

Multipel sklerose og fysisk træning

Cand.scient. Ulrik Dalgas & overlæge Egon Stenager

Regionale Skleroseklinik for Ribe og Vejle Amter,
Sydvestjysk Sygehus Esbjerg

Resumé

Man har i mange år frarådet patienter med multipel sklerose (MS) at udøve fysisk træning. Som ved en række andre lidelser er det dog blevet stadig mere anerkendt at anbefale fysisk træning til MS-patienter. At der eksisterer et behov for fysisk træning hos MS-patienter understreges af patientgruppens fysiologiske profil, der ud over den isolerede effekt af sygdommen formentlig også afspejler effekten af en inaktiv livsstil. Der eksisterer god evidens for at anbefale MS-patienter at deltage i udholdenhedstræning med lav til moderat intensitet, idet den eksisterende litteratur viser, at patientgruppen både kan tolerere og profitere af denne træningsform. Der eksisterer imidlertid ingen studier, hvori man har undersøgt effekten af styrketræning hos MS-patienter, hvorfor der er behov for fremtidig forskning inden for dette felt.

Fysisk træning anerkendes i øjeblikket som et godt og nærmest bivirkningsfrit værktøj i både forebyggelsen og behandlingen af en lang række sygdomme [1]. I mange år har man rådet patienter med multipel sklerose (MS) til at begrænse eller helt undlade deltagelse i fysisk træning. Dette råd blev givet for at undgå forværrelser af sygdommen og for at undgå udtrætning af patienten og deraf følgende mangel på overskud til at udføre dagligdagsaktiviteter [2, 3]. I de senere år er det dog blevet stadig mere anerkendt at anbefale fysisk træning til MS-patienter. Flere forfattere konkluderer således, at fysisk træning kan påvirke MS-patienters træningstilstand positivt uden at bevirke symptominstabilitet [2-4]. I denne artikel gennemgås det fysiologiske rationale og den eksisterende evidens for at anbefale hhv. udholdenhedstræning og styrketræning til patienter med MS, og der perspektiveres i forhold til fremtidig forskning inden for dette felt.

Metoder

På MEDLINE blev der foretaget en artikelsøgning, hvor der i kombination med »multiple sclerosis« blev søgt separat på søgeordene »training«, »exercise«, »activity level« og »muscle strength«. Herudover blev litteraturlisten i de fundne artikler gennemset for relevante publikationer, som ikke var registreret på MEDLINE. De fundne træningsstudier blev dernæst kategoriseret efter, hvorvidt den benyttede træningsintervention havde karakter af udholdenhedstræning (dvs. mange gentagelser med lav belastning – eksempelvis cykling, løb og svømning) eller styrketræning (dvs. få gentagelser med stor belastning).

Multipel sklerose

MS er en inflammatorisk demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet. Sygdomsforløbet er individuelt, og hyppigheden af attacker varierer betydeligt, hvilket gør træningsstudier for denne patientgruppe vanskelige at foretage. I Danmark er incidensen af MS 4,45 pr. 100.000, og forholdet mellem mænd og kvinder er 1:1,37 [5]. Mere end 80% lever med sygdommen i mere end 35 år [6].

Aktivitetsniveauet hos patienter med MS

Det er veldokumenteret, at MS-patienters daglige aktivitetsniveau er betydeligt lavere end aktivitetsniveauet hos matchede raske kontrolpersoner [7, 8]. MS fører således let til en inaktiv livsstil, hvilket hos raske individer udgør en helbredsrisiko [1]. En inaktiv livsstil øger risikoen for at udvikle kroniske tilstande som hjerte-kar-sygdomme, fedme, type II-diabetes og osteoporose [1], ligesom fysisk inaktivitet også er forbundet med muskelatrofi og tab af muskelstyrke [9]. I et nyt dansk studie dokumenteres en overdødelighed som følge af hjerte-kar-sygdomme blandt MS-patienter [10]. Samtidig ses en overrepræsentation af både osteoporose [11] og depression [12] hos MS-patienterne i forhold til hos matchede raske individer. Overdødeligheden af hjerte-kar-sygdomme samt overrepræsentationen af osteoporose og depression kan skyldes det reducerede aktivitetsniveau hos denne patientgruppe. Herudover kan bivirkningen ved den steroidbehandling, som MS-patienter ofte får ved attacker, være osteoporose og depression.

Et vigtigt mål for en persons generelle kredsløbskapacitet er den maksimale iltoptagelsehastighed ($VO_{2\max}$). Også denne fysiologiske parameter er signifikant forringet hos MS-

Definitioner

- $VO_{2\max}$ (maksimal iltoptagelsehastighed): Kroppens maksimale iltoptagelseskapacitet (pr. min) under maksimalt arbejde.
- EDSS (*Kurtzkes expanded disability status scale*): 10-points-skala (der arbejder med ½ point) der efter en neurologisk undersøgelse benyttes til numerisk at placere graden af multipel sklerose (MS)-patientens neurologisk betingede handicap. 0 = ingen svækkelse, 10 = død som følge af MS.
- HRQOL (*health related quality of life*): Multidimensional konstruktion som inkluderer fysisk, mentalt og socialt velbefindende, og som er baseret på aspekter af helbredet, der kan måles.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Nøglepunkter

- Multipel sklerose (MS)-patienter har en fysiologisk profil, der ud over effekten af sygdommen per se formentligt også afspejler effekten af en inaktiv livsstil.
- MS-patienter kan både tolerere og profitere af udholdenhedstræning med lav til moderat intensitet.
- Man har ikke i nogen studier undersøgt effekten af styrketræning på MS-patienter.

patienterne i forhold til hos matchede raske kontrolpersoner [13, 14].

Effekten af udholdenhedstræning

Hos raske er udholdenhedstræning kendetegnet ved at øge det daglige energiforbrug og forbedre $VO_{2\max}$ og dermed den aerobe kredsløbskapacitet. Herudover reducerer udholdenhedstræning risikoen for at få hjerte-kar-sygdomme [15], ligesom risikoen for at få type II-diabetes formentligt også reduceres [16]. Samtidig kan udholdenhedstræning øge knoglemineraltætheden, hvorfor risikoen for at få osteoporose formentlig er mindre, hvis man dyrker udholdenhedstræning [1]. Endelig reduceres også symptomerne ved en depression, såfremt der dyrkes udholdenhedstræning (Tabel 1) [17]. På den baggrund synes det således at være oplagt, at anbefale patienter

med MS at udføre regelmæssig udholdenhedstræning, såfremt det forsvarligt kan gennemføres.

MS og udholdenhedstræning

De eksisterende udholdenhedstræningsstudier, der er lavet med MS-patienter, viser entydigt, at patientgruppen både kan tolerere og gennemføre regelmæssig udholdenhedstræning med lav til moderat intensitet (Tabel 2) [13, 18-22]. I tre af disse studier [18, 19, 22] benyttede man dog ikke en kontrolgruppe i studiedesignet, hvilket reducerer validiteten af resultaterne fra disse studier betragteligt. I kun tre af studierne målttes $VO_{2\max}$ før og efter træningsinterventionen [13, 20, 21]. To af $VO_{2\max}$ -studierne viste, trods lave træningsintensiteter (55-60% af $VO_{2\max}$), signifikante fremgange i $VO_{2\max}$ (22% og 15%) efter hhv. 15 ugers og 24 ugers træning, hvor der blev trænet tre gange ugentlig (30-40 min pr. gang) [20, 21]. Fremgangen i $VO_{2\max}$ (22%) i studiet af *Petajan et al* [20] er større end den fremgang, der rapporteres om i et studie med stort set samme træningsprotokol, men hvor forsøgsgruppen var raske ældre mænd og kvinder (8,5%) [23]. Dette skyldes muligvis et meget lavt udgangsniveau hos MS-patienterne, hvorved potentialet for forbedring er markant større end hos gruppen af raske. I det tredje studie [13] blev der ikke fundet signifikante fremgange i $VO_{2\max}$, hvilket formentlig kan tilskrives den korte træningsperiode (3-4 uger). Dog fandt man en signifikant højreforskydning af den aerobe tærskel, hvorfor træningen havde en effekt ved submaksimale arbejdsintensiteter. I de tre omtalte studier [13, 20, 21] indgik patienter, hvis *expanded disability status scale* (EDSS) var på 1-6,5. I studiet af *Ponichtera-Mulcare et al* [21] var træningsgruppen som udgangspunkt opdelt i to grupper efter EDSS-score (gruppe 1: EDSS 1-4,5; gruppe 2: EDSS 5-6,5). Opdelingen viste, at gruppen med lavest EDSS-score øgede $VO_{2\max}$ signifikant mere end gruppen med højest EDSS-score (19% vs. 7%) efter træningsperioden. Denne sammenhæng mellem sværhedsgraden af MS og størrelsen af træningseffekten blev dog ikke fundet af hverken *Petajan et al* [20] eller *Mostert & Kesselring* [13].

I et studie [22] er det undersøgt, om en forbedring af MS-patienters aerobe kapacitet har en positiv effekt på den funktionelle præstationsevne under gang. Man kunne dog ikke påvise en effekt af udholdenhedstræning på hverken ganghastighed eller gangteknik efter 24 ugers træning (tre gange pr. uge, 65-70% af HR-max), hvorfor den funktionelle effekt af udholdenhedstræning er minimal for MS-patienter.

Petajan et al [20] undersøgte også den psykiske effekt af udholdenhedstræning. I studiet fandt man, at udholdenhedstræning reducerede MS-patienternes score for depression, vrede og træthed (bestemt ved *profile of mood states* (POMS)), og dermed havde en positiv indvirkning på *health related quality of life* (HRQOL).

Selv om kvaliteten af den eksisterende litteratur er varierende med kun få gode studier [13, 20, 21], tyder fundene i litteraturen entydigt på, at MS-patienter kan både tolerere og

Tabel 1. Oversigt over forskellen mellem multipel sklerose (MS)-patienter og raske personer målt på udvalgte parametre og effekten af hhv. udholdenheds- og styrketræning på det pågældende parameter.

Parameter	MS-patienter vs. raske	Effekt af udholdenhedstræning	Effekt af styrketræning
Dagligt aktivitetsniveau	↓	↑ ^a	↑ ^a
$VO_{2\max}$	↓	↑↑	→ ^a eller ↑ ^a
Hvilepuls	→ eller ↑	↓ ^a	→ ^a eller ↓ ^a
Systolisk blodtryk (hvile)	→	↓ ^a	↓ ^a
Diastolisk blodtryk (hvile)	→ eller ↑	→ ^a eller ↓ ^a	↓ ^a
Muskelstyrke	↓	↑	↑↑ ^a
Muskelmasse	↓	→ ^a eller ↑ ^a	↑↑ ^a
Muskelfiberareal	↓	→ ^a eller ↓ ^a	↑↑ ^a
Muskelaktiveringsgrad	↓	→ ^a	↑↑ ^a
Funktion	↓	→	↑ ^a
Risiko for hjerte-kar-sygdom	↑	↓ ^a	↓ ^a
Knoglemineraltæthed	↓	↑ ^a	↑ ^a
Depression	↑	↓ ^{a,b}	↓ ^{a,b}

- ↑ Parameter større hos MS-patienter end hos raske/parameter øges ved udholdenhedstræning eller styrketræning.
 ↓ Parameter mindre hos MS-patienter end hos raske/parameter reduceres ved udholdenhedstræning eller styrketræning.
 → Ingen forskel på parameter mellem MS-patienter og raske/parameter påvirkes ikke af udholdenhedstræning eller styrketræning.
 a) Der eksisterer ikke data fra studier, hvori der indgår MS-patienter Data er derfor fra studier med raske forsøgspersoner.
 b) Træningsformen kan reducere sværhedsgraden af symptomerne ved en eksisterende depression.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Oversigt over de eksisterende træningsstudier udført med multipel sklerose (MS)-patienter.

Forfatter	Patienter/EDSS	Tid (uger)	Træning	Hovedfund
<i>Gehlsen et al, 1984 [18]</i>	10 (m/k: 6/4), EDSS ej anført T, ingen K	10	Svømning og vandøvelser, 3 x 1 t/uge, 60-75% af HR-max	Træthed og <i>work</i> i underekstremitet forbedres (isokinetisk testning). Styrkeforøgelse i overekstremitet
<i>Svensson et al, 1994 [19]</i>	5 (m/k: 3/2) EDSS 2-7 T, ingen K	4-6	3-6 øvelser for hele kroppen, 2-3 x 40-90 min/uge, 3 x 5-15 <i>repeats</i> 40-50% af 1RM	3 patienter øger PT for KF. Fremgang i opfattelse af fitness, humør og helbred (målt m. VAS-skala)
<i>Petajan et al, 1996 [20]</i>	46 (m/k: 31/15) EDSS < 6 T og K	15	Kombineret arm- og benergometer, 3 x 40 min/uge, 60% af VO _{2 max}	VO _{2 max} + 22%. Styrke i over- og under-ekstremiteter øges. Faktorer relateret til HRQOL forbedres
<i>Ponichtera-Mulcare et al, 1997 [21]</i>	23 (m/k: 15/8) EDSS 1-6,5 T1, T2 og K	24	3 x 30min/uge, 55-60% af VO _{2 max}	VO _{2 max} + 15% (vægtet gennemsnit af T1 + 19% og T2 + 7%)
<i>Rodgers et al, 1997 [22]</i>	18 (m/k: 14/4) EDSS 1-6,5 T, ingen K	24	Kombineret arm- og benergometer, 3 x 30 min/uge, 65-70% af HR-max	Træning havde kun minimal effekt på abnormaliteter i gangmønstret
<i>Mostert & Kesselring, 2002 [13]</i>	26 (m/k: 21/5) EDSS 1-6,5 T og K	3-4	Ergometercyklning, 3-5 x 30 min/uge, træning ved AT	Uændret VO _{2 max} . AT øges 13%. Forbedret opfattelse af helbredstilstand

K: Kontrolgruppe; T: Træningsgruppe; PT: *Peak Torque*; KF: Knæflexorer; AT: Aerob tærskel; % af HR-max: Procentdel af maksimal puls; RM: *repetition maximum*; VO_{2 max}: Maksimal iltoptagelseshastighed; HRQOL: *Health related quality of life*; EDSS: *Expanded disability status scale*.

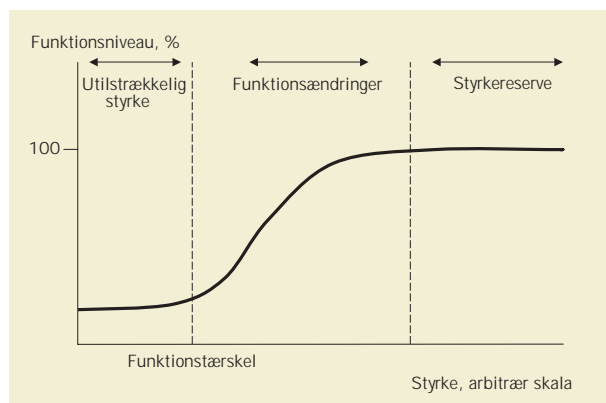
profitere af udholdenhedstræning ved lav til moderat intensitet. Trods de lave træningsintensiteter ses der en effekt på både kredsløbet og på den psykiske komponent. Litteraturen giver ingen sikre svar på, om effekten af udholdenhedstræning afhænger af, hvor fremskredent patientens sygdomsforløb er.

MS og muskelstyrke

I flere undersøgelser har man ved brug af isokinetisk dynamometri dokumenteret, at individer med MS har reduceret maksimal dynamisk [24-26] og isometrisk [27-29] muskelstyrke i forhold til matchede raske kontrolpersoner. Særlig synes der at være en markant styrkereduktion i MS-patienternes under-ekstremiteter i forhold til raske kontrolpersoners [29]. Den reducerede muskelstyrke hos MS-patienterne kan på længere sigt komme til at udgøre et alvorligt problem, idet muskelstyrken i lårmuskulaturen er forbundet med funktionsniveauet under gang [30]. Det er således ikke overraskende, at både MS-patienters maksimale og selvvalgte ganghastighed er lavere end raske kontrolpersoners [30]. Hos raske ældre er det dokumenteret, at muskelstyrken i lårmuskulaturen er forbundet med funktionsniveauet under dagligdagsaktiviteter som gang, trappegang og evnen til at rejse sig fra siddende stilling [31, 32]. Fundene i disse studier peger dog på, at sammenhængen ikke er lineær, men at der på styrke-funktionskurven eksisterer en øvre og en nedre tærskel (**Figur 1**). Falder en per-

sons styrke til under den nedre tærskel, kan personen ikke længere selvstændigt udføre dagligdagsfunktioner og dermed opretholde en uafhængig livsførelse, hvilket er dokumenteret at bevirke et mærkbart fald i livskvalitet [33]. Et styrkeniveau over den øvre tærskel forbedrer ikke individets evne til at udføre dagligdagsfunktioner yderligere, men virker i stedet som reservekapacitet [31, 32].

Muskelstyrke afhænger af mængden og typen af muskelmasse samt af nervesystemets evne til at udnytte denne. For-



Figur 1. Hypotetisk nonlineær sammenhæng mellem muskelstyrke og funktionsniveau under dagligdagsaktiviteter, såsom gang, trappegang og evnen til at rejse sig fra siddende stilling. Se uddybende forklaring i teksten. Figur modificeret efter [31].

mica et al [34] fandt (ved røntgenabsorptiometri), at kvindelige MS-patienter havde mindre fedtfri masse (FFM) end raske kontrolpersoner, hvilket *Lambert et al* [35] dog ikke kunne bekræfte (ved helkropspletysmografi). Der findes ingen studier, hvori man har sammenlignet mængden af muskelmasse i underkæbeterne hos MS-patienter og hos raske kontrolpersoner. I et muskelbiopsistudie (m. tibialis anterior) [7] er det dog indikeret, at mængden af muskelmasse formentlig er reduceret hos MS-patienter, idet det gennemsnitlige muskelfiberareal var 26% mindre hos MS-patienterne end hos raske matchede kontrolpersoner. Samtidig var andelen af type I-fibre signifikant mindre, mens andelen af type IIa- og type IIx-fibre var signifikant større hos MS-patienterne end hos de raske matchede kontrolpersoner. Begge muskulære adaptationer er tidligere set i studier af effekten af immobilisering [36]. Herudover har man i flere studier fundet, at MS-patienter kun er i stand til at aktivere dele af deres lårmuskulatur (47-93%) under maksimale kontraktioner, mens raske kontrolpersoner næsten aktiverede deres lårmuskulatur fuldstændigt (94-100%) [28, 37].

Effekten af styrketræning

Hos raske unge og ældre er det veldokumenteret, at styrketræning øger muskelstyrken (og dermed funktionsniveauet) ved at øge mængden af muskelmasse, ved at ændre fibertypefordelingen i muskulaturen og ved at inducere en række neurale adaptationer [38]. Da styrketræning dermed kan modvirke de muskulære og neurale forhold, som har udløst en reduktion i muskelstyrken hos MS-patienterne, er styrketræning en oplagt træningsform for MS-patienter, såfremt den kan tolereres.

MS og styrketræning

Så vidt vides findes der ingen studier, hvori man har undersøgt effekten af styrketræning hos MS-patienter. I det hidtil eneste studie, hvori man har undersøgt effekten af styrketræning hos en patientgruppe med en sygdom i centralnervesystemet, indgik Parkinsonpatienter. I studiet vist det, at Parkinsonpatienterne kunne tolerere styrketræning, og at denne træningsform inducerede fremgange i muskelstyrken og i funktionsniveauet under gang [39].

Den eksisterende litteratur giver således ikke svar på, om patienter med MS kan tolerere og profitere af styrketræning.

Udholdenhedstræning vs. styrketræning

Som denne litteraturgennemgang dokumenterer, har mange MS-patienter en fysiologisk profil, der viser de samme tegn, som ses hos raske personer, der undergår inaktivering/immobilisering. Kronisk og veludført træning i form af enten udholdenhedstræning eller styrketræning er hos raske dokumenteret at kunne modvirke forskellige områder af denne fysiologiske profil. Sammenlignet med styrketræning påvirker udholdenhedstræning i højere grad kredsløbet, hvorved mortaliteten og morbiditeten reduceres, idet mange kroniske syg-

domme forebygges. Styrketræning er til gengæld langt mere effektiv til at øge mængden af muskelmasse og forbedre den neurale koordination, hvorved muskelstyrken og funktionsniveauet øges. Mens den gavnlige effekt af udholdenhedstræning på MS-patienter er dokumenteret, eksisterer der ikke studier, hvori man har undersøgt effekten af styrketræning på MS-patienter, hvorfor det naturligvis er risikabelt at anbefale denne træningsform til MS-patienter. Styrketræning anbefales alligevel flere steder i litteraturen [1, 2], og der er også en række fordele ved styrketræning fremfor udholdenhedstræning. En vigtig fordel ved styrketræning er, at der ikke opnås tilnærmelsesvis samme kropstemperaturstigninger, som ses under udholdenhedstræning. Fordelen herved er, at der i litteraturen findes flere rapporter om, at forøgelser i kropstemperatur kan medføre, at nogle MS-patienter oplever symptomstabilitet som følge af reversible konduktionsblokader i de demyeliniserede neuroner [3]. Herudover har styrketræning en funktionel effekt (Figur 1), hvorfor effekten af styrketræning formentligt mærkes endnu tydeligere i hverdagen end effekten af udholdenhedstræning.

Fysisk træning og sygdommens patogenese

I flere studier peges der på, at Interleukin-6 (IL-6 - et cytokin) er involveret i den patologiske proces i forbindelse med MS, idet koncentrationen af IL-6 er forøget i både plasma og cerebrospinalvæsken hos MS-patienter. Det komplekse samspil mellem CNS og IL-6 forstås endnu ikke tilbunds, men det er dokumenteret, at fysisk træning kan påvirke IL-6-niveauet [40] og dermed potentielt også sygdommens patogenese. Den hypotetiske mulige effekt af fysisk træning på sygdommens patogenese er endnu kun yderst sparsomt beskrevet i litteraturen, og en nærmere behandling heraf ligger uden for rammerne af denne artikel.

Perspektiver for fremtidig forskning

Som gennemgangen har afsløret, er der i høj grad behov for studier, hvori man afdækker effekten af forskellige styrketræningsregimer for MS-patienter, så der kan gives klare anbefalinger i forhold til denne træningsform. Herudover begrænser den eksisterende viden om udholdenhedstræning sig til studier, hvor træningsintensiteten gennem hele studiet har været lav til moderat og ikke periodisk høj. Endelig er den eksisterende viden om både den morfologiske og den neurale effekt af fysisk træning hos MS-patienter beskedent.

Konklusion

Patienter med MS er kendetegnet ved at have et signifikant lavere dagligt aktivitetsniveau end det daglige aktivitetsniveau hos raske. En af grundene til dette er, at man i en årrække har frarådet denne patientgruppe at udøve fysisk træning. Effekten af patientgruppens mere inaktive livsstil afspejles i en række fysiologiske adaptationer svarende til det, der ses i studier af inaktivitet/immobilisering. Gennemgang af den eksis-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sterende litteratur viser dog, at MS-patienter kan både tolerere og profitere af udholdenhedstræning med lav til moderat intensitet, hvorved dele af patienternes fysiologiske profil kan forbedres markant. For nuværende eksisterer der ingen studier, hvori man har undersøgt effekten af styrketræning hos MS-patienter, men i et studie af en beslægtet lidelse er resultaterne lovende. Fremtidig forskning inden for dette felt bør derfor omhandle effekten af styrketræning hos MS-patienter.

Korrespondance: *Ulrik Dalgas*, Kirkegaardsvej 5, st., DK-2300 København S.
E-mail: ulrikdalgas@hotmail.com

Antaget: 6. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlisten 40 numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Pedersen BK, Saltin B. Fysisk aktivitet – en håndbog om forebyggelse og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, Center for forebyggelse, 2003.
- Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med* 1999;27:179-91.
- Sutherland G, Andersen MB. Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. *J Sports Med Phys Fitness* 2001;41:421-32.
- Ponichtera-Mulcare JA. Exercise and multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:451-65.
- Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Hyllested K. Incidence of multiple sclerosis in Denmark 1948-1982: a descriptive nationwide study. *Neuroepidemiology* 1992;11:1-10.
- Koch-Henriksen N, Brønnum-Hansen H, Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:56-9.
- Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M et al. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 1997;83:1998-2004.
- Ng AV, Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:517-23.
- Convertino VA, Bloomfield SA, Greenleaf JE. An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:187-90.
- Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:844-50.
- Cosman F, Nieves J, Komar L et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998;51:1161-5.
- Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001;248:416-21.
- Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:161-8.
- Tantucci C, Massucci M, Piperno R et al. Energy cost of exercise in multiple sclerosis patients with low degree of disability. *Mult Scler* 1996;2:161-7.
- Despres JP, Lamarche B. Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 1994;236:7-22.
- Albright A, Franz M, Hornsby G et al. American College of Sports Medicine position stand. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1345-60.
- Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: current concepts. *Sports Med* 2000;29:167-80.
- Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1984;64:653-7.
- Svensson B, Gerdle B, Elert J. Endurance training in patients with multiple sclerosis: five case studies. *Phys Ther* 1994;74:1017-26.
- Petajan JH, Gappmaier E, White AT et al. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:432-41.
- Ponichtera-Mulcare JA, Mathews T, Barret PJ et al. Change in aerobic fitness of patients with multiple sclerosis during a 6 month training program. *Sports Med Train Rehabil* 1997;7:265-72.
- Rodgers MM, Mulcare JA, King DL et al. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *J Rehabil Res Dev* 1999;36:183-8.
- Posner JD, Gorman KM, Windsor-Landsberg L et al. Low to moderate intensity endurance training in healthy older adults: physiological responses after four months. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1-7.
- Armstrong LE, Winant DM, Swasey PR et al. Using isokinetic dynamometry to test ambulatory patients with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1983;63:1274-9.
- Lambert CP, Archer RL, Evans WJ. Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1613-9.
- Ponichtera JA, Rodgers MM, Glaser RM et al. Concentric and eccentric isokinetic lower extremity strength in persons with multiple sclerosis. *J Orthop Sports Phys Ther* 1992;16:114-22.
- Chen WY, Pierson FM, Burnett CN. Force-time measurements of knee muscle functions of subjects with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1987;67:934-40.
- De Haan A, de Ruiter CJ, der Woude LH et al. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23:1534-41.
- Schwid SR, Thornton CA, Pandya S et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 1999;53:743-50.
- Thoumie P, Mevellec E. Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:313-5.
- Buchner DM, Larson EB, Wagner EH et al. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 1996;25:386-91.
- Ferrucci L, Guralnik JM, Buchner D et al. Departures from linearity in the relationship between measures of muscular strength and physical performance of the lower extremities: the Women's Health and Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M275-85.
- Takemasa S. Factors affecting QOL of the home-bound elderly disabled. *Kobe J Med Sci* 1998;44:99-114.
- Formica CA, Cosman F, Nieves J et al. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int* 1997;61:129-33.
- Lambert CP, Lee AR, Evans WJ. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1559-61.
- Hortobagyi T, Dempsey L, Fraser D et al. Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans. *J Physiol* 2000;524:293-304.
- Rice CL, Vollmer TL, Bigland-Ritchie B. Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1992;15:1123-32.
- Kraemer WJ, Deschenes MR, Fleck SJ. Physiological adaptations to resistance exercise. *Sports Med* 1988;6:246-56.
- Scandalis TA, Bosak A, Berliner JC et al. Resistance training and gait function in patients with Parkinson's disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:38-43.
- Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 2001;8:137-41.