Gangstörungen bei Multipler Sklerose

Bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) sind Gangstörungen aufgrund des Befalls von funktionell strategischen Regionen des zentralen Nervensystems eine sehr häufige Problematik. Sie zeigen – wie die Krankheit selbst – eine grosse Heterogenität und manifestieren sich individuell mit unterschiedlichen Mustern. Die Beurteilung der Gangstörung bei MS-Patienten erfolgt prinzipiell mit der klinisch-neurologischen Untersuchung, kann aber heutzutage präziser und umfangreicher mithilfe von digitalen Geräten erfasst und beurteilt werden. Zur Therapie der Gangstörungen bei MS-Patienten dienen sowohl medikamentöse Behandlungen als auch die Neurorehabilitation sowie die Anwendung von verschiedenen Hilfsmitteln.

Foto: zVg

Charidimos Tsagkas

Foto: zVg

Katrin Parmar

von Charidimos Tsagkas[1, 2] und Katrin Parmar[1–3]

Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, autoimmune, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die > 10 000 Personen in der Schweiz betrifft (1–3). MS ist die häufigste chronisch entzündliche, neurologische Erkrankung, verbunden mit bleibenden Defiziten bereits im frühen Erwachsenenalter (4, 5). Bei zirka 3 von 4 MS-Patienten kommt es im Laufe des Lebens zu einer Gangstörung (6, 7), diese wird von den Patienten als der wichtigste Faktor für Einschränkungen in der Lebensqualität und in der Durchführung alltäglicher Verrichtungen wahrgenommen (8–10). Gemäss älteren Berichten benötigt schätzungsweise die Hälfte der MS-Patienten eine Gehhilfe, und zirka 10% werden innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diagnosestellung rollstuhlpflichtig (11, 15). Aufgrund der inzwischen in einer Vielzahl erhältlichen hochwirksamen Therapien liegt die Vermutung nahe, dass diese Zahlen in den vergangenen Jahren rückläufig sind.

Patienten mit progressiver MS, das heisst mit primär oder sekundär progredientem Verlaufstyp, zeigen häufiger und schwerer ausgeprägte Gangstörungen im Vergleich zu Patienten mit schubförmigem Verlaufstyp (13–15). Aufgrund der zentralen Rolle der Mobilität wird diese in den meisten standardisierten Untersuchungsverfahren für MS-Patienten, beispielsweise in der Expanded Disability Status Scale (EDSS; http://www.neurostatus.org) und im Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (16), miterfasst und häufig prominent gewichtet.

Pathophysiologie der Gangstörungen bei MS

Die Hauptursache für die Gangstörungen bei MS ist die Schädigung von relevanten ZNS-Regionen. Hier ist vor allem die Funktion von Rückenmark und Cerebellum hervorzuheben. Das Rückenmark leitet nicht nur motorische, sensorische und autonome Signale durch efferente und afferente Bahnen vom Gehirn in die Peripherie und umgekehrt weiter, sondern verfügt auch über die Fähigkeit, diese Signale zu integrieren sowie zu modulieren (17–21). Das Cerebellum hat die Aufgabe eines Assoziationszentrums von verschiedenen multisynaptischen Schaltkreisen zwischen Kortex, Basalganglien, Thalamus und Rückenmark; diese sind nicht nur für motorische, sondern auch für höher geordnete kognitive und emotionale Funktionen zuständig (22).

Schädigungen in diesen Regionen führen zu motorischen Defiziten, wie zum Beispiel Paresen und Spastik der unteren Extremitäten, und zu sensorischen Defiziten und Ataxie, die die Gangstörungen prägen. Es ist jedoch unklar und schwer zu beurteilen, inwiefern und in welchem Ausmass die einzelnen Komponenten jeweils dazu beitragen.

Sowohl das Rückenmark als auch das Cerebellum sind Prädilektionsstellen für das Auftreten von fokalen demyelinisierenden Läsionen bei MS. Fokale entzündliche Rückenmarksläsionen finden sich bei bis zu 92% der MS-Patienten, wobei sich 60% davon in der zervikalen Region manifestieren (*Abbildung1a–c*) (23–25). Sie entstehen prinzipiell am Rand des Rückenmarks sowie um

[1] Neurologische Klinik und Poliklinik, Medizinische Abteilungen, Klinische Forschung und Biomedical Engineering, Universitätsspital Basel und Universität Basel
[2] Translational Imaging in Neurology (ThINk) Basel, Medizinische Abteilung und Biomedical Engineering, Universitätsspital Basel und Universität Basel
[3] Reha Rheinfelden, Rheinfelden

den spinalen Zentralkanal herum, und sowohl das Marklager als auch die graue Substanz sind befallen (23, 24, 26–29). Im Marklager sind häufig die kortikospinalen Bahnen, die Hinterstränge und die spinothalamischen Bahnen betroffen (*Abbildung 1c*). Innerhalb dieser Läsionen kommt es zu einem erheblichen axonalen Verlust, zu einem Verlust an Synapsen und zu Zelluntergängen im Marklager respektive in der grauen Substanz (*Abbildung 1b*) (29–31). Im Cerebellum kommt es ebenso zu einer Demyelinisierung sowohl im Marklager als auch in der grauen Substanz (*Abbildung 2a*). In histopathologischen Studien zeigte der zerebelläre Kortex sogar eine grössere Ausdehnung der Demyelinisierungsflächen als das Marklager (32–34). Neben den fokal entzündlichen Prozessen kommt es weiter zu einem diffusen, progredienten neuronalen Zelluntergang in diesen Regionen, am ehesten im Rahmen eines davon unabhängigen degenerativen Prozesses (*Abbildung 2b*) (35–37). Beide Prozesse widerspiegeln sich in einem Volumenverlust (sog. Atrophie) der ZNS-Regionen, vor allem in den spinalen und zerebellären Regionen. Das Ausmass der Atrophie wird auch zunehmend als verlässlicher Biomarker der Behinderungsprogression und der Krankheitslast bei MS-Patienten anerkannt (38, 39).

Kognitive Störungen bei MS können ebenfalls zur Gangstörung beitragen. Obwohl das Gehen bei gesunden Personen normalerweise einen eher geringen kognitiven Einsatz benötigt, sind kognitive Funktionen möglicherweise für den Ausgleich von Gangstörungen bei neurologischen Erkrankungen viel wichtiger. MS-Patienten weisen häufig kognitive Störungen auf, insbesondere im Exekutiv- und Aufmerksamkeitsbereich. Die Defizite nehmen mit längerer Krankheitsdauer und höherem Alter sowie bei Patienten mit progredientem Verlaufstyp zu (40). Weiter besteht eine Assoziation zwischen den kognitiven Störungen bei MS und zum Beispiel der Läsionslast, dem Ausmass an kortikaler und subkortikaler Atrophie sowie einer reduzierten strukturellen Konnektivität (41). Hierbei korreliert die Schwere der Gangstörung mit der vorliegenden kognitiven Störung (42), wobei sich auch eine Verschlechterung der Gangstörung bei paralleler Durchführung von kognitiven Aufgaben (z. B. Sprechen; sogenannte «dual task») gezeigt hat (43, 44). Obwohl ein Zusammenhang zwischen Fatigue und Gangstörungen vermutet wird, gibt es derzeit umstrittene Ergebnisse hinsichtlich ihrer genauen Rolle bei Gangstörungen bei MS (45, 46).

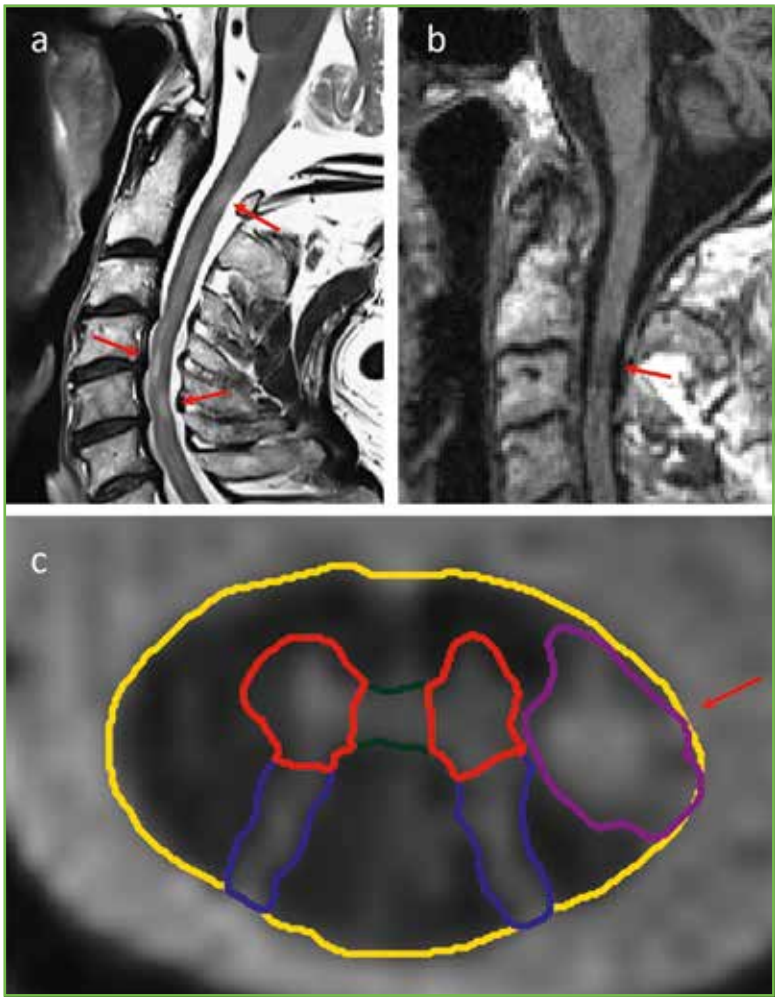

Abbildung 1: T2- (a) und T1-gewichtete (b) sagittale MR-Bilder des zervikalen Rückenmarks bei MS-Patienten. Demyelinisierende Herde (rote Pfeile) finden sich häufig in dieser ZNS-Region (a). Sowohl eine diffuse als auch eine fokale Atrophie im Rahmen von demyelinisierenden Herden (roter Pfeil) kommt häufig bei MS-Patienten vor (b). Axiale Bilder des zervikalen Rückenmarks mit der neuen MR-Sequenz «averaged magnetization inversion recovery acquisitions». Demyelinisierende Herde (roter Pfeil) sowie die Vorder- und Hinterhörner der grauen Substanz werden mit hoher Auflösung und grossem Kontrast abgebildet (c). (Abbildung: C. Tsagkas)

Gangstörungsmuster bei MS-Patienten

Die unterschiedlichen Lokalisationen der Pathologie im ZNS und die entsprechende Heterogenität in klinisch-neurologischen Bildern bei MS-Patienten haben eine grosse Variabilität von Gangstörungsmustern zur Folge. Allerdings ist es bei neueren Studien gelungen, die unterschiedlichen Muster in 3 grosse Kategorien zu klassifizieren:

- ein spastisch-paretisches Gangbild
- ein ataktisches beziehungsweise ataxieähnliches Gangbild und
- ein «unsicheres» Gangbild (47).

Das spastisch-paretische Gangbild wird von einem reduzierten Bewegungsradius im Kniegelenk (insbesondere während der Schwingphasen), einer erhöhten Rechts-links-Asymmetrie und einem reduzierten Bewegungsumfang im Sprunggelenk dominiert (47–50). Andere Charakteristika, die möglicherweise zum gleichen Muster gehören, sind eine Reduktion des Hüftstreckungsumfangs sowie eine Reduktion der Dauer der Hüftstreckung während der Stemmphase (48, 50, 51). Dieses Muster entspricht am ehesten einer überwiegenden Dysfunktion der kortikospinalen Bahnen. Das ataktische beziehungsweise ataxieähnliche Gangbild umfasst eine Variabilität beim Bewegungsumfang an den unteren Extremitäten (z. B. variable Schrittlänge) und am Rumpf und ist mit einer Erhöhung der Fuss- und Zehenanhebung während der mittleren Schwingphase vergesellschaftet. Dieses Muster ist am ehesten im Rahmen einer sensorischen und/oder zerebellären Ataxie zu interpretieren (52–57). Das unsichere Gangbild ist durch eine dynamische Instabilität gekennzeichnet, mit breitbasigem Gang, überflüssigen Rumpfbewegungen sowohl in die mediolaterale als auch in die anteroposteriore Richtung und erhöhtem Bewegungsumfang im Sprunggelenk. Letzteres ist möglicherweise ein Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des

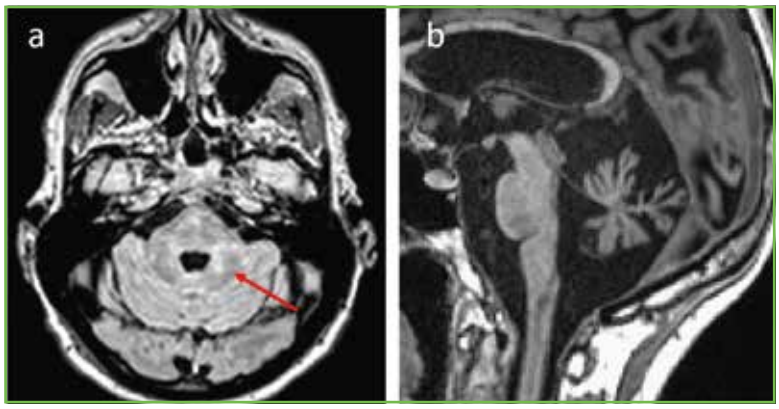

Abbildung 2: T2- (a) und T1-gewichtete (b) sagittale MR-Bilder des Cerebellums bei MS-Patienten. Demyelinisierende Herde (roter Pfeil) finden sich häufig in dieser Region (a). Eine ausgeprägte zerebelläre Atrophie ist ein Zeichen von diffusem, progredientem neuronalem Zelluntergang in dieser ZNS-Region (b). (Abbildung: C. Tsagkas)

Gleichgewichts. Alternativ könnte es auch einer reduzierten Stabilisierung des Sprunggelenks beim Gehen zugrunde liegen. Dieses Muster könnte durch Affektion der zerebellären Fasern geprägt werden.

Andere Charakteristika der Gangstörung bei MS-Patienten sind eine reduzierte Gehgeschwindigkeit, eine Reduktion der Schrittlänge und eine Zeitverlängerung der Doppelstandphase (Zeit, in der der Körper von beiden unteren Extremitäten gleichzeitig unterstützt wird) (48, 58–60). Manche dieser Auffälligkeiten treten im frühen Verlauf der Erkrankung auf, auch wenn eine offensichtliche Gangstörung (bislang) nicht nachgewiesen werden kann (61).

Beurteilung der Gangstörung bei MS-Patienten

Klinische Evaluation der Gangstörung

Die Beurteilung der Gangstörung bei MS-Patienten beginnt mit der klinisch-neurologischen Untersuchung. In Anbetracht der oben genannten Gangstörungsmuster sollten bei MS-Patienten die Einzelmuskelkraft, der Muskeltonus – insbesondere in den unteren Extremitäten – und das Gangbild neurologisch gründlich evaluiert werden. Diese Aspekte sollten bei jeder Konsultation in standardisierten Untersuchungsverfahren, beispielweise mit der EDSS, miterfasst werden. Die mittleren und höheren Zahlenwerte in der EDSS (4,0–7,0) werden weitestgehend von der maximalen Gehstrecke sowie von der Benutzung einer ein- oder beidseitigen Gehhilfe geprägt. Allerdings hat die EDSS eine begrenzte Intrarater- und Interrater-Reproduzierbarkeit sowie eine eingeschränkte Sensitivität für Veränderungen über die Zeit bezüglich Gehfähigkeit (62, 63). Deshalb ist es bei MS-Patienten von grosser Bedeutung, Aspekte der vorliegenden Gangstörung genauer zu quantifizieren, sodass diese Messungen als Verlaufsparameter in Zukunft benutzt werden können.

Die Kombination einer Testung der maximalen Gehgeschwindigkeit über eine kurze Strecke, nämlich der Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT), mit einem Selbstbeurteilungsfragebogen, wie beispielsweise der 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), wird in der klinischen Routine zur Evaluation der Gehfähigkeit empfohlen (64, 65). Es hat sich auch gezeigt, dass der Schwellenwert einer 20%igen Zunahme beim T25FWT ein verlässlicher und klinisch relevanter Marker für die Verschlechterung der Gehfähigkeit ist (66–68). Alternativ kann die maximale Gehstrecke in einer 2- oder 6-minütigen Gehzeit gemessen werden, wobei die 6-minütige Testung bei MS-Patienten mit schwerer Gangstörung eventuell fehleranfälliger ist (65).

Fortgeschrittene Technologien zur Ganganalyse

Dank des technologischen Fortschritts wurden in den letzten 2 Jahrzehnten eine Reihe digitaler Ganganalysenmethoden entwickelt, die eine höhere Genauigkeit und Sensitivität für MS-bezogene Gang- und Gleichgewichtsstörungen und deren Verschlechterung über die Zeit aufweisen (69–71). Diese modernen Technologien teilen sich grob in 2 Kategorien auf: nicht tragbare und tragbare Methoden zur Ganganalyse.

Zu den nicht tragbaren Methoden zur Ganganalyse gehören Systeme zur optischen Bewegungserfassung, Kraftmessplatten und -plattformen sowie Balance-Boards und instrumentierte Gangmatten. Systeme zur optischen Bewegungserfassung benutzen die optoelektronische Stereofotogrammetrie und können die Gangkinematik dreidimensional erfassen und quantifizieren (72–75). Bislang wurden mehrere Studien mit MS-Patienten mithilfe dieser Methoden durchgeführt (47, 48, 59, 61, 76–78), die die Abnormalitäten der Gangstörungen bei MS genauer charakterisieren konnten. Kraftmessplatten benutzen Dehnungsmessstreifen oder piezoelektrische Wandler und können in Laufbändern für kontinuierliche Messungen des Gangzyklus eingegliedert werden. Bei MS wurden diese Methoden bisher zur Evaluation der Ganginitiierung, der posturalen Instabilität und von Gleichgewichtsstörungen verwendet (79–85). Das Wii-Balance-Board wurde bereits als therapeutische Intervention zur Verbesserung des Gleichgewichts erfolgreich eingesetzt (83, 86, 87). Instrumentierte Gangmatten sind einfach zu transportieren, verfügen über Sensoren zur Schritterkennung und können raumzeitliche Gangeigenschaften quantifizieren, wie zum Beispiel Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge, Gangbasis, Stemm- und Doppelstandphase. Hierbei ist GAITRite die bis anhin am häufigsten verwendete Methode, mit der verschiedene Merkmale der Gangstörungen bei MS-Patienten objektiviert wurden (58, 88, 89). Die nicht tragbaren Methoden sind insgesamt hoch präzis, verlässlich und sensitiv. Allerdings ist die nötige Infrastruktur für diese Methoden teuer, und sie sind nicht in der Lage, die Gangprobleme der Patienten in Alltagssituationen widerzuspiegeln (90).

Druck- oder Trägheitssensoren zur Evaluation der Gangkinematik können an verschiedenen Körperteilen (z. B. unter der Fusssohle, Handgelenk, Taille) getragen werden und Informationen bezüglich Gangbild oder Gehfähigkeit aufnehmen. In mehreren Studien wurden bereits solche Methoden zur Evaluation von Gangstörungen bei MS-Patienten angewendet (61, 69, 77, 79, 91–93). Die grössten Vorteile dieser Technologie sind die Möglichkeit für kontinuierliche Messungen am Patienten in der Alltagsumgebung für einen längeren Zeitraum, die tiefen Kosten sowie die Anwendung sowohl für diagnostische als auch für rehabilitative Zwecke. Inzwischen funktionieren solche Sensoren kabellos, sodass deren Signale direkt an das Labor oder die Klinik

gesendet werden können. Allerdings erfassen solche tragbaren Sensoren generell weniger Variablen zur Gehfähigkeit als nicht tragbare Methoden, sie sind fehleranfälliger und können eventuell die täglichen Aktivitäten bei Patienten behindern.
Obwohl die oben genannten modernen Technologien zur Erfassung und Evaluation der Gangstörungen bei MS-Patienten vielversprechend sind, haben sie den Weg in den klinischen Alltag bislang nicht gefunden und werden primär im Bereich der Forschung angewendet. Trotzdem werden sie den Klinikern für objektive Messungen des Gangbilds und der Gehfähigkeit zukünftig immer mehr zur Verfügung stehen.

Therapie der Gangstörungen bei MS

Medikamentöse Therapie

Fampridin

Fampridin ist eine Formulierung von 4-Aminopyridin mit verlängerter Freisetzung, ein Blocker der spannungsgesteuerten Kaliumkanäle sowie ein Aktivator von Kalziumkanälen, der die Signalleitung über demyelinisierte Axone fördern soll. Der genaue Wirkungsmechanismus ist aber aktuell nicht bekannt (94, 95). Zwei multizentrische, plazebokontrollierte, randomisierte, klinische Phase-III-Studien zeigten, dass Fampridin die Gehfähigkeit und vor allem die Gehgeschwindigkeit von MS-Patienten verbessern kann (96–98). In diesen Studien wurde eine durchschnittliche Verbesserung des T25FWT von zirka 25% nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Evaluation von MSWS-12 beobachtet. Allerdings sollten folgende Punkte bei der Verabreichung von Fampridin beachtet werden:

1. Eine Vorgeschichte mit epileptischen Anfällen ist eine relative Kontraindikation für die Anwendung, da in klinischen Studien ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für Krampfanfälle in höheren als der empfohlenen Dosis von täglich 2 × 10 mg beobachtet wurde. Insgesamt betrug die Inzidenz von epileptischen Anfällen in dieser Dosierung 0,4 pro 100 Patientenjahre (1,7 pro 100 Patientenjahre bei einer Dosis von täglich 2 × 15 mg).
2. Zudem darf das Medikament bei Patienten mit mässiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) nicht angewendet werden, da es hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden wird.
3. Eine höhere als die empfohlene Dosis von täglich 2 × 10 mg ist mit häufigeren Nebenwirkungen (u. a. epileptische Anfälle), aber keiner Zunahme der Wirksamkeit vergesellschaftet (99).
4. Nur 35 bis 40% der Patienten haben auf Fampridin laut den klinischen Studien angesprochen, sodass eine erhebliche Zahl von «Therapieversagern» in der klinischen Routine zu erwarten ist. Somit sollte die Wirksamkeit der Medikation mithilfe von objektiven Messungen der Gehfähigkeit (z. B. T25FWT) zirka 2 Monate nach Therapiebeginn klinisch beurteilt werden. Ist keine Besserung zu diesem Zeitpunkt zu beobachten, sollte die Absetzung der Medikation erwogen werden.

Weitere symptomatische medikamentöse Therapien

Weitere Symptome der MS sowie Komorbiditäten können die Gehfähigkeit negativ beeinflussen. Eine Zusammenfassung der gesamten symptomatischen Behandlung würde den Rahmen dieses Artikels sprengen und ist bereits anderenorts publiziert (100–103). Aufgrund der prominenten Rolle der Spastik bei der Gehfähigkeit bei MS wird hier jedoch nochmals kurz auf die antispastische Behandlung eingegangen.
Mehrere pharmakologische Therapieansätze stehen derzeit gegen die Spastik zur Verfügung, obwohl deren Nutzen nicht immer evidenzbasiert ist (104). Bisher fehlten klinischen Studien zu oralen antispastischen Therapien definierte funktionelle Endpunkte, und sie waren häufig unschlüssig im Ergebnis, sodass der absolute und komparative Therapieeffekt dieser Medikamente nicht mit Sicherheit beurteilt werden kann (105). Trotzdem können zurzeit Baclofen, Tizanidin, Dantrolen, Benzodiazepine und Cannabinoide gegen die Spastik bei MS angewendet werden. Zudem wird zur Behandlung der fokalen Spastik Botulinumtoxin appliziert (106). Schliesslich kann eine intrathekale Baclofentherapie zur Behandlung der therapierefraktären Spastik in Erwägung gezogen werden (107–109). Dennoch ist eine multidisziplinäre neurologische und physiotherapeutische Betreuung zur Behandlung der Spastik häufig erforderlich, da die Gehfähigkeit von vielen Patienten mit schweren vorliegenden Paraparesen deutlich von der Bedarfsspastik abhängt (101).

Neurorehabilitation

Der therapeutische Effekt der Rehabilitation bei MS-Patienten sowohl im ambulanten als auch im stationären Rahmen ist gut etabliert (110–117). Es hat sich gezeigt, dass die Rehabilitation eine Besserung der kardiovaskulären Fitness, der Lebensqualität, der Kognition, der komorbiden Depression, der Muskelkraft, der Spastik, des Gleichgewichts und der gesamten Gehfähigkeit bewirken kann (112, 118–126). Körperliche Betätigungen haben insgesamt einen positiven Einfluss auf mehrere pathologische Prozesse der MS, inklusive Immundysregulation, Demyelinisierung, axonalen Untergangs und Neurodegeneration (127, 128). Der therapeutische Effekt wird zudem durch die Steigerung der Intensität, der Wiederholungen und der Spezifität des den Bedürfnissen des Patienten angepassten aufgabenorientierten Trainings erhöht (129). Aufgabenorientiertes Training scheint die Neuroplastizität sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark zu fördern und die Integrität und die funktionelle Konnektivität im ZNS zu modulieren (130, 131).
Zwei kleine Studien postulieren, dass MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Behinderung (EDSS ≥ 5) möglicherweise weniger von der Rehabilitation profitieren (121, 122, 132). Wohingegen andere Studien gezeigt haben, dass auch Patienten mit schweren Gangstörungen (z. B. EDSS bis 6,0) eine Besserung der Gehfähigkeit durch die Rehabilitation erreichen können (130, 133). Bei Patienten mit schwereren neurologischen Defiziten kann ein aufgabenorientiertes Training die Benutzung der jeweiligen Gehhilfsmittel optimieren und die Sturzgefahr reduzieren (134, 135). Robotergestütztes Gehtraining (*Abbildung 3*) kann ebenfalls zur Rehabilitation von MS-Patienten angewendet werden, was möglicherweise wirksamer als die «konventionelle» Rehabilitation sein könnte, insbesondere im Fall von schweren Gangstörungen (136, 137).

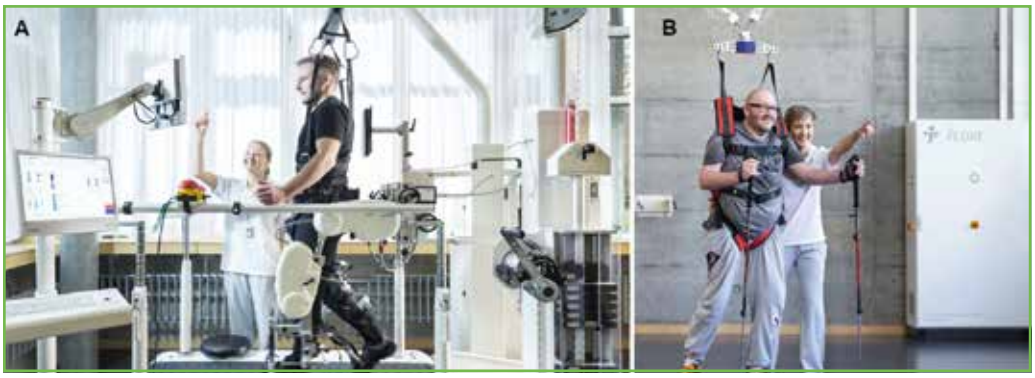

Abbildung 3: Der Lokomat (A) ermöglicht das Training längerer Gehstrecken (Ausdauer), die selektive Erarbeitung der einzelnen Gangphasen und wird zur Tonusregulierung und zur Aktivierung spinaler Rhythmusgeneratoren eingesetzt. Voraussetzung ist eine Kreislaufstabilität des Patienten und ein erhaltenes Schmerzempfinden in den unteren Extremitäten. Mit dem Free Levitation for Overground Active Training (FLOAT) (B) kann unter anderem an Schutzschritten zur Sturzprävention, Gleichgewichtsreaktionen im Stehen und Gehen, Stand- und Gangvariabilität gearbeitet werden. Es bieten sich Variationen zum Training des vestibulären, visuellen und somatosensorischen Systems an. Voraussetzung ist ein freier Sitz sowie eine ausreichende Extensorenaktivität in Knie und Hüfte in beiden Beinen. (Foto: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Reha Rheinfelden)

Bei komplett verlorener Gehfähigkeit können Rehabilitationsprogramme (z. B. im Domizilsetting) zur Aufrechterhaltung der motorischen Funktionen, zur Reduktion der Kontrakturen und zur Linderung von muskuloskelettalen Schmerzen beitragen (138). Allerdings bleiben die Charakteristika der optimalen Kandidaten für die verschiedenen Rehabilitationsmodule sowie die Abhängigkeit des Therapieeffekts von der initialen Gehfähigkeit zurzeit unklar. Ein klar definiertes Rehabilitationsziel mit multidisziplinärem Ansatz und einmal jährlicher Intensivierung ist derzeit zu favorisieren.

Gehhilfsmittel

Gehhilfsmittel reduzieren die Sturzgefahr und den muskuloskelettalen Stress und können dadurch die Gehfähigkeit verbessern. Durch den sensorischen Input an den oberen Extremitäten lassen sich mit Gehstöcken Sensibilitätsstörungen der unteren Extremitäten umgehen, die ebenfalls zur Gangstörung beitragen. Trotzdem sind MS-Patienten gegenüber einer Benutzung von Gehhilfsmitteln aus psychologischen Gründen häufig zurückhaltend. Deshalb sollten die behandelnden Neurologinnen/Neurologen deren Benutzung immer ausführlich mit den Patienten besprechen und begründen sowie deren Vorteile erläutern. Zu den häufig verwendeten Gehhilfsmitteln gehören:

- Gehstöcke, Gehstützen oder Wanderstöcke, die unilateral oder bilateral genutzt werden können (139, 140).
- Rollatoren, die über Handbremsen und einen Sitzplatz verfügen und eine bessere Haltung des Oberkörpers bewirken (sofern optimal eingestellt).
- Fussheberorthesen bei Patienten, bei denen ein Fallfuss die Gehfähigkeit einschränkt und die Sturzgefahr erhöht. Weiter verbessern Fussheberorthesen das Gleichgewicht (141).
- Gehhilfsmittel zur Hüftbeugung (sogenannte «hip flexion assist devices») bestehen aus 2 elastischen Bändern, die an einem Beckengurt und am Schuh befestigt werden und bei relevanten Hüftbeugerparesen die Gehfähigkeit bessern können (142).
- Funktionelle Elektrostimulationsgeräte generieren eine Fusshebung durch Stimulation des N. peroneus, die mit der Schwingphase des Gangzyklus durch einen Triggermechanismus (z. B. Fersenschalter oder Kippsensor) zeitlich abgestimmt wird. Der Effekt dieser Geräte zur Besserung der Gehfähigkeit bei Fussheberparesen ist bereits bei gleichzeitiger Behandlung mit Fampridin gut etabliert (143–147).
- Derzeit wird die Anwendung von Exoskeletten zur Besserung der Gehfähigkeit in der Forschung intensiv untersucht (148–151). In Zukunft werden möglicherweise solche Gehhilfsmittel regelmässig bei MS-Patienten angewendet.

Merkpunkte:

- **Gangstörungen sind ein häufiges Leitsymptom insbesondere bei progredienten Verlaufsformen der Multiplen Sklerose und manifestieren sich mitunter früh im Verlauf mit sehr heterogenen Mustern.**
- **Die Beurteilung der Gangstörung bei MS-Patienten erfolgt im Rahmen der klinisch-neurologischen Untersuchung und mithilfe präziser apparativer Diagnostik.**
- **Eine vorbeugende Therapie zur Reduktion der Krankheitslast und die symptomatische Therapie sind neben der Neurorehabilitation die wichtigsten Behandlungsbausteine zum bestmöglichen Erhalt der Gehfähigkeit bei MS.**

Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft

Gangstörungen bei MS-Patienten gehören mit zu den wichtigsten Faktoren, die zur Behinderung und Stigmatisierung im Alltag beitragen. Sie treten aufgrund des häufigen Befalls von funktionell strategischen ZNS-Regionen bei fast allen Patienten auf. Sie manifestieren sich individuell heterogen, können aber häufig einem spastisch-paretischen, einem ataktischen beziehungsweise ataxieähnlichen oder einem «unsicheren» Gangbildmuster zugeordnet werden. Die Beurteilung der Gangstörung bei MS-Patienten beginnt mit der klinisch-neurologischen Untersuchung, kann aber präziser und umfangreicher mithilfe von nicht tragbaren und trag-

baren Methoden beurteilt werden. Zur symptomatischen Therapie der Gangstörungen bei MS-Patienten dienen medikamentöse Behandlungen (z. B. Fampridin oder antispastische Medikamente), die Neurorehabilitation sowie die Anwendung von verschiedenen Gehhilfsmitteln, die jedoch nur die Problematik lindern und nicht vollständig aufheben können. Somit ist die Prophylaxe von Krankheitsaktivität und Zelluntergang in diesen Regionen der wichtigste therapeutische Schritt. Mit der Entwicklung einer Vielzahl von Medikamenten in unterschiedlichen Applikationsformen, nicht nur für schubförmig-remittierende, sondern auch für progrediente Verlaufsformen, sollte in Zukunft eine Reduktion der Gangstörungen zu erwarten sein respektive zumindest das verzögerte Auftreten einer Gangstörung im individuellen Verlauf erreicht werden.

Korrespondenzadresse:
Dr. Charidimos Tsagkas
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
E-Mail: charidimos.tsagkas@usb.ch

Referenzen

1. Thompson AJ et al.: Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-1636. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
2. Reich DS et al.: Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMra1401483
3. Blozik E et al.: Epidemiology and costs of multiple sclerosis in Switzerland: an analysis of health-care claims data, 2011–2015. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:2737-2745. doi:10.2147/NDT.S143180
4. Feigin VL et al.: Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):459-480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30499-X
5. Wallin MT et al.: Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(3):269-285. doi:10.1016/S1474-4422(18)30443-5
6. Kister I et al.: Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. Neurology. 2013;80(11):1018-1024. doi:10.1212/WNL.0b013e3182872855
7. Hobart JC et al.: Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology. 2003;60(1):31-36. doi:10.1212/wnl.60.1.31
8. Larocca NG: Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. The Patient. 2011;4(3):189-201. doi:10.2165/11591150-000000000-00000
9. Heesen C et al.: Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2008;14(7):988-991. doi:10.1177/1352458508088916
10. Hartung HP: Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 1 – healthcare professionals' perspectives. Eur Neurol Rev. Published online July 15, 2011. https://touchneurology.com/multiple-sclerosis/journal-articles/impact-of-mobility-impairment-in-multiple-sclerosis-1-healthcare-professionals-perspectives/
11. Gehlsen G et al.: Gait characteristics in multiple sclerosis: progressive changes and effects of exercise on parameters. Arch Phys Med Rehabil. 1986;67(8):536-539.
12. Noseworthy JH et al.: Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(13):938-952. doi:10.1056/NEJM200009283431307
13. Feys P et al.: Walking capacity and ability are more impaired in progressive compared to relapsing type of multiple sclerosis. Eur J Phys Rehabil Med. 2015;51(2):207-210.
14. Kantarci OH et al.: Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. Ann Neurol. 2016;79(2):288-294. doi:10.1002/ana.24564
15. Nijeholt GJ et al.: Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. Brain. 1998;121(4):687-697. doi:10.1093/brain/121.4.687
16. Cutter GR et al.: Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain J Neurol. 1999;122 (Pt 5):871-882. doi:10.1093/brain/122.5.871
17. Ropper AH et al.: Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition. McGraw Hill Professional; 2014.
18. Snell RS: Clinical Neuroanatomy. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
19. Haines DE: Neuroanatomy in Clinical Context: an Atlas of Structures, Sections, Systems, and Syndromes. Wolters Kluwer Health; 2014.
20. Nógrádi A et al.: Anatomy and physiology of the spinal cord. Landes Bioscience; 2013. Accessed March 31, 2018. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6229/
21. Blumenfeld H: Neuroanatomy Through Clinical Cases. Sinauer Associates; 2010.
22. Koziol LF et al.: Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. Cerebellum Lond Engl. 2014;13(1):151-177. doi:10.1007/s12311-013-0511-x
23. Eden D et al.: Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. Brain. 2019;142(3):633-646. doi:10.1093/brain/awy352
24. Weier K et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. Mult Scler J. 2012;18(11):1560-1569. doi:10.1177/1352458512442754
25. Hua LH et al.: Thoracic spinal cord lesions are influenced by the degree of cervical spine involvement in multiple sclerosis. Spinal Cord. 2015;53(7):520-525. doi:10.1038/sc.2014.238
26. Bot JCJ et al.: Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: Added value of spinal MRI examination. Neurology. 2004;62(2):226-233. doi:10.1212/WNL.62.2.226
27. Kearney H et al.: Spinal cord MRI in multiple sclerosis – diagnostic, prognostic and clinical value. Nat Rev Neurol. 2015;11(6):327-338. doi:10.1038/nrneurol.2015.80
28. Schmierer K et al.: Quantifying multiple sclerosis pathology in post mortem spinal cord using MRI. NeuroImage. 2018;182:251-258. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.01.052
29. Petrova N et al.: Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited: Axonal Loss in the MS Spinal Cord Revisited. Brain Pathol. 2018;28(3):334-348. doi:10.1111/bpa.12516
30. Petrova N et al.: Synaptic Loss in Multiple Sclerosis Spinal Cord. Ann Neurol. 2020;88(3):619-625. doi:10.1002/ana.25835
31. Gilmore CP et al.: Spinal cord grey matter lesions in multiple sclerosis detected by post-mortem high field MR imaging: Mult Scler J. Published online October 9, 2008. doi:10.1177/1352458508096876
32. Kutzelnigg A et al.: Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. Brain Pathol. 2007;17(1):38-44. doi:10.1111/j.1750-3639.2006.00041.x
33. Howell OW et al.: Extensive grey matter pathology in the cerebellum in multiple sclerosis is linked to inflammation in the subarachnoid space. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015;41(6):798-813. doi:10.1111/nan.12199
34. Gilmore CP et al.: Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(2):182-187. doi:10.1136/jnnp.2008.148767
35. Tsagkas C et al.: Spinal cord volume loss: a marker of disease progression in multiple sclerosis. Neurology. 2018;91(4):e349-e358. doi:10.1212/WNL.0000000000005853
36. Parmar K et al.: Regional cerebellar volume loss predicts future disability in multiple sclerosis patients. The Cerebellum. Published online Aug 21, 2021. doi:10.1007/s12311-021-01312-0
37. Parmar K et al.: The role of the cerebellum in multiple sclerosis – 150 years after Charcot. Neurosci Biobehav Rev. 2018;89:85-98. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.012
38. Radue EW et al.: Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. Neurology. 2015;84(8):784-793. doi:10.1212/WNL.0000000000001281
39. Tsagkas C et al.: Central nervous system atrophy predicts future dynamics of disability progression in a real-world multiple sclerosis cohort. Eur J Neurol. 2021;n/a(n/a). doi:10.1111/ene.15098
40. DeLuca J et al.: Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2020;16(6):319-332. doi:10.1038/s41582-020-0355-1
41. Rocca MA et al.: Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2015;14(3):302-317. doi:10.1016/S1474-4422(14)70250-9
42. Benedict RHB et al.: Upper and lower extremity motor function and cognitive impairment in multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc JINS. 2011;17(4):643-653. doi:10.1017/S1355617711000403
43. Hamilton F et al.: Walking and talking: an investigation of cognitive-motor dual tasking in multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2009;15(10):1215-1227. doi:10.1177/1352458509106712
44. Kalron A et al.: Walking while talking – difficulties incurred during the initial stages of multiple sclerosis disease process. Gait Posture. 2010;32(3):332-335. doi:10.1016/j.gaitpost.2010.06.002
45. Feys P et al.: Effect of time of day on walking capacity and self-reported fatigue in persons with multiple sclerosis: a multi-center trial. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2012;18(3):351-357. doi:10.1177/1352458511419881
46. Huisinga JM et al.: Is There a Relationship Between Fatigue Questionnaires and Gait Mechanics in Persons With Multiple Sclerosis? Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(10):1594-1601. doi:10.1016/j.apmr.2011.05.017
47. Filli L et al.: Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time. Sci Rep. 2018;8:4984. doi:10.1038/s41598-018-22676-0
48. Kelleher KJ et al.: The characterisation of gait patterns of people with multiple sclerosis. Disabil Rehabil. 2010;32(15):1242-1250. doi:10.3109/09638280903464497
49. Pau M et al.: Effect of spasticity on kinematics of gait and muscular activation in people with Multiple Sclerosis. J Neurol Sci. 2015;358(1):339-344. doi:10.1016/j.jns.2015.09.352

50. Severini G et al.: Evaluation of Clinical Gait Analysis parameters in patients affected by Multiple Sclerosis: Analysis of kinematics. Clin Biomech. 2017;45:1-8. doi:10.1016/j.clinbiomech.2017.04.001
51. Huisinga JM et al.: Gait mechanics are different between healthy controls and patients with multiple sclerosis. J Appl Biomech. 2013;29(3):303-311. doi:10.1123/jab.29.3.303
52. Schniepp R et al.: Gait ataxia in humans: vestibular and cerebellar control of dynamic stability. J Neurol. 2017;264(1):87-92. doi:10.1007/s00415-017-8482-3
53. Schniepp R et al.: Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. J Neurol. 2017;264(2):277-283. doi:10.1007/s00415-016-8342-6
54. Palliyath S et al.: Gait in patients with cerebellar ataxia. Mov Disord. 1998;13(6):958-964. doi:10.1002/mds.870130616
55. Ilg W et al.: Gait ataxia – specific cerebellar influences and their rehabilitation. Mov Disord. 2013;28(11):1566-1575. doi:10.1002/mds.25558
56. Serrao M et al.: Gait Pattern in Inherited Cerebellar Ataxias. The Cerebellum. 2012;11(1):194-211. doi:10.1007/s12311-011-0296-8
57. Wuehr M et al.: Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia. Gait Posture. 2013;37(2):214-218. doi:10.1016/j.gaitpost.2012.07.003
58. Givon U et al.: Gait analysis in multiple sclerosis: Characterization of temporal–spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. Gait Posture. 2009;29(1):138-142. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.07.011
59. Benedetti MG et al.: Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. Mult Scler J. 1999;5(5):363-368. doi:10.1177/135245859900500510
60. Lizrova Preiningerova J et al.: Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5). J NeuroEngineering Rehabil. 2015;12(1):14. doi:10.1186/s12984-015-0001-0
61. Martin CL et al.: Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2006;12(5):620-628. doi:10.1177/1352458506070658
62. Goodkin DE: EDSS reliability. Neurology. 1991;41[2(Pt1]):332. doi:10.1212/wnl.41.2_part_1.332
63. Hobart J et al.: Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. Brain J Neurol. 2000;123 (Pt 5):1027-1040. doi:10.1093/brain/123.5.1027
64. Bethoux F et al.: Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: which assessment tools are useful in clinical practice? Int J MS Care. 2011;13(1):4-14. doi:10.7224/1537-2073-13.1.4
65. Gijbels D et al.: Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2012;18(3):364-371. doi:10.1177/1352458511420598
66. Kragt JJ et al.: Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2006;12(5):594-598. doi:10.1177/1352458506070768
67. Cohen JA et al.: The Clinical Meaning of Walking Speed as Measured by the Timed 25-Foot Walk in Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2014;71(11):1386-1393. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1895
68. Schwid SR et al.: Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? Neurology. 2002;58(8):1294-1296. doi:10.1212/wnl.58.8.1294
69. Spain RI et al.: Body-worn sensors capture variability, but not decline, of gait and balance measures in multiple sclerosis over 18 months. Gait Posture. 2014;39(3):958-964. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.12.010
70. Najafi B et al.: Laboratory in a box: Wearable sensors and its advantages for gait analysis. In: 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2011:6507-6510. doi:10.1109/IEMBS.2011.6091605
71. Aly NM et al.: A novel computer-based technique for the assessment of tremor in Parkinson's disease. Age Ageing. 2007;36(4):395-399. doi:10.1093/ageing/afm061
72. Muro-de-la-Herran A et al.: Gait analysis Methods: an overview of wearable and non-wearable systems, Highlighting Clinical Applications. Sensors. 2014;14(2):3362-3394. doi:10.3390/s140203362
73. Gomatam A et al.: Multimodal gait recognition based on stereo vision and 3D template matching. 2004:410.
74. Liu H et al.: Automatic gait recognition from a distance. In: 2010 Chinese Control and Decision Conference. 2010:2777-2782. doi:10.1109/CCDC.2010.5498729
75. Kim J et al.: Low-cost implementation of a self-paced treadmill by using a commercial depth sensor. In: 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2013:874-877. doi:10.1109/EMBC.2013.6609640
76. Remelius JG et al.: Gait impairments in persons with multiple sclerosis across preferred and fixed walking speeds. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(9):1637-1642. doi:10.1016/j.apmr.2012.02.019
77. Galea MP et al.: Gait and balance deterioration over a 12-month period in multiple sclerosis patients with EDSS scores ≤ 3.0. NeuroRehabilitation. 2017;40(2):277-284. doi:10.3233/NRE-161413
78. Behrens J et al.: Using perceptive computing in multiple sclerosis – the Short Maximum Speed Walk test. J NeuroEngineering Rehabil. 2014;11(1):89. doi:10.1186/1743-0003-11-89
79. Carpinella I et al.: Quantitative assessment of upper limb motor function in Multiple Sclerosis using an instrumented Action Research Arm Test. J NeuroEngineering Rehabil. 2014;11(1):67. doi:10.1186/1743-0003-11-67
80. Hatzitaki V et al.: Learning of a novel visuo-postural co-ordination task in adults with multiple sclerosis. J Rehabil Med. 2006;38(5):295-301. doi:10.1080/16501970600680247
81. Remelius JG et al.: Gait initiation in multiple sclerosis. Motor Control. 2008;12(2):93-108. doi:10.1123/mcj.12.2.93
82. Cattaneo D et al.: Sensory impairments in quiet standing in subjects with multiple sclerosis. Mult Scler J. 2009;15(1):59-67. doi:10.1177/1352458508096874
83. Prosperini L et al.: The aiagnostic accuracy of static posturography in predicting accidental falls in people with multiple sclerosis. Neurorehabil Neural Repair. 2013;27(1):45-52. doi:10.1177/1545968312445638
84. Castelli L et al.: We-Measure: Toward a low-cost portable posturography for patients with multiple sclerosis using the commercial Wii balance board. J Neurol Sci. 2015;359(1):440-444. doi:10.1016/j.jns.2015.10.016
85. Goble DJ et al.: Balance declines may predict relapse onset in multiple sclerosis – a case study. J Dev Phys Disabil. 2014;26(2):145-150. doi:10.1007/s10882-013-9350-4
86. Brichetto G et al.: The effect of Nintendo® Wii® on balance in people with multiple sclerosis: a pilot randomized control study. Mult Scler J. 2013;19(9):1219-1221. doi:10.1177/1352458512472747
87. Nilsagård YE et al.: Balance exercise for persons with multiple sclerosis using Wii games: a randomised, controlled multi-centre study. Mult Scler J. 2013;19(2):209-216. doi:10.1177/1352458512450088
88. Hochsprung A et al.: Clinical validity of the quantitative gait variables in patients with multiple sclerosis. A comparison of the Timed 25-foot Walk Test and the GAITRite ® Electronic Walkway system. Rev Neurol. 2014;59(1):8-12.
89. Sosnoff JJ et al.: Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability. Gait Posture. 2012;36(1):154-156. doi:10.1016/j.gaitpost.2011.11.027
90. Owings TM et al.: Measuring step kinematic variability on an instrumented treadmill: how many steps are enough? J Biomech. 2003;36(8):1215-1218. doi:10.1016/S0021-9290(03)00108-8
91. Viqueira Villarejo M et al.: Technological solution for determining gait parameters using pressure sensors: A case study of multiple sclerosis patients. Biomed Mater Eng. 2014;24(6):3511-3522. doi:10.3233/BME-141177
92. Greene BR et al.: Assessment and classification of early-stage multiple sclerosis with inertial sensors: comparison against clinical measures of disease state. IEEE J Biomed Health Inform. 2015;19(4):1356-1361. doi:10.1109/JBHI.2015.2435057
93. Craig JJ et al.: Instrumented balance and walking assessments in persons with multiple sclerosis show strong test-retest reliability. J Neuroeng Rehabil. 2017;14(1):43. doi:10.1186/s12984-017-0251-0
94. Malhotra M et al.: Dalfampridine: Review on its recent development for symptomatic improvement in patients with multiple sclerosis. Arab J Chem. 2016;9:S1443-S1449. doi:10.1016/j.arabjc.2012.03.017
95. Dunn J et al.: Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2011;27(7):1415-1423. doi:10.1185/03007995.2011.583229
96. Goodman AD et al.: A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010;68(4):494-502. doi:10.1002/ana.22240
97. Goodman AD et al.: A pooled analysis of two phase 3 clinical trials of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. Int J MS Care. 2014;16(3):153-160. doi:10.7224/1537-2073.2013-023
98. Goodman AD et al.: Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Lond Engl. 2009;373(9665):732-738. doi:10.1016/S0140-6736(09)60442-6
99. Goodman AD et al.: Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2007;13(3):357-368. doi:10.1177/1352458506069538
100. Guidelines MSCP. Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis. Paralyzed Veterans of America; 1998.
101. Haselkorn JK et al.: Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. J Spinal Cord Med. 2005;28(2):167-199.
102. O'Connor AB et al.: Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. Pain. 2008;137(1):96-111. doi:10.1016/j.pain.2007.08.024
103. Samkoff LM et al.: Symptomatic management in multiple sclerosis. Neurol Clin. 2011;29(2):449-463. doi:10.1016/j.ncl.2011.01.008
104. A. Bethoux F, Sutliff M: Management of spasticity. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. Multiple Sclerosis Therapeutics. 4th ed. Cambridge University Press; 2011:666-675. doi:10.1017/CBO9781139023986.060
105. Shakespeare D et al.: Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(4):CD001332. doi:10.1002/14651858.CD001332
106. Dressler D et al.: Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. J Neurol. 2017;264(1):112-120. doi:10.1007/s00415-016-8304-z
107. Erwin A et al.: Intrathecal baclofen in multiple sclerosis: too little, too late? Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2011;17(5):623-629. doi:10.1177/1352458510395056
108. Sammaraiee Y et al.: Intrathecal baclofen for multiple sclerosis related spasticity: A twenty year experience. Mult Scler Relat Disord. 2019;27:95-100. doi:10.1016/j.msard.2018.10.009
109. Stevenson VL: Intrathecal Baclofen in Multiple Sclerosis. Eur Neurol. 2014;72(Suppl. 1):32-34. doi:10.1159/000367623

110. Kesselring J: Neurorehabilitation in multiple sclerosis – what is the evidence-base? J Neurol. 2004;251(4):iv25-iv29. doi:10.1007/s00415-004-1405-0
111. Rietberg MB et al.: Exercise therapy for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1). doi:10.1002/14651858.CD003980.pub2
112. Patti F et al.: The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. J Neurol. 2002;249(8):1027-1033. doi:10.1007/s00415-002-0778-1
113. Pilutti LA: Adapted exercise interventions for persons with progressive multiple sclerosis. Appl Physiol Nutr Metab. 2013;38(3):357-357. doi:10.1139/apnm-2012-0348
114. Leone C et al.: Effects of Rehabilitation on Gait Pattern at Usual and Fast Speeds Depend on Walking Impairment Level in Multiple Sclerosis. Int J MS Care. 2018;20(5):199-209. doi:10.7224/1537-2073.2015-078
115. Zuber P et al.: Efficacy of inpatient personalized multidisciplinary rehabilitation in multiple sclerosis: behavioural and functional imaging results. J Neurol. Published online March 2, 2020. doi:10.1007/s00415-020-09768-6
116. Kesselring J: Neurorehabilitation: a bridge between basic science and clinical practice. Eur J Neurol. 2001;8(3):221-225. doi:10.1046/j.1468-1331.2001.00193.x
117. Amatya B et al.: Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1). doi:10.1002/14651858.CD012732.pub2
118. Petajan JH et al.: Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1996;39(4):432-441. doi:10.1002/ana.410390405
119. DeBolt LS et al.: The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85(2):290-297. doi:10.1016/j.apmr.2003.06.003
120. Latimer-Cheung AE et al.: 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. Arch Phys Med Rehabil. 2013;94(9):1800-1828.e3. doi:10.1016/j.apmr.2013.04.020
121. Snook EM et al.: Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurorehabil Neural Repair. 2009;23(2):108-116. doi:10.1177/1545968308320641
122. Kalron A et al.: Quantifying gait impairment using an instrumented treadmill in people with multiple sclerosis. ISRN Neurol. 2013;2013:867575. doi:10.1155/2013/867575
123. Barclay A, Paul L, MacFarlane N, McFadyen AK: The effect of cycling using active-passive trainers on spasticity, cardiovascular fitness, function and quality of life in people with moderate to severe Multiple Sclerosis (MS); a feasibility study. Mult Scler Relat Disord. 2019;34:128-134. doi:10.1016/j.msard.2019.06.019
124. Rooney S et al.: Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in patients with multiple sclerosis independent of disease severity. Disabil Rehabil. 2021;43(5):632-639. doi:10.1080/09638288.2019.1634768
125. Sadeghi Bahmani D et al.: In Patients with multiple sclerosis, both objective and subjective sleep, depression, fatigue, and paresthesia improved after 3 weeks of regular exercise. Front Psychiatry. 2019;10:265. doi:10.3389/fpsyt.2019.00265
126. Zimmer P et al.: High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2018;24(12):1635-1644. doi:10.1177/1352458517728342
127. Guo LY et al.: Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. J Neurosci Res. 2020;98(3):509-523. doi:10.1002/jnr.24524
128. Gentile A et al.: Immunomodulatory effects of exercise in experimental multiple sclerosis. Front Immunol. 2019;10:2197. doi:10.3389/fimmu.2019.02197
129. Patt N et al.: High-intensity interval training and energy management education, compared with moderate continuous training and progressive muscle relaxation, for improving health-related quality of life in persons with multiple sclerosis: study protocol of a randomized controlled superiority trial with six months' follow-up. BMC Neurol. 2021;21(1):65. doi:10.1186/s12883-021-02084-0
130. Baird JF et al.: Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2018;18(6):493-502. doi:10.1080/14737175.2018.1478289
131. Prosperini L et al.: Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2019;25(10):1348-1362. doi:10.1177/1352458519846096
132. Patti F et al.: Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients – a randomised controlled trial. J Neurol. 2003;250(7):861-866. doi:10.1007/s00415-003-1097-x
133. Ramari C et al.: The importance of lower-extremity muscle strength for lower-limb functional capacity in multiple sclerosis: Systematic review. Ann Phys Rehabil Med. 2020;63(2):123-137. doi:10.1016/j.rehab.2019.11.005
134. Hayes S et al.: Interventions for preventing falls in people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;11:CD012475. doi:10.1002/14651858.CD012475.pub2
135. Martini DN et al.: ADSTEP: Preliminary investigation of a multicomponent walking aid program in people with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2018;99(10):2050-2058. doi:10.1016/j.apmr.2018.05.023
136. Lo AC et al.: Improving gait in multiple sclerosis using robot-assisted, body weight supported treadmill training. Neurorehabil Neural Repair. 2008;22(6):661-671. doi:10.1177/1545968308318473
137. Sconza C et al.: Robot-Assisted Gait Training in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Crossover Trial. Medicina (Mex). 2021;57(7):713. doi:10.3390/medicina57070713
138. Freeman J et al.: Assessment of a home-based standing frame programme in people with progressive multiple sclerosis (SUMS): a pragmatic, multi-centre, randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. Lancet Neurol. 2019;18(8):736-747. doi:10.1016/S1474-4422(19)30190-5
139. Gianfrancesco MA et al.: Speed- and cane-related alterations in gait parameters in individuals with multiple sclerosis. Gait Posture. 2011;33(1):140-142. doi:10.1016/j.gaitpost.2010.09.016
140. Cohen ET et al.: Trekking poles to aid multiple sclerosis walking impairment. Int J MS Care. 2021;23(3):135-141. doi:10.7224/1537-2073.2020-064
141. Cattaneo D et al.: Do static or dynamic AFOs improve balance? Clin Rehabil. 2002;16(8):894-899. doi:10.1191/0269215502cr547oa
142. Sutliff MH et al.: Efficacy and safety of a hip flexion assist orthosis in ambulatory multiple sclerosis patients. Arch Phys Med Rehabil. 2008;89(8):1611-1617. doi:10.1016/j.apmr.2007.11.065
143. Miller Renfrew L et al.: Evaluating the effect of functional electrical stimulation used for foot drop on aspects of health-related quality of life in people with multiple sclerosis. Int J MS Care. 2019;21(4):173-182. doi:10.7224/1537-2073.2018-015
144. Paul L et al.: The effect of functional electrical stimulation on the physiological cost of gait in people with multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2008;14(7):954-961. doi:10.1177/1352458508090667
145. Downing A et al.: Effect of a 2-week trial of functional electrical stimulation on gait function and quality of life in people with multiple sclerosis. Int J MS Care. 2014;16(3):146-152. doi:10.7224/1537-2073.2013-032
146. Mayer L et al.: Effects of functional electrical stimulation on gait function and quality of life for people with multiple sclerosis taking dalfampridine. Int J MS Care. 2015;17(1):35-41. doi:10.7224/1537-2073.2013-033
147. Miller L et al.: Functional Electrical Stimulation for Foot Drop in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect on Gait Speed. Arch Phys Med Rehabil. 2017;98(7):1435-1452. doi:10.1016/j.apmr.2016.12.007
148. McGibbon CA et al.: Evaluation of the Keeogo exoskeleton for assisting ambulatory activities in people with multiple sclerosis: an open-label, randomized, cross-over trial. J NeuroEngineering Rehabil. 2018;15(1):117. doi:10.1186/s12984-018-0468-6
149. Fernández-Vázquez D et al.: Wearable robotic gait training in persons with multiple sclerosis: a satisfaction study. Sensors. 2021;21(14):4940. doi:10.3390/s21144940
150. Androwis GJ et al.: A pilot randomized controlled trial of robotic exoskeleton-assisted exercise rehabilitation in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2021;51. doi:10.1016/j.msard.2021.102936
151. Sesenna G et al.: Walking with UAN.GO Exoskeleton: Training and Compliance in a Multiple Sclerosis Patient. Neurol Int. 2021;13(3):428-438. doi:10.3390/neurolint13030042