

Neurorehabilitation bei Multipler Sklerose

■ S. Beer, J. Kesselring

Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation, Rehabilitationszentrum, Valens

Summary

Beer S, Kesselring J. [Neurorehabilitation in multiple sclerosis.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2009; 160:46–51.

Multiple sclerosis is a highly complex disease with various underlying pathologies, highly variable course and often unpredictable change of disease activity. Despite the undisputed positive impact of immuno-modulatory treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis, a major part of patients will gradually accumulate pathological changes at different sites of the central nervous system (CNS) leading to a broad pattern of symptoms, functional deficits and disabilities with complex interferences. In addition, patients with primary progressive course (15–20%) are not responding to these immuno-modulatory agents. Symptomatic therapies have been shown to be helpful, reducing or alleviating certain complaints and functional deficits. The use of these agents, however, is often limited due to side effects. Considering the complexity of multiple sclerosis affecting different personal, social and economic aspects, there is a continuing need for an individualised comprehensive, multidisciplinary long-term management, which constitutes the basic concept of rehabilitation. There is strong evidence that inpatient multidisciplinary rehabilitation is effective in multiple sclerosis decreasing disability and handicap in spite of disease progression. The value of individualised physical therapy and of an adapted endurance or resistance training is also undoubted, leading to significant improvements in disability, mobility, quality of life and reducing risk of falls. For other treatment modalities, however, the impact is less clear. There are disease-specific aspects (especially thermo-

sensitivity, fatigue), which should be considered in planning and performing rehabilitation measures in multiple sclerosis patients. The benefit may be influenced by disability level and cognitive functions. Recent findings suggest that brain plasticity with compensatory brain activation is progressively lost during the course of disease, which emphasises the need of an early evaluation of multiple sclerosis patients for the necessity of rehabilitation measures.

Keywords: multiple sclerosis; neurorehabilitation

Einleitung

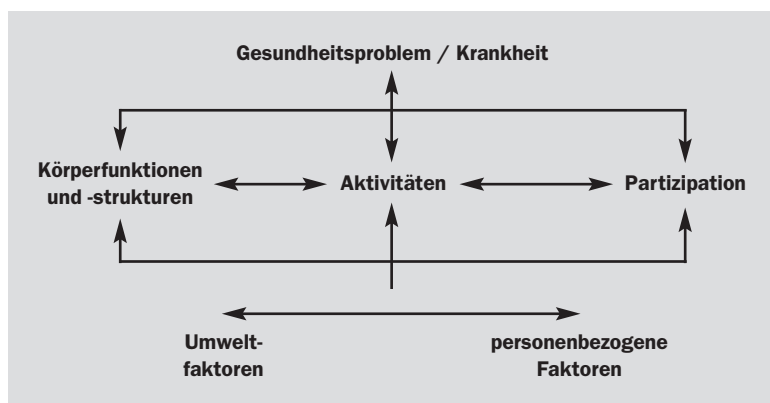
Die Multiple Sklerose ist ein komplexes Krankheitsbild mit hoher Variabilität und einem breiten Spektrum an zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen [1], des Verlaufes [2, 3] und funktioneller Störungen. Die verfügbaren medikamentösen Therapien (Schubbehandlung, immunmodulierende Therapien, symptomatische Therapien) tragen zwar oft dazu bei, die Entzündungs- und Krankheitsaktivität zu verringern und auch die Symptome zu lindern [4–8], können die Krankheitsprogression jedoch nicht verhindern. In vielen Fällen kommt es im Langzeitverlauf zu einer zunehmenden Akkumulation von funktionellen Defiziten [9, 10] mit entsprechenden Auswirkungen auf die persönlichen Aktivitäten, soziale Partizipation und Lebensqualität der Betroffenen und Angehörigen [11, 12], Verlust der Arbeitsfähigkeit [13, 14] und weiteren sozioökonomischen Folgen [15, 16].

ICF-Modell und rehabilitativer Ansatz

Die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der WHO [17] bietet die Möglichkeit einer standardisierten, umfassenden Erfassung gesundheitsrelevanter Domänen: in diesem bio-psycho-sozialen Modell wird die klassische bio-medizinische

Korrespondenz:
Dr. med. Serafin Beer
Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation
Rehabilitationszentrum
CH-7317 Valens
e-mail: s.beer@klinik-valens.ch

Abbildung 1 ICF-Modell (WHO 2001) als Basis eines umfassenden Betreuungskonzeptes.



Vorstellung (Krankheit, Pathologie, Funktionsstörung) erweitert durch die Erfassung der Auswirkungen einer gesundheitlichen Störung auf die persönlichen Aktivitäten und soziale Partizipation unter Berücksichtigung wichtiger Kontextfaktoren (Umweltfaktoren, personenbezogener Faktoren) (Abb. 1). Während die medikamentösen Therapien der Multiplen Sklerose auf bio-medizinische Aspekte fokussieren, ist der Ansatz der Rehabilitation umfassender. Neben einer Verbesserung der Funktion zielt eine Rehabilitationsbehandlung darauf ab, die Auswirkungen der pathologischen Veränderungen und Funktionsstörungen auf die individuellen persönlichen Aktivitäten und die soziale Partizipation zu verringern [18], um behinderten Personen einen optimalen Grad an physischer, mentaler, intellektueller und sozialer Leistungsfähigkeit zu ermöglichen [19, 20]. Dabei stellt die umfassende Information der Betroffenen und Angehörigen über medizinische Aspekte und interventionelle Möglichkeiten einen wesentlichen Aspekt dieses Ansatzes dar [21]. All diese Massnahmen sollten in ein Langzeitkonzept mit individualisierten spezifischen, realistischen Zielen in Abhängigkeit der Krankheitscharakteristika sowie der Anforderungen der Betroffenen und ihres Umfelds eingebettet sein [5].

Gerade bei einem so komplexen Krankheitsbild wie der Multiplen Sklerose muss ein solcher Therapieansatz grundsätzlich multidisziplinär bzw. transdisziplinär organisiert sein, da die Zielvorgaben die Kernkompetenz der einzelnen Therapiedisziplinen übersteigen [5, 22]. Das ICF-Modell eignet sich nicht nur als einheitliches, umfassendes Erfassungsinstrument, es lässt sich auch als Mittel für einen standardisierten, Patienten-orientierten Zielsetzungsprozess einsetzen [23–25].

Modus und Evidenz der Wirksamkeit rehabilitativer Massnahmen

Der Modus (stationäre multidisziplinäre Rehabilitation, ambulante bzw. Domizil-basierte Rehabilitation) der rehabilitativen Massnahmen ist abhängig von Krankheitscharakteristika, Behinderungsgrad, individuellen Anforderungen und spezifischen Zielen sowie von der Verfügbarkeit der Therapien [5, 26, 27].

Die beste Evidenz für die Wirksamkeit findet sich für das Konzept einer multidisziplinären Rehabilitation (Abb. 2): In einer systematischen Cochrane Review [28] kommen die Autoren zum Schluss, dass durch eine multidisziplinäre stationäre Rehabilitation bei Multipler Sklerose eine Verbesserung in den persönlichen Aktivitäten (Behinderung) und sozialer Partizipation erreicht werden kann, auch wenn keine Verbesserungen auf funktioneller Ebene (gemessen am EDSS als Ausdruck der Krankheitsprogression) nachweisbar sind. Die negativen Resultate einer Studie von Storr und Mitarbeitern dürften vermutlich methodologische Gründe haben (kleine Patientengruppe, Fehlen einer formalen Evaluation der Notwendigkeit/Ziele einer Rehabilitation, Probleme in der quantitativen Erfassung des Behandlungseffektes) [29].

Eine wichtige Schlussfolgerung der Cochrane Review ist die Empfehlung, dass Multiple-Sklerose-Patienten regelmässig unabhängig von der Verlaufsform hinsichtlich der Notwendigkeit angemessener rehabilitativer Massnahmen evaluiert werden und dass Modus und Art der Rehabilitationsmassnahmen den spezifischen Bedürfnissen der Betroffenen angepasst werden sollten [28].

Für ambulante bzw. Domizil-basierte multidisziplinäre Rehabilitationsprogramme ist der Therapieeffekt mit begrenzter Evidenz für eine kurzzeitige Verbesserung der Symptome, Behinderung, Partizipation und Lebensqualität weniger klar belegt [30–34].

Der Nachweis der Effektivität ist für die einzelnen Therapiemodalitäten unterschiedlich. Am besten untersucht ist die Physiotherapie. Es besteht eine gute Evidenz für den positiven Effekt einer individuellen Physiotherapie zur Reduktion der Behinderung, Verbesserung der Mobilität und Verringerung des Sturzrisikos [35, 36]. Ebenso weisen die bisher publizierten Studien einen positiven Effekt für ein angepasstes moderates Ausdauertraining bzw. aerobes Training nach, während die Evidenz für den Effekt eines Krafttrainings aufgrund der geringen Anzahl Studien limitiert ist [37]. Bei wenig behinderten Multiple-Sklerose-

Neben diesen allgemeinen und weiteren unspezifischen Faktoren (muskulärer Dekonditionierung, Kontrakturen usw.) sind in der Neurorehabilitation der Multiplen Sklerose krankheitsspezifische Aspekte zu beachten [52]. Eine neuere Erkenntnis ist die Tatsache, dass bei Multiple-Sklerose-Patienten die kortikale Aktivierung bereits in asymptomatischen Krankheitsphasen erhöht ist [53], vermutlich als Kompensation zur Herdlast. Diese gesteigerte Aktivierung dürfte in der Pathogenese der Fatigue bei Multipler Sklerose einen wichtigen Faktor darstellen [50]. Multiple-Sklerose-Patienten benötigen bei ermüdender physischer Aktivität gegenüber Gesunden eine höhere kortikospinale Aktivierung («drive»), um eine vergleichbare Leistung zu erzielen, mit stärkerer Ermüdung nach Ausübung der Aktivität [54, 55]. Dieser Mechanismus scheint nicht nur Ausdruck einer unspezifischen Aktivierung bzw. motorischen Fazilitierung zu sein, sondern widerspiegelt eine selektive spezifische zusätzliche Aktivierung motorischer Bahnen zu den aktivierten Extremitäten [55]. Diese zentralen kompensatorischen Prozesse nehmen mit zunehmender Behinderung wieder ab [50, 56]. Bei dieser Multiple-Sklerose-typischen motorischen Fatigue spielen vermutlich noch weitere Faktoren eine Rolle. In früheren Untersuchungen wurde während einer physischen Aktivität bei Multiple-Sklerose-Patienten ein progredientes Versagen der Rekrutierung zentraler motorischer Bahnen nachgewiesen [57], bedingt durch einen frequenz- und aktivitätsabhängigen Leitungsblock in demyelinisierten Nervenfasern [58]. Ein weiterer krankheitsspezifischer Faktor ist das Uhthoff-Phänomen [59]: Bei Anstieg der Körpertemperatur während einer körperlichen Aktivität kommt es aufgrund einer temporären Leitungsstörung in demyelinisierten Fasern zu einer klinischen Verschlechterung [58, 60]. Da dieses Phänomen reversibel ist [60], kann bei wärmesensitiven Patienten durch Kälteapplikation vor oder während eines körperlichen Trainings versucht werden, diesem negativen Effekt vorzubeugen bzw. ihn zu korrigieren [61–64].

Eine Extrembelastung bzw. allzu intensives körperliches Training bei Multiple-Sklerose-Patienten birgt somit ein gewisses Risiko, durch Abnahme der funktionellen Leistungsfähigkeit eine signifikante Verringerung des Therapieeffektes bzw. eventuell sogar eine physische Erschöpfung auszulösen. Ein körperliches Training sollte deshalb individuell angepasst und auf ein niedriges bis moderates Belastungsniveau limitiert werden [37]. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ist ein physisches Training bei Multiple-Sklerose-Patienten sinnvoll und wirksam, ohne Risiko, da-

durch eine anhaltende Verschlechterung zu induzieren [65, 66].

Literatur

- 1 Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17:210–8.
- 2 Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129:606–16.
- 3 Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol.* 2007;20:269–74.
- 4 Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol.* 2005;12:939–46.
- 5 Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4:643–52.
- 6 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899–910.
- 7 Rieckmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). *Nervenarzt.* 2006;77:1506–18.
- 8 Gold R, Rieckmann P. Fortschritte im Verständnis von Pathogenese und Immuntherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt.* 2007;78(Suppl 1):15–24.
- 9 Paltamaa J, Sarasoja T, Wikstrom J, Malkia E. Physical functioning in multiple sclerosis: a population-based study in central Finland. *J Rehabil Med.* 2006;38:339–45.
- 10 Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology.* 2007;68:496–500.
- 11 Delgado-Mendilívar JM, Cadenas-Díaz JC, Fernández-Torrico JM, Navarro-Masarell G, Izquierdo G. A study of the quality of life in cases of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2005;41:257–62.
- 12 Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D. Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1097–102.
- 13 Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36(Suppl):S6–11.
- 14 Green G, Todd J, Pevalin D. Biographical disruption associated with multiple sclerosis: using propensity scoring to assess the impact. *Soc Sci Med.* 2007;65:524–35.
- 15 Patwardhan MB, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Mult Scler.* 2005;11:232–9.
- 16 Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:918–26.
- 17 World Health Organization (WHO). ICF. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: World Health Organization (WHO); 2001.

- 18 Wade DT, de Jong BA. Recent advances in rehabilitation. *Br Med J.* 2000;320:1385–8.
- 19 Freeman JA, Thompson AJ. Rehabilitation in multiple sclerosis. In: McDonald WI, Noseworthy JH, editors. *Multiple Sclerosis 2.* Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2003. p. 63–107.
- 20 Stevenson VL, Playford ED. Rehabilitation and MS. *Int MS J.* 2007;14:85–92.
- 21 World Health Organization (WHO). *Community-Based Rehabilitation: a Strategy for Rehabilitation, Equalization of Opportunities, Poverty Reduction and Social Inclusion of People with Disabilities.* Joint Position Paper 2004. Geneva: World Health Organization; 2004.
- 22 Thompson AJ. Multidisciplinary approach. In: Hawkins CP, Wolinsky JS, editors. *Principles of Treatment in Multiple Sclerosis: Butterworth Heinemann; 2000.* p. 299–315.
- 23 Stucki G, Reinhardt JD, Grimby G, Melvin J. Developing “Human Functioning and Rehabilitation Research” from the comprehensive perspective. *J Rehabil Med.* 2007;39:665–71.
- 24 Khan F, Pallant JF. Use of International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) to describe patient-reported disability in multiple sclerosis and identification of relevant environmental factors. *J Rehabil Med.* 2007;39:63–70.
- 25 Kesselring J, Coenen M, Cieza A, Thompson A, Kostanjsek N, Stucki G. Developing the ICF Core Sets for multiple sclerosis to specify functioning. *Mult Scler.* 2008;14:252–4.
- 26 Freeman J, Ford H, Mattison P, Thompson A. Developing MS Healthcare Standards: evidence-based recommendations for service providers. Multiple Sclerosis Society of Great Britain and Northern Ireland and the MS Professional Network, 2002. p. 1–37.
- 27 Beer S, Schluep M, Steinlin Egli R, Vuadens P, Wiederkehr M. Ambulante Physiotherapie bei Multipler Sklerose. Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft: MS-Info; 04.08.
- 28 Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD006036.
- 29 Storr LK, Sørensen PS, Ravnborg M. The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2006;12:235–42.
- 30 Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:141–6.
- 31 Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, Reggio E, Fiorilla T, Palermo F, et al. Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients – a randomised controlled trial. *J Neurol.* 2003;250:861–6.
- 32 Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1225–30.
- 33 Liu C, Playford ED, Thompson AJ. Does neurorehabilitation have a role in relapsing-remitting multiple sclerosis? *J Neurol.* 2003;250:1214–8.
- 34 Pozzilli C, Brunetti M, Amicosante AM, Gasperini C, Ristori G, Palmisano L, et al. Home-based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:250–5.
- 35 Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology.* 1999;52:57–62.
- 36 Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill TP, et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:174–9.
- 37 Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler.* 2007;14:35–53.
- 38 McAuley E, Motl RW, Morris KS, Hu L, Doerksen SE, Elavsky S, et al. Enhancing physical activity adherence and well-being in multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Mult Scler.* 2007;13:652–9.
- 39 Baker NA, Tickle-Degnen L. The effectiveness of physical, psychological, and functional interventions in treating clients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Am J Occup Ther.* 2001;55:324–31.
- 40 Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, Cardol M, Van de Nes JC, Van den Ende CH. Occupational therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003608.
- 41 Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11:592–601.
- 42 Vahtera T, Haaranen M, Viramo-Koskela AL, Ruutiainen J. Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 1997;11:211–9.
- 43 Gosselink R, Kovacs L, Ketelaer P, Carton H, Decramer M. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:747–51.
- 44 Merson RM, Rolnick MI. Speech-language pathology and dysphagia in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1998;9:631–41.
- 45 Prosiegel M, Heintze M, Wagner-Sonntag E, Hannig C, Wuttge-Hannig A, Yassouridis A. Schluckstörungen bei neurologischen Patienten: eine prospektive Studie zu Diagnostik, Störungsmustern, Therapie und Outcome. *Nervenarzt.* 2002;73:364–70.
- 46 Plohm AM, Kappos L, Ammann W, Thordai A, Wittwer A, Huber S, et al. Computer-assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:455–62.
- 47 Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler.* 2005;11:58–68.
- 48 Langdon DW, Thompson AJ. Multiple sclerosis: a preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome. *Mult Scler.* 1999;5:94–100.
- 49 Grasso MG, Troisi E, Rizzi F, Morelli D, Paolucci S. Prognostic factors in multidisciplinary rehabilitation treatment in multiple sclerosis: an outcome study. *Mult Scler.* 2005;11:719–24.

-
- 50 Penner IK, Opwis K, Kappos L. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007;254(Suppl 2):53–7.
-
- 51 Leocani L, Comi E, Annovazzi P, Rovaris M, Rossi P, Corsi M, et al. Impaired short-term motor learning in multiple sclerosis: evidence from virtual reality. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007;21:273–8.
-
- 52 Beer S. MS-typische und MS-spezifische Rehabilitationsansätze. *Neurol Rehabil.* 2006;12:200–6.
-
- 53 Rocca MA, Falini A, Colombo B, Scotti G, Comi G, Filippi M. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol.* 2002;51:330–9.
-
- 54 Scheidegger O, Rösler K. Electrophysiological assessment of central fatigue in multiple sclerosis. *Montreux: Poster SNG Tagung; 2008.*
-
- 55 Thickbroom GW, Sacco P, Faulkner DL, Kermode AG, Mastaglia FL. Enhanced corticomotor excitability with dynamic fatiguing exercise of the lower limb in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008;255:1001–5.
-
- 56 Mainero C, Pantano P, Caramia F, Pozzilli C. Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *J Neurol Sci.* 2006;245:93–8.
-
- 57 Sheean GL, Murray NMF, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120:299–315.
-
- 58 Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999;354:1649–73.
-
- 59 Uhthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1890;21:303–410.
-
- 60 Humm AM, Beer S, Kool J, Magjstris MR, Kesselring J, Rösler KM. Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:2493–501.
-
- 61 Kinnman J, Andersson U, Wetterquist L, Kinnman Y. Cooling suit for multiple sclerosis: functional improvement in daily living? *Scand J Rehabil Med.* 2000;32:20–4.
-
- 62 White AT, Wilson TE, Davis SL, Petajan JH. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000;6:176–80.
-
- 63 Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology.* 2003;60:1955–60.
-
- 64 Meyer-Heim A, Rothmaier M, Weder M, Kool J, Schenk P, Kesselring J. Advanced lightweight cooling-garment technology: functional improvements in thermosensitive patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:232–7.
-
- 65 Smith RM, Adeney-Steel M, Fulcher G, Longley WA. Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:723–7.
-
- 66 Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler.* 2007;13:776–82.