicae) und der Hüfte (Höhe Trochander Major) gemessen.

Ergänzend zur WHR wurde der Body Mass Index (BMI) errechnet. Der BMI setzt die Körpergröße in Relation zum Gewicht. Formel: $\text{Gewicht in Kg} / (\text{Größe in cm})^2$. Daraus ergibt sich eine grobe Einteilungsmöglichkeit in Unter- bis Übergewichtigkeit.

Einteilung:

Untergewicht: $< 18,5$, Normwertig: $18,5-24,9$, Übergewicht: >25 , Adipositas: >30

3.5 Interventionsgruppen

3.5.1 RAGT-Gruppe

Im Vorfeld wurde für jeden Patienten der RAGT-Gruppe eine Neuaufnahme im Lokocontrollsystem (siehe Abb. 1, roter Pfeil) durchgeführt.

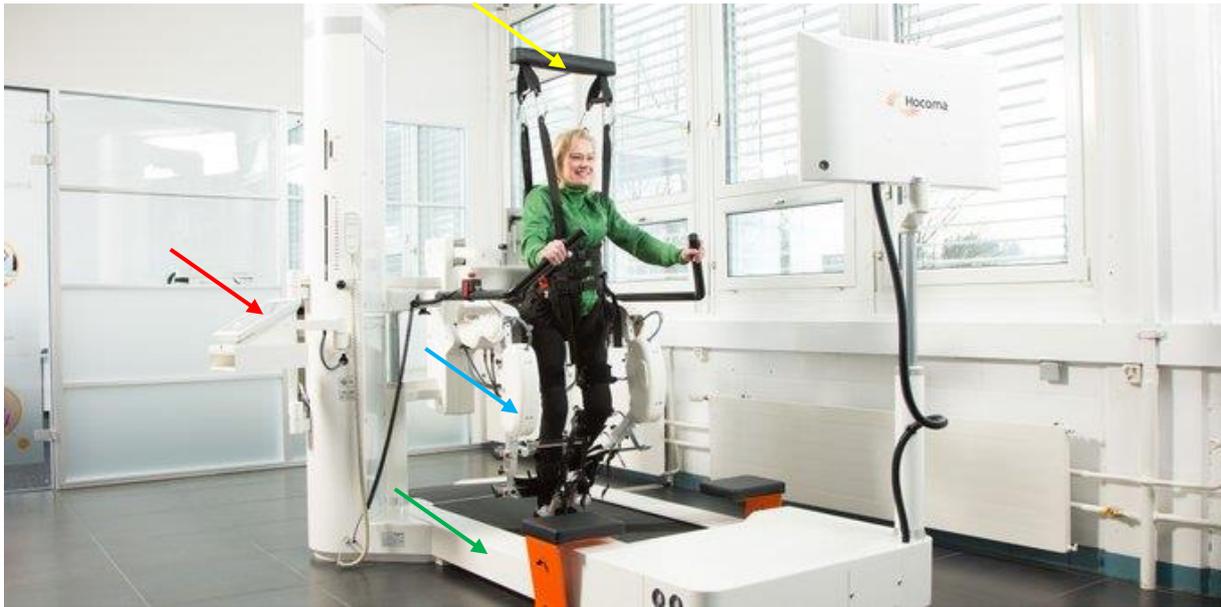


Abb. 1 Der Lokomat

Quelle: (HOCOMA 2021)

Der Lokomat ist ein elektrisch angetriebenes Exoskelett, welches mithilfe eines Aufhängesystems an den Patienten angebracht wird. Er besteht aus dem Körpergewichtsentlastungssystem (Levi = gelber Pfeil), einem Laufband (für diese Studie von Woodway = grüner Pfeil) und den Exoskelettkomponenten (blauer Pfeil), die über ein Computersystem (Lokocontrol = roter Pfeil) gesteuert werden.

Für die passenden Einstellungen wurden die Ober- und Unterschenkellänge, Körpergröße und Gewicht gemessen. Die Manschettengröße konnte im Sitzen oder im Stehen angebracht werden (siehe Abb. 2 + Abb. 3).



Abb. 2 Gurtungssysteme und Polsterungen

Ein guter Sitz im Aufhängesystem und eine ausreichende Polsterung der Manschetten war wichtig, um Hautabschürfungen und Verletzungen zu vermeiden.



Abb. 3 Manschetten

Die Beinmanschetten gab es in 8 verschiedenen Größen.

Mobile Patienten konnten auf die Laufbandfläche (siehe Abb. 1, grüner Pfeil) gehen. Rollstuhlpflichtige oder stark immobile Patienten wurden über ein Rampensystem auf das Laufband gefahren (siehe Abb. 4).



Abb. 4 Auffahrrampe

Das Exoskelett war durch eine Schwenkvorrichtung nach hinten wegklappbar, sodass stark immobile Patienten über die hinten angebrachte Auffahrrampe leichter auf das Laufband kamen.

Danach wurde der Patient mit dem Levi-Körpergewichtsentlastungssystem verbunden (siehe Abb. 1, gelber Pfeil). Das Levi-Körpergewichtsentlastungssystem funktionierte wie bei dem Body weight supported treadmill training (BWSTT). Dazu wurde dem Patienten ein Bauchgurt angepasst, der mit Leistenschlaufen verbunden war, sodass ein Abrutschen nach unten verhindert wurde. Mithilfe des Aufhängesystems wurde der Patient angehoben, und es erfolgte die Anpassung der Lokomatbeine (siehe Abb. 1, blauer Pfeil).

Die Lokomatbeine wurden durch jeweils 3 Beinmanschetten und einem Becken- und Hüftpolster (siehe Abb. 5 und 6, grüner Pfeile) an den Probanden moduliert. Durch die abgemessenen Ober- und Unterschenkellängen errechnete das Lokocontrollsystem die Einstellung für diese Körperpartien. Die Manschetten lagen dabei eine Handbreit oberhalb der Kniescheibe am Oberschenkel, eine Handbreit unterhalb der Kniescheibe am Unterschenkel und eine Handbreit oberhalb der Malleoli Lateralis. Die Beckenpolster entsprachen der Höhe des Hüftgelenks, die Anbringungshöhe lag etwa 1 cm oberhalb des Trochanter Majors.



Abb. 5 Exoskelett ohne Patient



Abb. 6 Exoskelett mit Patient

An den Füßen wurde der Patient je nach Stabilität und Eigenaktivität mit festen oder federgeführten Fußschlaufen unterstützt (siehe Abb. 6, roter Pfeil).



Abb. 7 Patient hängend

Abb. 8 Schrittstellung (seitlich)

Abb. 9 Schrittstellung (vorne)

Zum Schluss wurden die sagittale und frontale Achse der Beine eingestellt. Die sagittale Achse wurde über verstellbare Bügel seitlich an den Beinen angepasst und beeinflusste über die Flexions-/ Extensionsstellung der Hüft- und Kniegelenke die Schrittlänge. Durch die Einstellung der frontalen Achse wurden über die Ab-/Adduktionskomponente die Spurbreite beeinflusst (siehe Abb. 7, orangener Pfeile). Die Rotationsachse war über Klettverschlüsse verstellbar, die sich seitlich an den Fußfedern befanden. Die Maße wurden im Lokocontrollsystem eingegeben und für den Patienten gespeichert.

Anschließend wurde über das Lokocontrollsystem das Laufband und die Beinaktivität gestartet. Der Patient schwebte zu diesem Zeitpunkt noch über dem Laufband im Aufhängesystem (siehe Abb. 7-9) und wurde langsam über die Fernsteuerung runtergelassen. Durch die Gegengewichtseinstellung konnte der Patient je nach Konstitution und Kraft entlastet werden.

Im Verlauf musste die Feinjustierung der Einstellungen am Lokomat erfolgen, um ein bestmögliches physiologisches Gangbild zu erreichen. Dies geschah dann über das **Lokocontrollsystem**. Es konnten unter anderem Gangtempo, Patientenkoeffizient, Winkelgrad der Hüft- und Kniepartien sowie Führungskraft eingestellt werden.

Gangtempo

Das Gangtempo wurde während des Trainings langsam gesteigert und war zwischen 0 und 3km/h einstellbar. Schnelle Gangtempi korrelierten mit größeren Hüft- und Kniebewegungswinkeln.

Patientenkoeffizient

Wichtig für ein flüssiges Gangbild war der Patientenkoeffizient. Der Patientenkoeffizient entsprach grob der Unterschenkellänge und war gleichzeitig der Synchronisationsparameter zwischen Laufband- und Lokomatgeschwindigkeit. Über ihn konnte ein Schleifen der Beine oder ein Hängenbleiben verhindert werden.

Winkelgrad

Die Winkelgrade waren für jedes Gelenk individuell einstellbar. So konnten beispielsweise die Hüftflexion und –extension wie auch die Knieflexion und - extension symmetrisch und asymmetrisch zueinander verstellt werden. Dies unterstützte die optimale Lauffähigkeit des Patienten. Hohe Winkelgrade ermöglichten dem Patienten zudem ein hohes Maß an Eigenbewegung.

Führungskraft

Die Führungskraft war ein Parameter, der die Toleranzgrenze des Lokomats verstellte. Je niedriger die Führungskraft, desto mehr konnte der Patient von der Bewegungsachse abweichen, die der Lokomat vorgab. Je aktiver der Patient war, desto weniger Führungskraft benötigte er. Es wurde mit 100% begonnen.

Während des Trainings wurden alle Parameter und auch die Gewichtsentlastung an den tagesabhängigen Zustand des Patienten angepasst.

Zusatzprogramme

Für Patienten, die den allgemeinen Umgang mit dem Lokomat erlernt hatten, gab es weitere Programme, um die Compliance und Motivation zu erhöhen. Dazu gehörte z.B. das Augmented Feedback Programm. Hierbei handelte es sich um ein visuell-kontrolliertes System, welches an einen Fernseher angeschlossen war. Die Aufgabe des Patienten bestand

beispielsweise darin, einen Avatar nur mit Hilfe seiner Schrittlänge und Beinaktivität zu steuern. Objekte mussten eingesammelt werden und ergaben zum Schluss einen vergleichbaren Punktwert.

Vergleichsparameter

Das Lokocontrollsystem besaß ein eingebautes Speicherprogramm, das alle Werte aufnahm. So konnte neben den oben genannten Parametern z.B. auch die gelaufene Gehstrecke der Therapien verglichen werden.

Notfallstops

Im Falle einer unvorhergesehenen Komplikation, z.B. Ohnmächtigkeit des Patienten, gab es mehrere Notfallstops. Zum einen stoppte der Lokomat selbstständig, sobald sich der Patient auffällig verhielt. Dies wurde über einem eingebauten Potentiometer gesteuert, der die Abweichgröße der Patientenbewegung gemessen hatte und mit einem vorgegebenen Abweichtoleranzbereich (Führungskraft) verglich. Zum anderen gab es Notfallstopmöglichkeiten über den sogenannten „Telestop“, einer Fernbedienung mit 2 Stopfunktionen sowie zwei weitere Stoptasten links und rechts am Haltebarren für den Patienten. Zu guter Letzt gab es noch eine Stopfunktion über das Lokocontrollsystem.

3.5.2 Physiotherapiegruppe

Die Physiotherapie ist eine effektive Basismaßnahme zur Rehabilitation von MS-Patienten (Campbell et al. 2016) sowie zur Prophylaxe von Komplikationen wie Pneumonien, Kontrakturen, Thrombosen und immobilitätsbedingter Dekubitus.

Die physiotherapeutische Intervention bestand aus einer PNF orientierten Basis, die als Ziele die Kräftigung, Gleichgewichtsverbesserung und Optimierung des neuromuskulären Zusammenspiels hatte.

Jede Therapieeinheit wurde mit aktivierenden Übungen für die Rumpf- und Beinmuskulatur begonnen. Mehrere Serien mit Wiederholungszahlen im Ausdauerbereich (mind. 20 Wiederholungen) wurden, insofern der Patient dies umsetzen konnte, bei den einzelnen Übungen durchgeführt. Zudem bestand jede Therapieeinheit aus einem Sitz- und

Standübungsprogramm, in welchem die gangspezifischen Muskeln in der höchstmöglichen Widerstandsstufe trainiert wurden. Im Anschluss folgte das Lauftraining am Barren.

PNF steht für Propriozeptive Neuromuskuläre Faszilitation. „Propriozeptiv“ bezieht sich auf die sensorische Rückmeldung, wie ein Körper im Raum steht, „neuromuskulär“ beschreibt das Zusammenspiel aus Rezeptoren, Nervensystem und Muskulatur, und „Faszilitation“ bezieht sich auf die Erleichterung von (Alltags-) Bewegungen. PNF ist ein Behandlungskonzept, welches 1940 entwickelt wurde und sich zunehmend in der Physiotherapie integriert hatte. Es wurde ursprünglich zur Therapie für MS- und Poliomyelitis- Patienten verwendet. Mittlerweile hat sich PNF zu einem vielseitig einsetzbaren Konzept weiterentwickelt.

PNF basiert auf einem holistischen Gedankenmodell, bei dem der Patient als Gesamtes gesehen werden soll. Dies zeigt sich z.B. in den Grundprinzipien der PNF, die nicht nur die Funktions- und Bewegungsebene, sondern auch die Motivations- und Eigenverantwortungsebene integriert. Es berücksichtigt zudem die ICF Kriterien von 2001.

Es hat einen aktivierenden Effekt auf motorische Zentren im Gehirn, welcher in den Studien von (Costa et al. 2017; Lial et al. 2017) nachgewiesen werden konnten. Ferner konnten positive Effekte bei Low Back Pain durch (Kim und Lee 2017) und Verbesserungen der eingeschränkten Range of Motion (ROM) durch (Olędzka und Jaczewska-Bogacka 2017) gezeigt werden.

3.6 Statistische Methoden

Es wurden Standard-Analysemethoden für eine kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie verwendet. Ein Signifikanzniveau (p) wurde statistisch signifikant mit einem Wert von $p < 0,05$ für alle Maßnahmen festgelegt. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wird das Alpha-Fehler-Niveau auf 5% gesetzt, $\alpha=0,05$.

Darüber hinaus wurde aufgrund des Pilotstudiendesigns ein Trendwert in Richtung einer Verbesserung/Signifikanz bei gruppeninternen Analysen festgelegt, wenn p größer als 0,05, aber kleiner als 0,1 in der statistischen Analyse war.

Wir planen, die primären und sekundären Ergebnisse im Falle einer Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) ihrer Werte mit parametrischen Standardmethoden (t-Tests) zu berechnen. Im Falle von nicht-normalverteilten Daten wurden nicht-parametrische

statistische Tests angezeigt, um die Vergleichbarkeit der Interventions- und Kontrollgruppe an allen Beurteilungspunkten zu untersuchen (Unterschiede zwischen den Gruppen: Mann-Whitney U-Test).

Für Vergleiche zwischen mehreren Testversuchen (mehr als zwei Zufallsstichproben) in jeder der Interventionsgruppen wurde der Test nach Wilcoxon durchgeführt, der entwickelt wurde, um statistische Unterschiede in den assoziierten (variablen) Behandlungen zwischen den einzelnen (gruppeninternen) Behandlungen zu erkennen.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte, dass die meisten Variablen nicht zu einer Normalverteilung führten. Die Daten von insgesamt 18 Teilnehmern (zwei Studienabbrecher), die die Behandlungsperiode abgeschlossen hatten, wurden in die abschließende Analyse einbezogen.

Diese Fallzahl und das Design der Pilotstudie ließen keine statistischen Tests zur Normalverteilung der Werte erkennen. Es wurden somit direkt nicht-parametrische Tests verwendet, die keine Normalverteilung der Variablen erfordern.

Aus diesem Grund wurde anstelle des t-Tests der Mann-Whitney-U-Test zur Unterscheidung zwischen zwei Gruppen an der Grundlinie T0, T1, T2, T3 verwendet.

Die T1-, T2-, T3-Beurteilungen wurden für jede Studiengruppe (T1-T2, T1-T3) separat paarweise verglichen, um Follow-Up-Ergebnisse zu ermitteln (Wilcoxon-Test).

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics 25 durchgeführt.

Fehlende Datensätze wurden aus der Bewertung herausgenommen. Die Anzahl der berechneten Teilnehmer wurde unter „*n=“ vermerkt.

4. Ergebnisse

Von insgesamt 24 Patienten im Screening erfüllten 20 Probanden die Aufnahmekriterien (siehe Abb. 10). Nach der Randomisierung und Testung zum Zeitpunkt T0 (n=20) wurde im Verlauf ein Patient aufgrund einer Hospitalisierung durch eine andere Erkrankung aus der Wertung genommen. Ein weiterer Patient schied aufgrund eines Verkehrsunfalls mit frischen Frakturen aus der Behandlungsserie aus. Somit beendeten 18 Patienten die Studie (T1) bei einer Mindestteilnahme von 70% (11 Einheiten). Zu den postinterventionellen Kontrollen nach 3 (T2) und 6 Monaten (T3) blieb die Anzahl der Teilnehmer konstant (n=18). Ein Patient aus der Physiotherapiegruppe war aufgrund zunehmender Gangunsicherheit nicht mehr in der Lage die Gangtests durchzuführen und wurde aus der Wertung der Gangparameter entfernt.

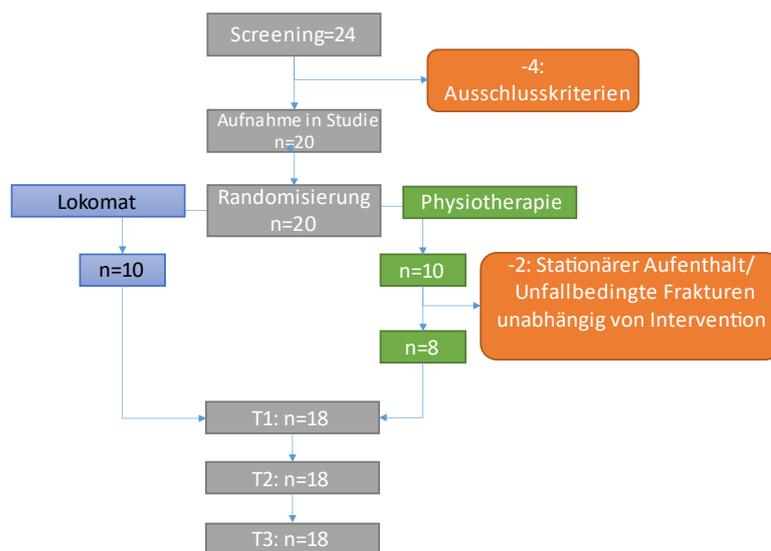


Abb. 10 Flowchart

Von den 18 verbleibenden Teilnehmern waren 9 Frauen und 9 Männer, welche sich auf die Physiotherapiegruppe (8, davon 4 weiblich und 4 männlich) und RAGT-Gruppe (10, davon 5 weiblich und 5 männlich) verteilten. Der Altersdurchschnitt beider Gruppen lag bei 50 Jahren. 1 Teilnehmer wies eine primär-progrediente Form und 17 Teilnehmer eine sekundär-progrediente Form der MS auf. Der Durchschnitt des EDSS lag bei der Physiotherapiegruppe bei 6,75 und bei der RAGT-Gruppe bei 6,25 (siehe Tab. 2).

	Gesamt	Physiotherapiegruppe	RAGT-Gruppe	p-Wert
Geschlecht	18	8	10	
weiblich	9	4	5	
männlich	9	4	5	
Alter (Jahre)	50,56 (33;68)	50,38 (42; 61)	50,7 (33;68)	0,945
weiblich	50,89 (39; 68)			
männlich	50,22 (33; 61)			
MS Form				
PPMS	1	0	1	
SPMS	17	8	9	
EDSS Skala	6, 471 (5,5; 7,5)	6,75 (6; 7,5)	6,25 (5,5; 7)	0,054
weiblich	6,44 (5,5; 7,7)			0,888
männlich	6, 5 (6; 7,5)			

Tab. 2 Übersicht: Demografische und klinische Charakterisierung der Studienteilnehmer bei Baseline

Assessment	Tx	Gesamte Gruppe	Physiotherapiegruppe (Min., Max.)	RAGT-Gruppe (Min., Max.)	p-Wert
BMI		N=18	N=8	N=10	t-Test
	T0	24,15 (17, 35)	24,25 (17; 33)	24,1 (17; 35)	, 981
	T1	24,33 (17; 37)	24,25 (17; 33)	24,4 (17; 37)	, 938
	T2	24,61 (17; 37)	24,75 (17; 35)	24,5 (17; 37)	, 933
	T3 (17)	24,56 (17; 37)	25 (17; 33) *	24,3 (17; 37)	, 804
			*N= 7		
TUG (s)		N=16	N=7	N=9	MW U ²
	T0 (16)	42,05 (15,63; 95)	39,21 (15,63; 95,00)	44,27 (16,70; 79,27)	, 427
	T1	32,48(10,36; 10,80)	34,25(10,36; 110,80)	31,11 (11,50; 65,27)	, 491
	T2 (15)	35,36 (13,09; 124,91)	36,97(13,26; 24,91)*	34,29 (13,09; 58,03)	, 724
	T3 (14)	35,41 (12,32; 112,34)	35,61 (12,32; 112,34)*	34,79 (15,76; 68,33) **	, 519
			* N= 6	** N=8	
DS ¹ 8mGT (s)		N=17	N=7	N=10	MW U ²
	T0	47 (7,45; 155)	40,35 (7,45; 116,16)	51,63 (11,86; 155)	, 380
	T1	30,44 (7,19; 130,53)	24,57 (7,19; 89,03)	34,63 (8,75; 131,53)	, 205
	T2 (16)	30,5 (8,46; 113,71)	23,05 (8,46; 79,26)*	34,97 (10,34; 113,71)	, 233
	T3 (16)	47,31 (7,37; 213,41)	52,67 (7,37; 213,41)	44,22 (11,69; 133,43)**	, 874
			*N=6	**N= 9	

10mGT (s)		N=17	N=7	N=10	MW U ²
	T0	50,25 (9,15; 192)	33,82 (9,15; 91)	61,78 (13,76; 192)	, 283
	T1	37,58 (8,99; 143,64)	30,00 (8,99; 98,99)	42,89 (10,78; 143,64)	, 283
	T2 (16)	40,38 (10,45; 155,61)	32,97 (10,45; 118,10)*	44,82 (13,36; 155,61)	, 329
	T3 (16)	62,14 (8,98; 246)	66,6 (8,98; 246)	58,68 (15,13; 166,81)**	, 874
			*N=6	**N=9	
SDMT (Pkt³)		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	37,27 (7; 80)	35,37 (7; 60)	38,8 (21; 80)	, 929
	T1	37,55 (5; 76)	33,87 (5; 52)	40,7 (23; 76)	, 790
	T2	38,72 (3; 75)	36,37 (3; 56)	40,6 (24; 75)	, 929
	T3 (17)	43,70 (18; 83)	42,57 (18; 62)*	44,5 (26; 83)	, 884
			*N=7		
PASAT Pkt³		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	43,35 (24; 60)	41,37 (19; 56)	42,60 (26; 60)	, 894
	T1	45,47 (26; 58)	44,00 (11; 58)	43,20 (26; 57)	, 965
	T2	47,59 (47; 59)	45,75 (20; 60)	46,30 (27; 60)	, 720
	T3	47,76 (17; 59)	48,28 (17; 58)	47,40 (25; 59)	, 768
FSS		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	47,28 (10; 72)	49,87 (10; 72)	45,2 (24; 62)	, 373
	T1	46,94 (22; 64)	49,50 (25; 64)	44,9 (22; 63)	, 398
	T2	43,67 (19; 63)	43,75 (19; 63)	43,6 (24; 63)	1
	T3	46,06 (11; 66)	45,00 (11; 63)*	46,7 (18; 66)	, 744
			* N=6		
MSIS-29 (MV⁴)		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	91,53 (15; 156)	92,17 (15; 156)	91,02 (45; 136)	0,859
	T1	86,95 (16; 149)	85,85 (16; 149)	87,84 (33; 136)	0,859
	T2	86,31 (12; 158)	77,56 (12; 146)	93,31 (47; 158)	0,424
	T3 (16)	87,36 (18; 171)	64,42 (18; 155)*	101,13 (38; 171)	0,159
			* N=6		
MSIS-29 physical items (20)		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	54,80 (10; 90)	56,41 (10; 90)	53,53 (26; 84)	0,594
	T1	53,62 (16; 85)	57,38 (16; 85)	50,63 (16; 84)	0,422
	T2	53,91 (10; 88)	52,22 (10; 85)	55,26 (27; 89)	0,79
	T3 (16)	54,55 (10; 99)	43,13 (10; 88)*	61,41 (25; 99)	0,193
			*N=6		

MSIS-29 psychol ogical items (9)		N=18	N=8	N=10	MW U ²
	T0	36,72 (5,5; 66,6)	35,76 (5,5; 66,6)	37,5 (8; 66)	0,894
	T1	33,33 (0; 64)	28,5 (0; 64)	37,22 (8; 64)	0,348
	T2	32,40 (2,8; 70)	25,35 (2,8; 61)	38,06 (8; 70)	0,228
	T3 (16)	32,81 (3; 78)	21,30 (3; 67)*	39,72 (8; 78)	0,171
			*N=16		
MFIS		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	38,89 (8; 72)	47,38 (8; 72)	32,9 (13; 55)	, 119
	T1	38,22 (5; 69)	41,88 (5; 69)	35,3 (5; 56)	, 350
	T2	39,06 (4; 72)	38,38 (4; 72)	39,6 (15; 69)	, 859
	T3 (16)	41,13 (10; 73)	40,17 (10; 67)*	41,7 (17; 73)	, 871
			*N=6		
NHPT DH⁴ (s)		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	34,45 (18,60; 74)	34,45 (18,60; 54,90)	34,46 (20,63; 74)	, 859
	T1	32,71 (18,17; 64,25)	31,24 (18,17; 52,09)	33,89 (20,21; 64,25)	, 424
	T2	32,97 (18,28; 66,53)	33,86 (18,28; 59,58)	32,26 (22,51; 66,53)	, 790
	T3 (17)	38,26 (17,79; 194,90)	29,61 (17,79; 64,25)*	44,32 (19,37; 194,90)	, 143
			*N=7		
NHPT DH⁴- DS¹(s)		N=18	N=8	N=10	MW U²
	T0	40,1 (19,22:98,87)	36,72 (19,22; 54,38)	42,46 (20,6:98,9)	, 859
	T1	37,54 (18,75:80,13)	33,53 (18,75; 57,28)	40,35 (18,75:80,13)	, 477
	T2	37,83 (18,90:82,07)	38,56 (18,90; 82,07)	37,32 (21,00:76,70)	, 722
	T3(17)	43,63 (17,46:168,19)	33,11 (18,10; 65,61)*	51 (17,46:168)	, 172
			* N=7		

Tab. 3 Gesamtübersicht der erhobenen Daten

¹DS= Durchschnitt; ² MWU=Mann-Whitney-U-Test; ³ Pkt = Punkte; ⁴DH=Dominante Hand; *N = Teilnehmer; T0 = Vor Behandlungsbeginn; T1 = direkt nach Behandlungsende; T2 = 3 Monate Behandlungsende; T3 = 6 Monate nach Behandlungsende, MV= Meanvalue, TUG= timed-up-and-go, 10mGT= 10m Gehtest, 8mGT= 8m Gehtest, MSIS-29-phys= Multiple Sclerosis Impact Scale physischer Teil, MSIS-29-psych= Multiple Sclerosis Impact Scale psychischer Teil, MFIS= Modified Fatigue Impact Scale, FSS= Fatigue Severity Scale, BMI= Body Mass Index, SDMT = Symbol Digit Modalities Test, PASAT= Paced Auditory Serial Addition Test, NHPT= Nine Hole Peg Test

4.1 Wirksamkeit einer RAGT-Therapie

Nach Absolvierung einer regelmäßigen RAGT-Therapie über 2 Monate zeigte sich tendenziell eine gruppeninterne Verbesserung der primären Outcome Kriterien (Mobilität, Gehgeschwindigkeit und Lebensqualität).

Mobilität

Die Mobilität und Sturzgefahr, welche durch den **Timed-up-and-Go- Test** (TUG) erfasst wurde, reduzierte sich in der RAGT-Gruppe um -13,16 Sekunden von T0 zu T1 (**p=0,07**) (siehe Tab. 4). Der beste Teilnehmer der RAGT-Gruppe erreichte im TUG zum Zeitpunkt T0 16,7 Sekunden. Der langsamste Patient beendete den TUG (T0) mit 79,27 Sekunden. Insgesamt waren 3 von 10 Teilnehmer in der Lage den TUG-Aufnahmetest (T0) in unter 30 Sekunden zu absolvieren. Ein Patient konnte den Test aufgrund gravierender Sturzgefahr nicht durchführen.

Nach der RAGT-Therapie (T1) absolvierten 5 von 10 Teilnehmer den Test in unter 30 Sekunden. Der beste Teilnehmer lag bei 11,5 Sekunden. Der langsamste Teilnehmer benötigte nach den Interventionen (T1) 65,27 Sekunden.

Gehgeschwindigkeit

Die Gehgeschwindigkeit wurde anhand des 8m- und 10m-Gehtests überprüft. Im 8m-Gehtest war zwischen T0 und T1 bei einem Konfidenzintervall von $p=0,05$ eine tendenzielle Besserung innerhalb der RAGT-Gruppe zu erkennen ($p= 0,07$). Es zeigte sich eine Reduktion der benötigten Zeit von T0 zu T1 um durchschnittlich -17 Sekunden, was einer Zunahme der Gehgeschwindigkeit um 32,9% entspricht. Damit wurde der Cut-off-Point von 20% überschritten, und die Ergebnisse als signifikante Verbesserung deklariert (Hoogervorst et al. 2004). Der beste Teilnehmer startete den 8m Gehtest mit 11,86 Sekunden (T0) und verbesserte sich bis zum Zeitpunkt T1 auf 8,75 Sekunden. Der langsamste Teilnehmer benötigte 155 Sekunden (T0) und erreichte nach der RAGT-Therapie 130,53 Sekunden (siehe Tab. 3).

Im 10m Gehtest zeigten sich ähnliche Ergebnisse (siehe Tab. 4). Die Verbesserung von T0 zu T1 war mit -18,89 Sekunden innerhalb der RAGT-Gruppe signifikant ($p=0,04$). Es zeigte sich eine gruppeninterne Verbesserung um 30,58%. Der schnellste Teilnehmer im 10m Gehtest beendete den Test mit 13,76 Sekunden bei T0 und 10,78 Sekunden bei T1. Der langsamste Teilnehmer benötigte 192 Sekunden bei T0 und verbesserte sich um 48,36 Sekunden zu T1 auf 143,64 Sekunden (siehe Tab. 3).

Bei nicht-normalverteilten, verbundenen Werten wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Aufgrund kleiner Probandenzahlen wurden die Ergebnisse nur als Tendenzen gewertet.

Lebensqualität

Die Lebensqualität, welche durch den **MSIS-29** gemessen wurde, zeigte im physischen (20 Items) sowie psychischen Teil (9 Items) nur eine geringfügige Besserung von 1,9% (1,6 Punkten; T0= 83,8; T1= 82,2) ohne signifikante Werte ($p=0,48$) in der RAGT-Gruppe (siehe Tab. 4). Da die Fatigue die Lebensqualität massiv mitbeeinflusst, wurde der FSS und MFIS zur Beurteilung der Lebensqualität mitverwendet. Der FSS- Fragebogen zeigte nach Intervention jedoch keinen nennenswerten Rückgang der Fatigue in beiden Gruppen. Im MFIS zeigte sich in der RAGT-Gruppe sogar eine konstante Verschlechterung.

Assessments RAGT-Gruppe		Teilnehmer (n)	Absolute Differenz (MV)	p- Wert
TUG (s)	T0-T1	9	-13,16 (s)	0,07
	T0-T2	9	-9,98 (s)	0,02*
	T0-T3	8	-9,48 (s)	0,01*
10mGT(s)	T0-1	10	-18,89 (s)	0,04*
	T0-2	10	-16,96 (s)	0,02*
	T0-3	9	-3,1 (s)	0,37
8mGT (s)	T0-1	10	-17 (s)	0,07
	T0-2	10	-16,66 (s)	0,09
	T0-3	9	-7,41 (s)	0,44
MSIS-29-PHYS	T0-1	10	-2,90	0,37
	T0-2	10	1,73	0,92
	T0-3	10	7,88	0,09
MSIS-29-PSYCH	T0-1	10	-0,28	0,58
	T0-2	10	0,56	0,95
	T0-3	10	2,22	0,84
FSS	T0-1	10	-0,30	0,77
	T0-2	10	-1,60	0,81
	T0-3	10	1,5	0,55
BMI	T0-1	10	0,30	0,18
	T0-2	10	0.40	0,10
	T0-3	10	0.20	0,58

Tab. 4 Übersicht- Gruppeninterne Auswertung- RAGT

MV= Meanvalue, TUG= timed-up-and-go, 10mGT= 10m Gehtest, 8mGT= 8m Gehtest, MSIS-29-phys= Multiple Sclerose Impact Scale physischer Teil, MSIS-29-psych= Multiple Sclerose Impact Scale psychischer Teil, FSS= Fatigue Severity Scale, BMI= Body Mass Index

Assessment Physiotherapiegruppe		Teilnehmer (n)	Absolute Differenz (MV)	p- Wert
TUG (s)	T0-T1	7	-4,96(s)	0,271
	T0-T2	7	-7,52 (s)	0,398
	T0-T3	6	-3,6 (s)	0,917
10mWT (s)	T0-1	7	-3,82 (s)	0,31
	T0-2	7	-0,85 (s)	0,735
	T0-3	7	32,78 (s)	0,237
8mWT (s)	T0-1	7	-15,78 (s)	0,063
	T0-2	6	-17,3 (s)	0,345
	T0-3	7	12,32 (s)	0,735
FSS	T0-1	8	1,37	0,672
	T0-2	8	-4,38	0,173
	T0-3	6	-3,13	0,893
MSIS-29-PHYS	T0-1	8	0,97	0,944
	T0-2	8	-5,16	0,176
	T0-3	6	-9,09	0,498
MSIS-29-PSYCH	T0-1	8	-7,26	0,018*
	T0-2	8	-10,41	0,034*
	T0-3	6	-14,46	0,08
BMI	T0-1	8	0,0	1,0
	T0-2	8	0,5	0,157
	T0-3	6	0,75	0,317

Tab. 5 Übersicht- Gruppeninterne Auswertung- Physiotherapie

MV= Meanvalue, TUG= timed-up-and-go, 10mGT= 10m Gehtest, 8mGT= 8m Gehtest, MSIS-29-phys= Multiple Sclerose Impact Scale physischer Teil, MSIS-29-psych= Multiple Sclerose Impact Scale psychischer Teil, FSS= Fatigue Severity Scale, BMI= Body Mass Index

Innerhalb der sekundären Outcome Kriterien ergaben sich gruppenintern keine nennenswerte Verbesserungen.

4.2 Gruppenvergleich und Langzeiteffekte

Primäre Outcome Kriterien

Im Vergleich beider Gruppen nach Absolvierung der Therapieserien (T1) konnte weder in den primären noch in den sekundären Outcome Kriterien eine Signifikanz nachgewiesen werden.

TUG

Im TUG wurde in beiden Gruppen eine nicht signifikante Verbesserung der Mobilität registriert ($p=0,49$). Die Physiotherapiegruppe reduzierte ihre benötigte Zeit im Schnitt von 39,21 Sekunden (T0) auf 34,25 Sekunden (T1) um -12,6%, während sich die RAGT-Gruppe von 44,27 Sekunden (T0) auf 31,11 Sekunden (T1) um 29,7% verbesserte. Nach dem Mann-Whitney-U-Test ergab sich hier jedoch keine Signifikanz ($p=0,43$). Der positive Effekt hielt in beiden Gruppen über 3 und 6 Monaten an (siehe Abb. 11).

Keine der beiden Gruppen erreichte eine bessere Bewertungsstufe in der Gesamtbewertung. Beide Gruppen blieben über der 30 Sekundenmarke und damit in der Kategorie „starker Mobilitätseinschränkung und sehr hohes Sturzrisiko“.

8m Gehstest

Im 8m Gehstest verbesserten sich ebenfalls beide Gruppen deutlich (siehe Abb. 12). Nach dem Mann-Whitney-U-Test ergab sich hieraus ebenfalls keine Signifikanz (T1: $p=0,21$). Die Physiotherapiegruppe benötigte 15,78 Sekunden weniger und verbesserte sich somit um 39,1%. Innerhalb der Physiotherapiegruppe war eine tendenzielle Verbesserung zu vermerken ($p=0,06$). Die RAGT-Gruppe zeigte, im Schnitt eine Verbesserung von 17 Sekunden um 32,9%. Damit erreichten beide Gruppen den Cut-Off-Wert von 20% entsprechend der MSFC Vorgabe. 3 Monate nach der letzten Therapie (T2) zeigte sich in der Physiotherapiegruppe eine marginale Verbesserung der Gehgeschwindigkeit auf, während sich der Effekt in der RAGT-Gruppe konstant verhielt. Nach 6 Monaten (T3) blieb die RAGT-Gruppe unter dem T0-Ausgangswert, während sich die Physiotherapiegruppe im Verlauf von T2 zu T3 um mehr als die doppelte Zeit (+129%) verschlechterte und den Ausgangswert T0 sogar überschritt.

10m Gehstest

Ein simultanes Bild ergab sich im 10m Gehstest (siehe Abb. 13). Die Physiotherapiegruppe startete mit 33,82 Sekunden (T0), die RAGT-Gruppe mit 61,78 Sekunden (T0). Die Physiotherapiegruppe verbesserte sich nach den Therapien (T1) auf 30,01 Sekunden, was einer Verbesserung (T0 zu T1) von 11,3% entspricht. Im Vergleich hierzu lag die Verbesserung der RAGT-Gruppe bei 30,58% (T0= 61,78sec; T1= 42,89sec). Laut dem Mann-Whithney-U-Test entspricht dies einem nicht signifikantem Unterschied (T1: p=0,28). Nach 3 Monaten (T2) verschlechterte sich die Physiotherapie-Gruppenzeit um 9% (T1 zu T2), während sich die RAGT-Gruppe um 4,3% zu T1 verschlechterte. Der gravierendste Unterschied war nach 6 Monate (T3) zu sehen. Hier verschlechterte sich die Physiotherapiegruppe im Vergleich zu T1 um 121,93% und verglichen zu T0 um 96,92%. Bei der RAGT-Gruppe blieben die Messzeiten nach 6 Monaten mit 58,68 Sekunden um 5% unterhalb des Anfangswertes (T0= 61,78sec). Im Vergleich zu T1 (42,89sec) verschlechterte sich die Gehgeschwindigkeit nach 6 Monaten wieder um 43,86%.

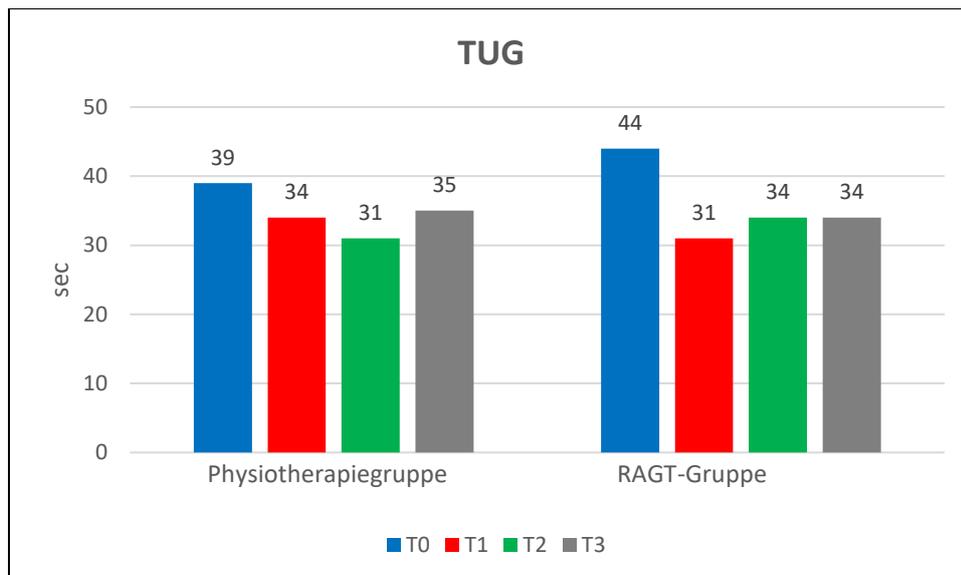


Abb. 11: TUG

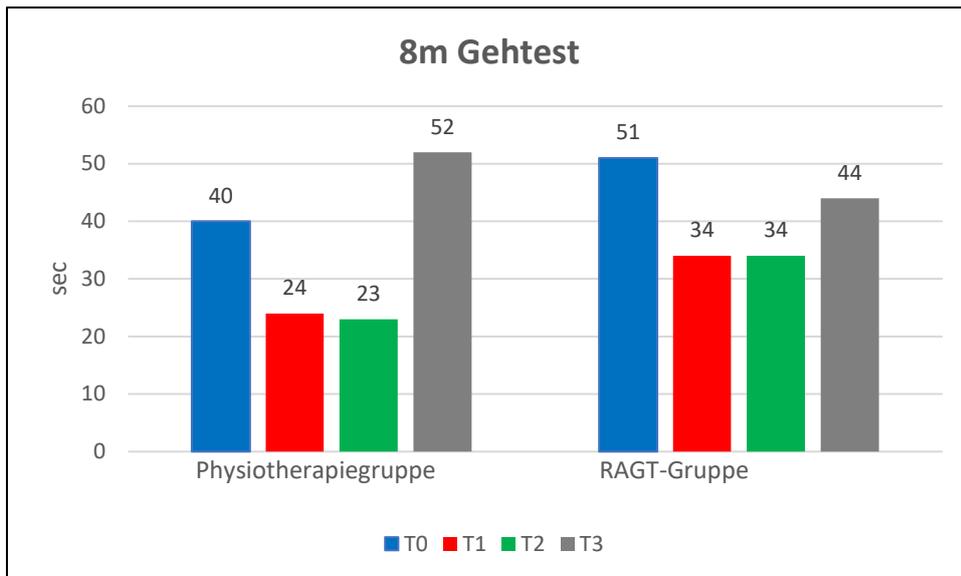


Abb. 12: 8m Gehstest

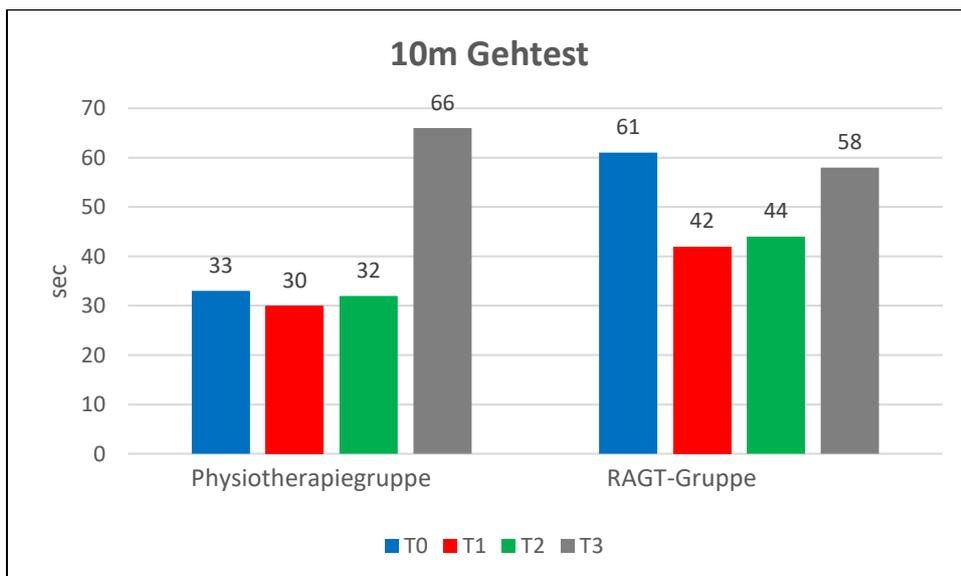


Abb. 13: 10m Gehstest

Lebensqualität

Im MSIS-29 konnte im physischen Fragenkatalog in beiden Gruppen kein Unterschied festgestellt werden. In den Fragen bezüglich der Psyche zeigte sich hingegen eine signifikante Verbesserung von T0 zu T1 ($p=0.018$) in der Physiotherapiegruppe (siehe Tab. 5). Dieser Effekt

hielt für 3 Monate (T2) an ($p=0,034$). Nach 6 Monaten wurde kein eindeutig positiver Effekt mehr angegeben ($p=0,08$).

Der MFIS in der Physiotherapiegruppe zeigte im Gegensatz zum FSS eine Verbesserung von 47,38 Punkten(T0) auf 41,88 Punkte (T1). Im T2 Assessment haben sich die Teilnehmer erneut verbessert (38,38 Punkte) und erreichten bei T3 nahezu wieder einen T1 Wert (40,17 Punkte). Die RAGT-Gruppe zeigte hingegen eine konstante Verschlechterung im MFIS und keine signifikante Veränderung im FSS.

Sekundäre Outcome Kriterien

SDMT

Für die Berechnung der Korrelation wurde der T-Test hinzugezogen. Es gab keinen Hinweis auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungen durch eines der beiden Gangtrainingsmethoden (T1: $p=0,79$). In der Physiotherapiegruppe war eine Abnahme der Durchschnittspunktzahl von T0 zu T1 um 1,5 Punkte zu erkennen. Anschließend stieg die Punktzahl ohne Training bei T2 und T3 konstant an (siehe Abb. 14).

In der RAGT-Gruppe war zwischen T0 und T1 eine nicht signifikante Zunahme der erreichten Punkte von 1,8 Punkten zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt von T2 zeigte sich keine Verbesserung, während bei T3 die Gesamtpunktzahl der Gruppe um weitere 3,9 Punkte anstieg.

PASAT

Im PASAT zeigte sich ebenfalls keine klare Verbesserung durch Training (siehe Abb. 15). Beide Gruppen wurde in Verlauf konstant besser. Der Cut-Point von 20% wurde in keiner Gruppe erreicht.

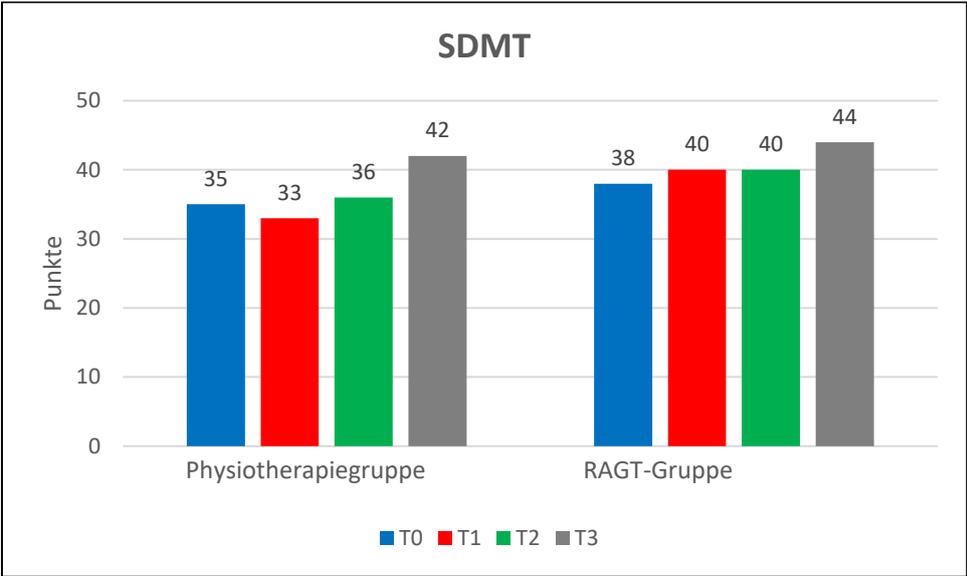


Abb. 14: SDMT

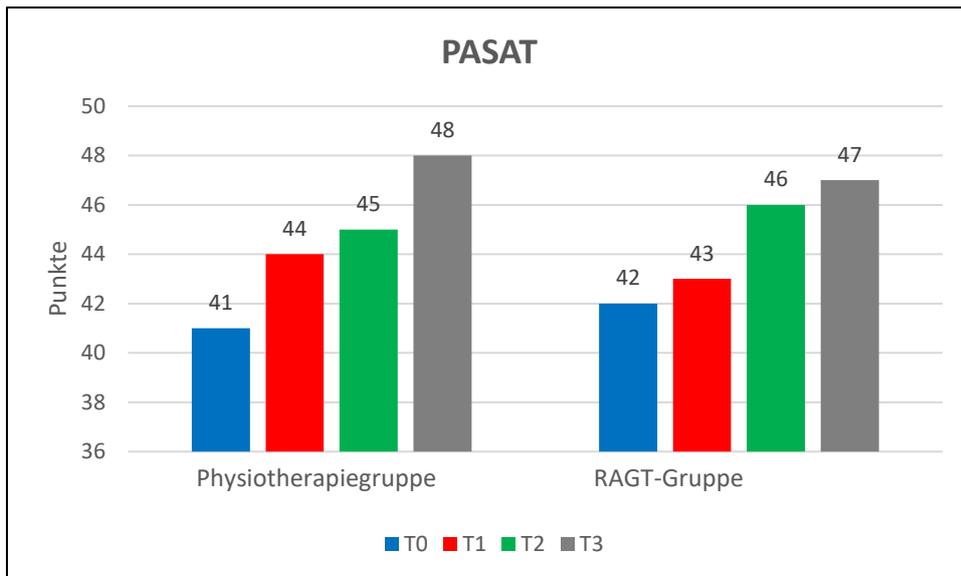


Abb. 15: PASAT

Nine-Hole-Peg-Test

In beiden Gruppen wurde eine geringgradige Verbesserung der Zeiten festgestellt. Diese Verbesserungen betrafen die dominante (DH) als auch die nicht-dominante Hand, waren jedoch nicht aussagekräftig (T1: $p=0,42;0,48$). Die Physiotherapiegruppe verbesserte ihre dominante Hand um 3,21 Sekunden ($T_0=34,45; T_1=31,24$) oder 9,3%. Die RAGT-Gruppe war von T0 zu T1 weniger als 1 Sekunde schneller (0,57 Sekunden). Dementsprechend wurde der Cut-Point von 20% nicht erreicht.

BMI und WHR

Der BMI und die WHR waren im gesamten Verlauf nahezu unverändert (siehe Tab. 3).

5. Diskussion

5.1 Ergebnisse

Die Ergebnisse der primären Outcome Kriterien TUG, 8m-Gehtest, 10m-Gehtest sowie die Fragebögen zur Lebensqualität zeigten im direkten Vergleich der beiden Interventionsgruppen zum Zeitpunkt T1 keine signifikante Verbesserung zu Gunsten einer Gruppe (TUG $p=0,49$; 8m-Gehtest $p=0,20$; 10m-Gehtest $p=0,28$; FSS $p=0,4$; MFIS $p=0,4$; MSIS $p=0,9$, siehe Tab. 3). Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Testung der sekundären Outcome Kriterien bezüglich der oberen Extremität (9HPT $p>0,4$) und der kognitiven Messung (SDMT $p=0,8$; PASAT $p=1,0$). Somit entspricht das Gesamtergebnis der Studie dem Outcome der Metaanalysen von Sattelmeyer et al. (Sattelmeyer et al. 2019) und Xiao et al. (Xie et al. 2017).

Bei genauerer Betrachtung der gruppeninternen Ergebnisse innerhalb der RAGT-Gruppe ist jedoch besonders in den primären Outcome Kriterien eine deutliche Verbesserung der Pre-/Postinterventionswerte bei den Gangparametern festzustellen (siehe Tab. 4). Der 10m-Gehtest ($p=0,04$) zeigte eine signifikante Verbesserung, während der TUG ($p=0,07$) und der 8m-Gehtest ($p=0,07$) eine deutliche Verbesserung, jedoch keine Signifikanz aufwiesen. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen ($n=9$) sind die Werte $p=0,07$ als Tendenzen zu werten und würden bei höherer Teilnehmerzahlen ggf. das Signifikanzniveau von $p<0,05$ erreichen. Bei den übrigen Assessments war keine Tendenz oder Signifikanz festzustellen. Da der 10m-Gehtest ein Assessment zur Messung der Gehgeschwindigkeit ist, könnte die Verbesserung als Hinweis auf eine gesteigerte Bewegungsanbahnung, bzw. Ablaufoptimierung gedeutet werden. Die eindeutige Verbesserung innerhalb der RAGT-Gruppe ließ sich u.a. auch in den Studien von Straudi et al. 2013 und 2020 (Straudi et al. 2020; Straudi et al. 2013) nachweisen. Die physiotherapeutische Kontrollgruppe zeigte weder im TUG ($p=0,27$) noch im 10m-Gehtest ($p=0,31$) eine deutliche Verbesserung. Lediglich im 8m-Gehtest konnte eine Tendenz nachgewiesen werden ($p=0,06$). Dafür zeigte der psychologische Teil des MSIS-29 eine signifikante, gruppeninterne Verbesserung innerhalb der Physiotherapiegruppe, jedoch nicht in der RAGT-Gruppe. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass die erhöhte zwischenmenschliche Interaktion während einer Physiotherapiesitzung andere Ebenen des Patienten erfasst, welche durch die kontaktarme, roboter-assistierte Therapie nicht erreicht wird.

Im Langzeiteffekt zeigte sich in dieser Studie ein Unterschied zu den bisherigen Studienergebnissen von Schwartz et al., Straudi et al. und Beer et al.. Schwartz et al. beschrieben innerhalb der Physiotherapiegruppe anhaltende Verbesserungen, welche auch nach 3 und nach 6 Monaten nachweisbar waren, während die RAGT-Gruppe die Baselinewerte nach 3 Monaten wieder erreichte. In dieser Studie blieben die Verbesserungen beim TUG, 8m-/ und 10m-Gehtest in der RAGT-Gruppe nach 3 Monaten und teilweise nach 6 Monaten unter dem Ausgangswert T0. Während der TUG in der Physiotherapiegruppe nach 6 Monaten (T3) wieder nahezu dem Ausgangswert (T0) entsprach, verschlechterte sich die selbstgewählte Gehgeschwindigkeit (8m-/ und 10m-Gehtest) über den T0-Wert hinaus. Nach den Ergebnissen dieser Studie kann daher die Hypothese aufgestellt werden, dass der Effekt der RAGT-Therapie länger anhält als in der Physiotherapie. Ein Unterschied zwischen dieser Studie zu denen von Beer et al. und Straudi et al. lag in der Studiendauer. Straudi et al. 2020 wählten einen 4 Wochenzeitraum und Beer et al. 2008 einen 3 Wochenzeitraum. Es wäre hypothetisch denkbar, dass die Anbahnungszeit und Dauer des neuroplastischen Remodellings längere Trainingsintervalle benötigt und der Effekt dafür länger anhält. Diese Studie erfolgte deshalb über 8 Wochen und brachte gute Langzeitergebnisse. Ggf. wäre eine längere Studiendauer sinnvoll, sowie das Tauschen der Gruppenzugehörigkeit, um diesen positiven Effekt dem RAGT 100%ig zuschreiben zu können.

Während der gesamten Trainingsphase gab es keinen Ausfall an Patienten in der RAGT-Gruppe, was für eine gute Verträglichkeit und Durchführbarkeit spricht. Bei allen Teilnehmern war eine hohe Motivation und Teilnahmebereitschaft zu erkennen.

Während der Studie kristallisierten sich 2 deutliche Vorteile der roboter-assistierte Gangtrainings heraus. Zum einen waren die erreichten Effekte, wie oben beschrieben, deutlich länger nachweisbar, zum anderen profitierten Patienten mit kräftiger Konstitution mehr von der maschinellen Therapie. Denn je größer und schwerer ein Patient war, desto schwieriger gestaltete sich die Behandlung in der Physiotherapiegruppe. Um die gleiche Wiederholungszahl zu erreichen wie bei leichteren, kleineren Patienten war ein deutlich höherer Aufwand des Therapeuten erforderlich. Rückenschmerzen und krankheitsbedingte Ausfälle wären bei gleichem Einsatz eine mögliche Folge für Therapeuten oder die Abnahme

der Behandlungsqualität. Daher könnte die RAGT-Therapie gerade für Spezialkliniken einen gravierenden Nutzen bezüglich Arbeitsökonomie und Krankenstand des Personals erbringen. Es war zu beobachten, dass ein höherer EDSS-Wert häufiger mit einer adipösen Konstitution einherging. Hier brachte das RAGT einen weiteren klaren Vorteil. Durch das Levi-Aufhängesystem und den Patientenkoeffizienten spielte das Gewicht nur eine untergeordnete Rolle. Schwere Patienten konnten mühelos trainieren und kamen ebenfalls auf beachtliche Gehstrecken. Für den Therapeuten ergab sich kein nennenswerter Kraftaufwand.

Letztendlich zeigte sich, dass beide Behandlungsmethoden ihre Berechtigung in der MS-Therapie fanden. Beide Gruppen machten deutliche Fortschritte gemessen am Ausgangswert T0. Die bisher bewährte Physiotherapie ermöglichte ein enormes Maß an qualitativ hochwertigen Feineinstellungen. Der Therapeut war in der Lage, einzelne Muskeln oder Muskelgruppen zu identifizieren und diese spezifisch aufzutrainieren, um eine Verbesserung des Gangbildes zu erreichen. Unterstützend konnte im Schlingentisch oder in Seitenlage eine hubarme Ausgangsstellung eingenommen werden, um schwache Muskeln spezifisch zu trainieren. Stabilisierungs- und Gleichgewichtsübungen verbesserten das Gangbild und die subjektive Gangsicherheit. Für leichte und fittere Patienten war die Physiotherapie eine optimale Wahl.

Ein gravierender Nachteil der Physiotherapie war eine geringere Wiederholungsfrequenz sowie die erschwerten Bedingungen bei schwer betroffenen Patienten. In der Physiotherapie erreichte man Wiederholungszahlen von beispielsweise 3x10-20 Wiederholungen. Im RAGT macht der Patient im Schnitt ca. 500-700 Schritte pro Seite. Nahezu alle Patienten kamen gegen Ende der 16 Einheiten auf über 1 Km Gehstrecke (mit Führungskraftunterstützung) in den 30 min, eine Wiederholungszahl, die physiotherapeutisch niemals möglich wäre. Durch die hohe Frequenz hatte man somit beiläufig auch ein kardiopulmonales Training mit den daraus resultierenden positiven Effekten auf Körper und Geist.

Ein häufig vorkommendes Problem waren plötzlich einschießende Spastiken in den Beinen. Daraus resultierte eine deutlich erhöhte Sturzgefahr, die letztendlich zu Angst vor dem Gehen führte. Physiotherapeutisch benötigte es viel Zeit und Ressourcen, um die Steifigkeit, bzw. Spastiken zu lösen. In der RAGT-Gruppe stellte sich bei allen Patienten nach etwa 5 min eine Reduktion des Muskeltonus ein. Nach spätestens 10 min konnten bei allen Teilnehmern der

RAGT-Gruppe die Gangparameter kontinuierlich erhöht werden. Im Aufhänge- und Zuggurtungssystem hatten die Patienten allzeit ein stabiles Gefühl. Dadurch konnten sie sich vollständig auf das Gehen konzentrieren. Es war zu beobachten, dass die Anzahl an einschließenden Spastiken im Verlauf der 16 Therapien deutlich abnahm.

Der FSS und der MFIS waren wider Erwarten gleichbleibend. Im Rahmen einer progressiven Leistungssteigerung wäre eine Abnahme der Fatigue anzunehmen gewesen.

Generell zeigte sich ein grundlegendes Problem in der Nutzung von Physiotherapie als Kontrollgruppe. Um den Effekt aus Studien, in denen Physiotherapie als Vergleichsgruppe verwendet wird, wissenschaftlich nutzen und verallgemeinern zu können, müsste die Physiotherapie einem standardisierten Schema folgen („beispielsweise 30x Knieflexion, dann 2min Gehen am Barren über ebenem Grund“). Die Stärke der Physiotherapie ist jedoch gerade die individuelle und tagesformangepasste Therapie, welche auf den Patienten zugeschnitten ist und eine hohe Ebene der zwischenmenschlichen Feinfühligkeit bedient. Dieser Widerspruch spiegelt sich in der geringen Anzahl an Grundlagenstudien zur Physiotherapie wieder. Die maximale Standardisierung widerspricht in meinen Augen der Natur der Physiotherapie.

In Zusammenschau der sekundären Outcome Kriterien zeigte sich weder eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikos (gemessen am BMI und WHR), noch zeigte sich eine Zunahme der Feinmotorik in der oberen Extremität.

5.2 Studiendesign, Ein-/ Ausschlusskriterien, Assessmentauswahl

Studiendesign

Schwartz et al. (Schwartz und Meiner 2015) nahmen an, dass sich durch längere Trainingszeiten (> 6 Wochen) eindeutigerere Effekte des RAGT's zeigen könnten. Um dies zu überprüfen, wählten wir ein Zeitfenster von 8 Wochen statt wie in den bisherigen Studien von 3-6 Wochen. Eine Pilotstudie erwies sich hierfür als optimales Format, um die Tendenz einer längeren Therapiezeit zu überprüfen.

Straudi et al. benutzten in ihrer Studie von 2013 eine EDSS Spanne von 4,5-6,5 und fasste somit „sehr gute Läufer“ mit „rollstuhlgebundenen“ Teilnehmern zu einer Gruppe zusammen. Diese Studie sollte sich auf die schwerer betroffenen Patienten beziehen. Es stellte sich jedoch heraus, dass der EDSS ab 5,5 noch immer zu „gut“ gewählt war. Besser wäre ein höherer EDSS gewesen, um nur die Schwerstbetroffenen (ab 6,0) einzuschließen, wie es Straudi et al in ihren späteren Studien tat (Straudi et al. 2016; Straudi et al. 2020). Laut Vorstudie (Schwartz und Meiner 2015) profitierten diese Patienten besonders von der Therapie, und es hätte sich eine bessere Vergleichbarkeit ergeben, da alle Patienten etwa gleich immobil gewesen wären.

Ausschlusskriterien

Bei den Ausschlusskriterien musste relativiert werden, dass jede Form der Osteoporose zum Ausschluss aus der Studie führen kann, denn zu dem Zeitpunkt, an dem eine schubförmige MS in eine sekundäre progrediente Form übergeht, sind häufig bereits viele Jahre vergangen. Mangelnde Bewegung und ein chronisch erniedrigter Vitamin-D-Spiegel führten dazu, dass bei fast allen Patienten eine dokumentierte Osteoporose existierte. Daher wurde dieses Ausschlusskriterium erweitert auf „schwere Osteoporose mit pathologischen Frakturen in der Vorgeschichte“.

Messinstrumente

Im Vergleich zu den bisherigen Studien wurde darauf geachtet, dass validierte, einheitliche und gut vergleichbare Assessments gewählt wurden, welche nach einem „international Consensus Meeting“ von MS-Spezialisten zur Durchführung von MS-Studien empfohlen wurden (Paul et al. 2014).

Es wurde zudem auf Zusatztherapien (Pompa et al. 2017) verzichtet, um eine Verfälschung der Effekte zu vermeiden.

Zusätzliche Parameter wie die Gehstrecke oder Kraft- und Gleichgewichtstests (wie dem Berg Balance Scale) sind für zukünftige Studien zu empfehlen. So könnte aus Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit genauer differenziert werden, ob die Leistungssteigerung durch eine bessere Stabilität, Gleichgewicht oder Kraft käme. Eine Kraftmessung der unteren Extremität wäre zudem mit Hilfe des L-Force Programms (systeminternes Programm) möglich, bei dem die isometrische Muskelkraft von Flexoren und Extensoren in Newtonmeter gemessen

werden kann. In Kombination mit einer diagnostischen Laufbandanalyse unter Gelenkmarkierung (bei Patienten mit niedrigem EDSS) wären durchaus Rückschlüsse auf die funktionelle Genese der Gangunsicherheit zurückzuführen.

Der PASAT und der NHPT brachten die Teilnehmer häufig an ihre Grenzen. Der PASAT war für Menschen ohne Fatigue bereits eine enorme Herausforderung und wurde in vorherigen Studien häufig verweigert (Hoogervorst et al. 2002; Coo et al. 2005; Meyer-Moock et al. 2014).

Aufgrund des hohen EDSS konnte keine Gehstreckentestung (wie der 6 Minuten Gehstest) stattfinden. Dies wäre jedoch ein interessanter Parameter gewesen. Eine Kompromisslösung wie sie Pompa et al. (2min Gehstest) oder Vaney et al. (3min Gehstest) gefunden haben, wären sicher aufschlussreich gewesen, gehörten aber nicht zu den empfohlenen Assessments.

6. Zusammenfassung

Hintergrund

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems, welche durch demyelinisierende Läsionen zum Funktionsverlust unterschiedlichster Ausprägung führt.

Hierunter zählen Gangstörungen als besonders einschneidendes Defizit, da sie die vor allem jungen Betroffenen (< 40 Jahre) im privaten und sozialen Gefüge (Lebensqualität)- durch zunehmende Pflege- und Hilfsmittelbedürftigkeit- deutlich einschränken.

Roboter-assistiertes Gangtraining (RAGT) ist ein exoskelettbetriebenes Laufbandtraining, welches in vorausgegangenen Studien einen positiven Effekt bezüglich Gangstörungen vermuten lässt. Im Rahmen dieser Studie soll der Nutzen von roboter-assistiertem Gangtraining bei MS-Patienten dargestellt und anhand einer physiotherapeutischen Kontrollgruppe in der Effektivität überprüft werden.

Ziel

Das Ziel der Studie war die Messung von Trainingseffekten durch RAGT bei MS-Patienten über einen Zeitraum von 2 Monaten im Hinblick auf die primären Outcome Kriterien: Mobilität durch den Timed-up-and-go (TUG), Gehgeschwindigkeit durch den 8m- und 10m-Gehtest, die Lebensqualität durch die Fragebögen Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), Fatigue Severity Scale (FSS) und dem Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) sowie der Effektvergleich mit einer physiotherapeutischen Kontrollgruppe.

Methode

In dieser einfach kontrollierten, prospektiven Pilotstudie wurden 20 MS-Probanden mit einem Expanded Disability Status Scale (EDSS) zwischen 5,5-7,5 mit Hilfe eines Zufallsprogrammes randomisiert und einer physiotherapeutischen (n= 10) oder roboter- assistierte (n=10) Interventionsgruppe zugeteilt. Anschließend erfolgten über 8 Wochen bis zu 2 Therapieeinheiten pro Woche. Anhand verschiedener Assessments wurden die

Trainingseffekte vor (T0) und nach (T1) den max. 16 Interventionen erfasst und nach 3 (T2), bzw. 6 Monaten (T3) postinterventionell kontrolliert.

Ergebnisse

In der Auswertung der 18 Datensätze, welche die T3-Phase erreicht und beendet hatten, zeigte sich in den Ergebnissen der primären Outcome Kriterien kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt T1 (Vergleich T0-T1: TUG: $p=0,49$, 8mGT: $p=0,20$ und 10mGT: $p=0,28$; FSS $p=0,4$; MFIS $p=0,4$; MSIS $p=0,9$). In der Aufschlüsselung der gruppeninternen Ergebnisse zeigten sich nach 8 Wochen roboter-assistierte Gangtraining (T1) Verbesserungen mit teils signifikanten Ergebnisse gemessen am Baselinewert T0 (Vergleich T0-T1: TUG $p=0,07$, **10m Gehtest $p=0,04$** , 8m Gehtest $p=0,07$). Im Gegensatz dazu fielen die Ergebnisse bei der Physiotherapiegruppe weniger deutlich aus (Vergleich T0-T1: TUG $p=0,27$, 10m Gehtest $p=0,31$, 8m Gehtest $p=0,06$). Der gruppeninterne Langzeiteffekt war innerhalb der RAGT-Gruppe ausgeprägter (T0-T2-Vergleich: **TUG $p=0,02$** , **10m Gehtest $p=0,02$** , 8m Gehtest $p=0,09$ und T0-T3-Vergleich: **TUG $p=0,01$** , 10m Gehtest $p=0,37$, 8m Gehtest $p=0,44$) als in der Physiotherapiegruppe (Vergleich T0-T2: TUG $p=0,4$, 10m Gehtest $p=0,74$, 8m Gehtest $p=0,35$ und Vergleich T0-T3: TUG $p=0,92$, 10m Gehtest $p=0,24$, 8m Gehtest $p=0,74$). Die Physiotherapiegruppe zeigte hingegen im psychischen Abschnitt des MSIS-29-Fragekatalogs eine Verbesserung der Ergebnisse mit anhaltender Wirkung (T0-T1: $p=0,018$; T0-T2: $p=0,034$) im Vergleich zur RAGT-Gruppe (T0-T1: $p=0,58$; T0-T1: $p=0,95$).

Diskussion

Die Werte weisen insgesamt auf einen positiven Effekt durch ein 2-monatiges roboter-assistiertes Gangtraining hin. Innerhalb der RAGT-Gruppe zeigte sich bei nahezu jedem Teilnehmer eine deutliche Optimierung der Gangparameter, woraus eine Verbesserung der Gangstörung zu schlussfolgern ist.

Im Gruppenvergleich wurde die Effektgröße durch eine ebenfalls starke Leistungsverbesserung innerhalb der physiotherapeutischen Kontrollgruppe maskiert. Es ist daher anzunehmen, dass MS-Patienten durch beide Trainingsmethoden einen positiven Nutzen bezüglich der Gangstörungen haben.

Aus den Ergebnissen des MSIS- 29 lässt sich zudem vermuten, dass die Physiotherapie eine etwas bessere Wirkung auf das psychische Erleben der Patienten durch die Therapie haben könnte.

Weitere Studien mit größeren Probandenzahlen und längerer Studiendauer sind zukünftig erforderlich.

7. Literaturverzeichnis

Beer, S.; Aschbacher, B.; Manoglou, D.; Gamper, E.; Kool, J.; Kesselring, J. (2008): Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (2), S. 231–236. DOI: 10.1177/1352458507082358.

Berlit, Peter (Hg.) (2011): *Klinische Neurologie*. Unter Mitarbeit von Faiss J.H., Wiethölter H. und Koenig E. 3. Aufl. Dordrecht: Springer.

Volpe BT, Ferraro M, Krebs HI, Hogan N. (2002): Robotics in the rehabilitation treatment of patients with stroke. In: *Curr Atheroscler Rep*. doi: 10.1007/s11883-002-0005-7

Campbell, Evan; Coulter, Elaine H.; Mattison, Paul G.; Miller, Linda; McFadyen, Angus; Paul, Lorna (2016): Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 97 (1), 141-51.e3. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.07.022.

Chalmer, T. A.; Baggesen, L. M.; Nørgaard, M.; Koch-Henriksen, N.; Magyari, M.; Sorensen, P. S. (2018): Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. In: *European journal of neurology* 25 (10), 1262-e110. DOI: 10.1111/ene.13692.

Chang, Ansi; Smith, Maria C.; Yin, Xinghua; Fox, Robert J.; Staugaitis, Susan M.; Trapp, Bruce D. (2008): Neurogenesis in the chronic lesions of multiple sclerosis. In: *Brain : a journal of neurology* 131 (Pt 9), S. 2366–2375. DOI: 10.1093/brain/awn157.

Chang, Won Hyuk; Kim, Min Su; Huh, Jung Phil; Lee, Peter K. W.; Kim, Yun-Hee (2012): Effects of robot-assisted gait training on cardiopulmonary fitness in subacute stroke patients: a randomized controlled study. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 26 (4), S. 318–324. DOI: 10.1177/1545968311408916.

Coo, H.; Hopman, W. M.; Edgar, C. M.; McBride, E. V.; Brunet, D. G. (2005): The Paced Auditory Serial Addition Test: to what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 11 (1), S. 85–89. DOI: 10.1191/1352458505ms1124oa.

Costa, Luan Correia; Andrade, Alzira; Lial, Lysnara; Moreira, Rayele; Lima, Ane Caroline; Magvinier, Astrogildo et al. (2017): Investigation of alpha band of the electroencephalogram

before and after a task of proprioceptive neuromuscular facilitation. In: *Journal of Exercise Rehabilitation* 13 (4), S. 418–424. DOI: 10.12965/jer.1734990.495.

Ebers, George C. (2008): Environmental factors and multiple sclerosis. In: *The Lancet Neurology* 7 (3), S. 268–277. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70042-5.

Edwards, Thomas; Pilutti, Lara A. (2017a): The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. In: *Multiple sclerosis and related disorders* 16, S. 31–39. DOI: 10.1016/j.msard.2017.06.003.

Edwards, Thomas; Pilutti, Lara A. (2017b): The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. In: *Multiple sclerosis and related disorders* 16, S. 31–39. DOI: 10.1016/j.msard.2017.06.003.

Filippi, Massimo; Preziosa, Paolo; Banwell, Brenda L.; Barkhof, Frederik; Ciccarelli, Olga; Stefano, Nicola de et al. (2019): Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. In: *Brain : a journal of neurology* 142 (7), S. 1858–1875. DOI: 10.1093/brain/awz144.

Gandolfi, Marialuisa; Geroin, Christian; Picelli, Alessandro; Munari, Daniele; Waldner, Andreas; Tamburin, Stefano et al. (2014): Robot-assisted vs. sensory integration training in treating gait and balance dysfunctions in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 318. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00318.

Gauthier, Lynne V.; Taub, Edward; Perkins, Christi; Ortmann, Magdalene; Mark, Victor W.; Uswatte, Gitendra (2008): Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. In: *Stroke* 39 (5), S. 1520–1525. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.502229.

Giesser, Barbara; Beres-Jones, Janell; Budovitch, Amy; Herlihy, Elise; Harkema, Susan (2007): Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (2), S. 224–231. DOI: 10.1177/1352458506070663.

Giesser B; Herlihy E; Plummer D'Amato P; West M; Budovitch A; Pokras N (2011): Randomised, controlled trial of robotic locomotor training in persons with multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 17 (10_suppl), S277-S505. DOI: 10.1177/1352458511422301.

Gijbels, Domien; Dalgas, Ulrik; Romberg, Anders; Groot, Vincent de; Bethoux, Francois; Vaney, Claude et al. (2012): Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (3), S. 364–371. DOI: 10.1177/1352458511420598.

Goodman, Andrew D.; Brown, Theodore R.; Edwards, Keith R.; Krupp, Lauren B.; Schapiro, Randall T.; Cohen, Ron et al. (2010): A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. In: *Annals of neurology* 68 (4), S. 494–502. DOI: 10.1002/ana.22240.

Hacke, Werner (Hg.) (2015): Neurologie. Unter Mitarbeit von Wick W., Schwab S., Ringleb P. und Bendszus M. 14., überarbeitete Auflage: Springer (Springer-Lehrbuch).

Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 04.10.2022)

Henze, T.; Feneberg, W.; Flachenecker, P.; Seidel, D.; Albrecht, H.; Starck, M.; Meuth, S. G. (2017): Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. In: *Der Nervenarzt* 88 (12), S. 1428–1434. DOI: 10.1007/s00115-017-0439-3.

Hesse, S. (2004): Recovery of gait and other motor functions after stroke: novel physical and pharmacological treatment strategies. In: *Restorative neurology and neuroscience* 22 (3-5), S. 359–369.

Hesse, Stefan; Schmidt, Henning; Werner, Cordula (2006): Machines to support motor rehabilitation after stroke: 10 years of experience in Berlin. In: *Journal of rehabilitation research and development* 43 (5), S. 671–678. DOI: 10.1682/jrrd.2005.02.0052.

Hobart, J.; Lamping, D.; Fitzpatrick, R.; Riazi, A.; Thompson, A. (2001): The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. In: *Brain : a journal of neurology* 124 (Pt 5), S. 962–973. DOI: 10.1093/brain/124.5.962.

HOCOMA (2021): Lokomat® - Hocoma. Online verfügbar unter <https://www.hocoma.com/de/losungen/lokomat/>, zuletzt aktualisiert am 01.04.2021, zuletzt geprüft am 01.04.2021.

Hoogervorst, E. L. J.; Kalkers, N. F.; Cutter, G. R.; Uitdehaag, B. M. J.; Polman, C. H. (2004): The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. In:

Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 10 (1), S. 55–60. DOI: 10.1191/1352458504ms972oa.

Hoogervorst, Erwin L. J.; Kalkers, Nynke F.; Uitdehaag, Bernard M. J.; Polman, Chris H. (2002): A study validating changes in the multiple sclerosis functional composite. In: *Archives of neurology* 59 (1), S. 113–116. DOI: 10.1001/archneur.59.1.113.

Jørgensen, Mik; Dalgas, U.; Wens, I.; Hvid, L. G. (2017): Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the neurological sciences* 376, S. 225–241. DOI: 10.1016/j.jns.2017.03.022.

Karow (Hg.) (2017): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Unter Mitarbeit von Dr. med. Thomas Karow. 25. S.1013-1017; S. 1225 (S.1013-2017).

Kim, Beom-Ryong; Lee, Hye-Jin (2017): Effects of proprioceptive neuromuscular facilitation-based abdominal muscle strengthening training on pulmonary function, pain, and functional disability index in chronic low back pain patients. In: *Journal of Exercise Rehabilitation* 13 (4), S. 486–490. DOI: 10.12965/jer.1735030.515.

Kurtzke, John F. (2015): On the origin of EDSS. In: *Multiple sclerosis and related disorders* 4 (2), S. 95–103. DOI: 10.1016/j.msard.2015.02.003.

Kwakkel, Gert; Veerbeek, Janne M.; van Wegen, Erwin E. H.; Wolf, Steven L. (2015): Constraint-induced movement therapy after stroke. In: *The Lancet Neurology* 14 (2), S. 224–234. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70160-7.

Latimer-Cheung, Amy E.; Pilutti, Lara A.; Hicks, Audrey L.; Martin Ginis, Kathleen A.; Fenuta, Alyssa M.; MacKibbin, K. Ann; Motl, Robert W. (2013): Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 94 (9), 1800-1828.e3. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.04.020.

Lial, Lysnara; Moreira, Rayele; Correia, Luan; Andrade, Alzira; Pereira, Ane Caroline; Lira, Ricardo et al. (2017): Proprioceptive neuromuscular facilitation increases alpha absolute power in the dorsolateral prefrontal cortex and superior parietal cortex. In: *Somatosensory & motor research* 34 (3), S. 204–212. DOI: 10.1080/08990220.2017.1392298.

Lo, Albert C.; Triche, Elizabeth W. (2008): Improving gait in multiple sclerosis using robot-assisted, body weight supported treadmill training. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 22 (6), S. 661–671. DOI: 10.1177/1545968308318473.

Mahad, Don H.; Trapp, Bruce D.; Lassmann, Hans (2015): Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. In: *The Lancet Neurology* 14 (2), S. 183–193. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.

Meyer-Moock, Sandra; Feng, You-Shan; Maeurer, Mathias; Dippel, Franz-Werner; Kohlmann, Thomas (2014): Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. In: *BMC neurology* 14, S. 58. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58.

Nam, Ki Yeun; Kim, Hyun Jung; Kwon, Bum Sun; Park, Jin-Woo; Lee, Ho Jun; Yoo, Aeri (2017): Robot-assisted gait training (Lokomat) improves walking function and activity in people with spinal cord injury: a systematic review. In: *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 14 (1), S. 24. DOI: 10.1186/s12984-017-0232-3.

New developments in stroke rehabilitation. Online verfügbar unter <https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/content/pdf/10.1007/s11883-002-0006-6.pdf>, zuletzt geprüft am 05.04.2021.

Olędzka, Marianna; Jaczewska-Bogacka, Joanna (2017): Effectiveness of Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF) in Improving Shoulder Range of Motion. A Pilot Study. In: *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja* 19 (3), S. 285–292.

Patrikios, Peter; Stadelmann, Christine; Kutzelnigg, Alexandra; Rauschka, Helmut; Schmidbauer, Manfred; Laursen, Henning et al. (2006): Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. In: *Brain : a journal of neurology* 129 (Pt 12), S. 3165–3172. DOI: 10.1093/brain/awl217.

Paul, Lorna; Coote, Susan; Crosbie, Jean; Dixon, Diane; Hale, Leigh; Holloway, Ed et al. (2014): Core outcome measures for exercise studies in people with multiple sclerosis: recommendations from a multidisciplinary consensus meeting. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20 (12), S. 1641–1650. DOI: 10.1177/1352458514526944.

Paul G. Ritvo: Guidebook - MSQLI Manual and Forms 1997. Online verfügbar unter https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQLI_-A-User-s-Manual.pdf, zuletzt geprüft am 05.10.2020.

Paul Schönberg (2012): Validierung der deutschen Version der Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29). Online verfügbar unter <https://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2013/6187/pdf/Dissertation.pdf>, zuletzt geprüft am 26.06.2020.

Plummer, Prudence (2016): Critical Appraisal of Evidence for Improving Gait Speed in People with Multiple Sclerosis: Dalfampridine Versus Gait Training. In: *International journal of MS care* 18 (3), S. 105–115. DOI: 10.7224/1537-2073.2014-114.

Pompa, Alessandra; Morone, Giovanni; Iosa, Marco; Pace, Luca; Catani, Sheila; Casillo, Paolo et al. (2017): Does robot-assisted gait training improve ambulation in highly disabled multiple sclerosis people? A pilot randomized control trial. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (5), S. 696–703. DOI: 10.1177/1352458516663033.

Randomisierungsprogramm (2020). Online verfügbar unter <http://www.randomization.com/>, zuletzt aktualisiert am 07.10.2020, zuletzt geprüft am 07.10.2020.

Reha Technology: 190416_Broschüre_G-EOs_De_Web. Online verfügbar unter https://www.rehatechnology.com/wp-content/uploads/190416_Brosch%C3%BCre_G-EOs_De_Web.pdf, zuletzt geprüft am 01.04.2021.

Rocksmith, Eugenio R.; Reding, Michael J. (2002): New developments in stroke rehabilitation. In: *Current atherosclerosis reports* 4 (4), S. 277–284. DOI: 10.1007/s11883-002-0006-6.

Sattelmayer, Martin; Chevalley, Odile; Steuri, Ruedi; Hilfiker, Roger (2019): Over-ground walking or robot-assisted gait training in people with multiple sclerosis: does the effect depend on baseline walking speed and disease related disabilities? A systematic review and meta-regression. In: *BMC neurology* 19 (1), S. 93. DOI: 10.1186/s12883-019-1321-7.

Schwartz, Isabella; Meiner, Zeev (2015): Robotic-assisted gait training in neurological patients: who may benefit? In: *Annals of biomedical engineering* 43 (5), S. 1260–1269. DOI: 10.1007/s10439-015-1283-x.

Schwartz, Isabella; Sajin, Anna; Moreh, Elior; Fisher, Iris; Neeb, Martin; Forest, Adina et al. (2012): Robot-assisted gait training in multiple sclerosis patients: a randomized trial. In:

Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 18 (6), S. 881–890. DOI: 10.1177/1352458511431075.

Sofia Straudi; Chiara Fanciullacci; Carlotta Martinuzzi; Claudia Pavarelli; Bruno Rossi; Carmelo Chisari; and Nino Basaglia (2016): The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial (22(3)), 373–384. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658817/>.

Sofia Straudi; Fabio Manfredini; Nicola Lamberti; Carlotta Martinuzzi; Elisa Maietti; and Nino Basaglia: Robot-assisted gait training is not superior to intensive overground walking in multiple sclerosis with severe disability (the RAGTIME study): A randomized controlled trial. Online verfügbar unter <https://journals-sagepub-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/pdf/10.1177/1352458519833901>, zuletzt geprüft am 23.06.2020.

Söllner (2014): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Online verfügbar unter http://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ll_20140813.pdf, zuletzt geprüft am 07.10.2020.

Sommer, Norbert (2007): Multiple Sklerose — eine neuroimmunendokrine Erkrankung. In: Stefan Lautenbacher, Onur Güntürkün und Markus Hausmann (Hg.): Gehirn und Geschlecht. Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 252.

Straudi, S.; Benedetti, M. G.; Venturini, E.; Manca, M.; Foti, C.; Basaglia, N. (2013): Does robot-assisted gait training ameliorate gait abnormalities in multiple sclerosis? A pilot randomized-control trial. In: *NeuroRehabilitation* 33 (4), S. 555–563. DOI: 10.3233/NRE-130990.

Straudi, Sofia; Fanciullacci, Chiara; Martinuzzi, Carlotta; Pavarelli, Claudia; Rossi, Bruno; Chisari, Carmelo; Basaglia, Nino (2016): The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22 (3), S. 373–384. DOI: 10.1177/1352458515620933.

Straudi, Sofia; Manfredini, Fabio; Lamberti, Nicola; Martinuzzi, Carlotta; Maietti, Elisa; Basaglia, Nino (2020): Robot-assisted gait training is not superior to intensive overground walking in multiple sclerosis with severe disability (the RAGTIME study): A randomized controlled trial. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 26 (6), S. 716–724. DOI: 10.1177/1352458519833901.

Thera-Trainer (2021): Thera-Trainer: Therapeutische Bewegungstrainer & gerätegestützte Bewegungstherapie-Konzepte. Online verfügbar unter <https://thera-trainer.com/startseite>, zuletzt aktualisiert am 01.04.2021, zuletzt geprüft am 01.04.2021.

Trepel, Martin (2006): Neuroanatomie. Struktur und Funktion ; mit 27 Tabellen ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de. 3., neu bearb. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer.

van Asch, Paul (2011): Impact of Mobility Impairment in Multiple Sclerosis 2 - Patients' Perspectives. In: *European Neurological Review* 6 (2), S. 115. DOI: 10.17925/ENR.2011.06.02.115.

Vaney, Claude; Gattlen, Brigitte; Lugon-Moulin, Véronique; Meichtry, André; Hausammann, Rita; Foinant, Denise et al. (2012): Robotic-assisted step training (lokomat) not superior to equal intensity of over-ground rehabilitation in patients with multiple sclerosis. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 26 (3), S. 212–221. DOI: 10.1177/1545968311425923.

Wier, Lauren M.; Hatcher, Mary S.; Triche, Elizabeth W.; Lo, Albert C. (2011): Effect of robot-assisted versus conventional body-weight-supported treadmill training on quality of life for people with multiple sclerosis. In: *Journal of rehabilitation research and development* 48 (4), S. 483–492. DOI: 10.1682/jrrd.2010.03.0035.

Wirth, Klaus; Scheibenbogen, Carmen (2020): A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β 2-adrenergic receptors. In: *Autoimmunity reviews* 19 (6), S. 102527. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102527.

Xie, Xiao; Sun, Hao; Zeng, Qing; Lu, Pengcheng; Zhao, Yijin; Fan, Tao; Huang, Guozhi (2017): Do Patients with Multiple Sclerosis Derive More Benefit from Robot-Assisted Gait Training Compared with Conventional Walking Therapy on Motor Function? A Meta-analysis. In: *Frontiers in neurology* 8, S. 260. DOI: 10.3389/fneur.2017.00260.

Zindler, Eva; Zipp, Frauke (2010): Neuronal injury in chronic CNS inflammation. In: *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 24 (4), S. 551–562. DOI: 10.1016/j.bpa.2010.11.001.

8. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Kraft und Herrn Dr. med. Lorenz für die Bereitstellung des interessanten Doktorandenthemas bedanken. Der Mix aus physikalischer Medizin und Neurologie war eine gelungene Mischung für ein herausforderndes Thema.

Die Fertigstellung dieser Arbeit wäre ohne die Hilfe von Frau Rykala nicht möglich gewesen. Sie unterstützte mich allzeit hervorragend mit ihrer Kompetenz und ihrem Elan. Zusammen mit Frau Manz aus dem IBE, Großhadern konnte eine sinnvolle Verarbeitung der Datenmengen erst ermöglicht werden.

Ich möchte mich zudem bei allen Institutionen bedanken, die mir bei der Patientenrekrutierung geholfen haben. Besonderen Dank gebührt hier Frau Fellner aus der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft für ihr besonderes Engagement und die Verknüpfung neuer Kontakte, sowie Herrn Prof. Dr. med. Kleiter und den Therapeuten der Marianne-Strauss-Klinik, welche mich sehr unterstützt haben. Ich habe mich sehr über das große Interesse an meiner Doktorarbeit und dem großzügigen interdisziplinären Austausch gefreut. Für eine ausgiebige Schulung an den Assessments und Unterstützung im Verlauf waren Frau Bamberger und Frau Pitter aus der Neuroimmunologie, Großhadern unverzichtbar. Besonders möchte ich hier auch Frau Prof. Dr. Kümpfel, Herrn PD Dr. Havla und die vielen Mitarbeiter der Institutionen danken.

Ohne die Geduld und mentale Unterstützung meiner Frau und Familie wäre das gesamte Projekt niemals möglich gewesen.

Zuletzt gebührt der größte Dank den tollen Teilnehmern, welche die vielen Trainings- und Teststunden mitgemacht haben.

9. Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living
BMI	Body Mass Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FSS	Fatigue Severity Scale
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICIDH	International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps
KIS	Klinisch Isolierte Syndrom
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MS	Multiple Sklerose
MV	Meanvalue
MWU	Mann-Whitney-U
MSIS-29	Multiple Sclerose Impact Scale mit 29 Items
MSQOL	Multiple Sclerosis Quality of Life Scale mit 54 Items
NHPT	Nine Hole Peg Test
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PMS	Progrediente Multiple Sklerose
PPMS	Primär Progrediente Multiple Sklerose
RAGT	Roboter-assisstiertes- Gang-Training
ROM	Range of Motion

RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis / Schubförmige Multiple Sklerose
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPMS	Sekundär Progrediente Multiple Sklerose
TUG	Timed-up-and-Go
WHR	Waist Hip Ratio
8mGT	8m Gehstest
10mGT	10m Gehstest

10. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Der Lokomat.....	28
Abb. 2 Gurtungssysteme und Polsterungen/ Abb. 3 Manschetten	29
Abb. 4 Auffahrrampe.....	29
Abb. 5 Exoskelett ohne Patien/ Abb. 6 Exoskelett mit Patient.....	30
Abb. 7 Patient hängend / Abb. 8 Schrittstellung (seitlich)/ Abb. 9 Schrittstellung (vorne).....	31
Abb. 10 Flowchart	36
Abb. 11: TUG	45
Abb. 12: 8m Gehtest	46
Abb. 13: 10m Gehtest	46
Abb. 14: SDMT.....	48
Abb. 15: PASAT	49

11. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Übersicht über bisherige Studien bei MS.....	18
Tab. 2 Übersicht: Demografische und klinische Charakterisierung der Studienteilnehmer bei Baseline	37
Tab. 3 Gesamtübersicht der erhobenen Daten.....	39
Tab. 4 Übersicht- Gruppeninterne Auswertung- RAGT	42
Tab. 5 Übersicht- Gruppeninterne Auswertung- Physiotherapie	43

