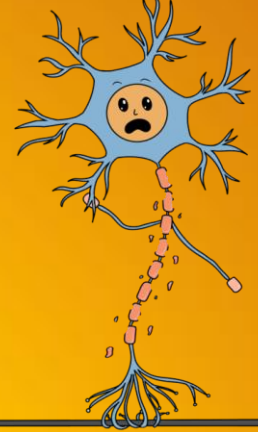


Vergleich von Gleichgewichtstraining mit und ohne Virtual Reality bei Patienten mit Multipler Sklerose:

Eine systematische Literaturübersicht mit Metaanalyse

Saskia Egger (saskia.egger@students.hevs.ch) und Clara Maeder (clara.maeder@students.hevs.ch)
Direktor: Martin Sattelmayer (martin.sattelmayer@hevs.ch) Co-Direktorin: Rahel Caliesch (rahel.caliesch@hevs.ch)



Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (Pozzilli et al., 2002). Dadurch werden unter anderem das Gleichgewicht, die Gehfähigkeit und die Quality of Life beeinflusst (Hayes et al., 2019). Im Bereich der körperlichen Rehabilitation ist die VR ein relativ neues Instrument (Tieri et al., 2018).

Ziel: Übersicht über die Wirksamkeit des Trainings **mit** und **ohne** VR auf das Gleichgewicht, die Gehfähigkeit und die Quality of Life von Patienten mit MS.

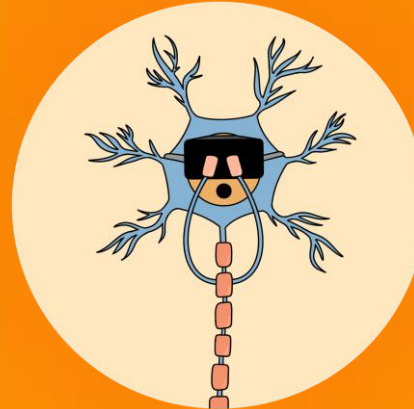
Resultate

Es konnten 13 RCTs aus 1'757 Studien in diese Arbeit eingeschlossen. Diese untersuchten das aktive Training ergänzt durch ein VR-System. Die Studien zeigen statistische Unterschiede bei einem Vergleich von aktiver Therapie mit VR versus einer Kontrollgruppe. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe führten entweder konventionelle aktive Therapie, Laufbandtraining, Relaxing-Techniken durch oder erhielten keine Intervention. Die vollständig immersiven VR-Systeme zeigten als einzige Subgruppe bessere Effekte zu Gunsten der Kontrollgruppe.

	1. Eligibility criteria specified	2. Randomization	3. Allocation concealment	4. Groups similar at baseline	5. Blinding of all subjects	6. Blinding of all therapists	7. Blinding of all assessors	8. Measures obtained from more than 1 assessor	9. Allocation to treatment	10. Results of individual group comparisons	11. Measures of variability
Bricchetto 2013	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Calabro 2017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Effectiveness 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Kalron 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lozano-Guilla 2014	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Maggio 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mohtari 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Nikagiri 2012	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ozgul 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pagliari 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Peruzzi 2017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Russo 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Yargun 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

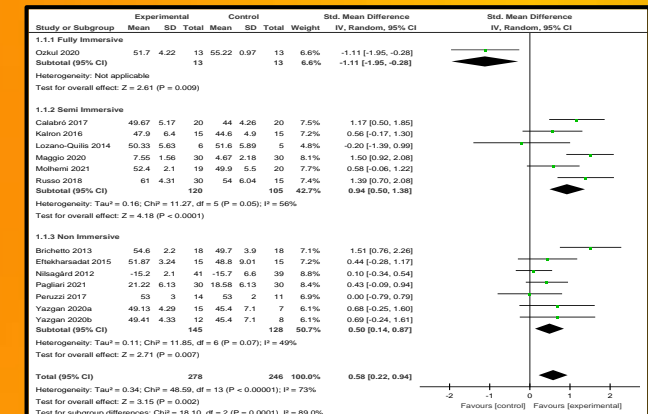
Bias-Risiko

Die eingeschlossenen Studien



Methode

- Design: Systematische Literaturübersicht
- (P) Personen mit MS
- (I) Gleichgewichtstraining **mit** Virtual Reality
- (C) Gleichgewichtstraining **ohne** Virtual Reality
- (O) Outcome: Gleichgewicht
- Datenbanken :CIHNAI, Medline OVID, Cochrane, Embase



Forestplot: allgemeines Gleichgewicht

Take Home Message

Die Virtuelle Realität hat einen positiven Einfluss auf die Effekte von aktivem Training auf das Gleichgewicht, die Gehfähigkeit und die Lebensqualität von Patienten mit MS. In Bezug auf das Gleichgewicht zeigen die semi-immersiven Systemen die besten Effekte zu Gunsten der Interventionsgruppen.

**Vergleich von Gleichgewichtstraining mit und ohne
Virtual Reality bei Personen mit MS:
Eine systematische Literaturübersicht mit Metaanalyse**

SASKIA EGGER

Student-in FH – Studiengang Physiotherapie

CLARA MAEDER

Student-in FH – Studiengang Physiotherapie

Betreuer der Bachelorarbeit: MARTIN SATTELMAYER

Co-Betreuerin der Bachelorarbeit: RAHEL CALIESCH

BACHELORTHESIS

Eingereicht in Leukerbad (VS-CH) den 10. Juni 2022

Zur Erlangung des Grades eines

Bachelor of Sciences HES-SO in Physiotherapy

Zusammenfassung

Einleitung: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch degenerative Erkrankung des Nervensystems. Bei Personen mit MS sind unter anderem das Gleichgewicht und der Gang betroffen, was die Lebensqualität beeinflusst. Der Einsatz der Virtual Reality (VR) hat sich in der Neurorehabilitation bereits als nützlich erwiesen. Deswegen ist es interessant, diese Technologien im Zusammenhang mit MS zu untersuchen.

Ziel: Einen Vergleich zwischen der Wirksamkeit von Training mit VR und der Wirksamkeit mit Training ohne VR auf das Gleichgewicht, die Gehfähigkeit und der Lebensqualität bei Personen mit MS.

Methode: Für diese systematische Literaturübersicht wurden die Datenbanken CENTRAL, Medline, Embase und CINAHL konsultiert. Dabei wurden nur RCTs eingeschlossen. Das Bias Risiko wurde mit der PEDro-Skala bewertet. Die Suchstrategie wurde nach dem PICOS-Modell erstellt, wobei die Outcomes Gleichgewicht, Gehfähigkeit und Lebensqualität gemessen wurden.

Ergebnis: In dieser Studie wurden 13 RCT mit 524 Teilnehmenden eingeschlossen. Die Analyse des Gleichgewichts zeigt den grössten Effekt zu Gunsten der VR (0.58 SMD, $p = 0.002$). Der funktionelle Gang hat ein SMD von 0.40 ($p = 0.05$). Die anderen Analysen sind statistisch nicht signifikant. Die Analyse der Gangausdauer zeigt als einzige Effekte zu Gunsten der Kontrollgruppe (-0.08 SMD, $p = 0.76$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen bessere Effekte von aktivem Training mit VR für das Outcome Gleichgewicht, mehrere der Analysen der Gehfähigkeit und für die Lebensqualität. Einige Analysen sind jedoch statistisch nicht signifikant und sollten nicht abschliessend interpretiert werden. Es sollten weitere Studien mit grösseren Stichproben durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, virtuelle Realität, Gleichgewicht, Gang, Lebensqualität

Résumé

Introduction : La sclérose en plaque est une maladie chronique dégénérative touchant le système nerveux. Elle affecte entre autres la marche et l'équilibre, ce qui détériore la qualité de vie des personnes atteintes. La réalité virtuelle (VR) s'est avérée utile dans les réadaptations en neurologie, c'est pourquoi il est important d'examiner son efficacité pour la sclérose en plaque.

Objectif : Comparer l'efficacité d'un entraînement avec VR et un entraînement sans VR pour l'équilibre, la marche et la qualité de vie chez les patients atteints de Sclérose en plaque.

Méthode : Les bases de données CENTRAL, Medline, Embase et CINAHL ont été utilisées pour la recherche d'articles et seules des RCT ont été retenues. Les risques de biais ont été calculés avec l'échelle de PEDro. La stratégie de recherche a suivi le model PICOS avec comme issue l'équilibre, la marche et la qualité de vie.

Résultats : 13 RCT ont été incluses avec un total de 524 participants. L'analyse de l'équilibre montre l'effet le plus grand en faveur de la VR (0.58 SMD, $p = 0.002$) et la marche fonctionnelle a une SMD de 0.40 ($p = 0.05$). Les cinq autres sont statistiquement non significatives. La marche d'endurance est la seule en faveur du groupe contrôle (-0.08SMD, $p = 0.76$).

Conclusion : Les résultats montrent une meilleure efficacité de la VR pour l'équilibre, certains types de marche et pour la qualité de vie. Plusieurs sont malgré tout statistiquement non significatifs et doivent être interprétés avec précaution. D'autres études seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots-clés : sclérose en plaque, réalité virtuelle, équilibre, marche, qualité de vie

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic degenerative disease affecting the nervous system. It impacts gait, balance and strength, and diminishes the quality of life of patients. Virtual reality has already proved its value in neurorehabilitation and it therefore seems important to examine its effectiveness for patients with Multiple sclerosis.

Objective: To compare the evidence for training with Virtual reality against that of training without Virtual reality to improve balance, gait and quality of life for patients with Multiple sclerosis.

Method: The databases CENTRAL, Medline, Embase and CINAHL were searched, only randomised controlled trials were selected. Risk of bias was evaluated using the PEDro scale. The search strategy followed the PICO model with the outcomes as balance, gait and quality of life.

Results: 13 RCT with 524 participants were included. The balance analysis reports the greatest effect in favour of the Virtual reality group (0.58 SMD, $p = 0.002$) and the functional gait has an SMD of 0.40 ($p = 0.05$). All other analyses are statistically non-significant. The only analysis to show an improvement in favour of the control group was that of endurance walking. (-0.08 SMD, $p = 0.76$).

Conclusion: The results provide some evidence that Virtual reality is more effective for balance, certain analyses of gait and quality of life. However, many analyses are statistically non-significant and should therefore be interpreted with caution. It is necessary to conduct other studies to confirm these results.

Keywords: Multiple sclerosis, Virtual reality, balance, gait, quality of life

Eigenständigkeitserklärung

Die Verantwortung für den Inhalt, die Argumentation und die Schlussfolgerung dieser Arbeit liegt ausschliesslich bei den Autorinnen und in keinen Fall bei der Fachhochschule für Gesundheit Wallis, der Jury oder den Betreuern der Bachelorarbeit.

Wir bezeugen, die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen benutzt zu haben. Längere, wörtlich oder sinngemäss den Quellen entnommene Textstellen wurden als solche gekennzeichnet.

Leukerbad, den 10. Juni 2022

Saskia Egger

Clara Maeder

Danksagungen

Wir bedanken uns herzlich bei unserem Betreuer Martin Sattelmayer und bei unserer Co-Betreuerin Rahel Caliesch für ihre Unterstützung, ihr professionelles Wissen, welches sie mit uns geteilt haben, und den gemeinsamen anregenden Diskussionen.

Wir bedanken uns ebenfalls bei Andres Röthlisberger, für die Unterstützung bei Schwierigkeiten beim Programmieren und weiteren informatischen Herausforderungen.

Des Weiteren bedanken wir uns bei Doris Egger, Anja Jungo und Miriam Demary, dass sie sich die Zeit genommen haben, unsere Bachelorarbeit gegenzulesen und zu korrigieren.

Ausserdem bedanken wir uns bei Christopher Brown für das Korrekturlesen der englischen Version unserer Zusammenfassung.

Nicht zuletzt bedanken wir uns bei unseren Familien und Freunden, welche uns im vergangenen Jahr fortlaufend motiviert und uns moralisch unterstützt haben.

Abkürzungsverzeichnis:

10MW	10 Meter Walk
25FW	25 Foot Walk
6MWT	6 Minute Walking Test
BBS	Berg Balance Scale
BESTest	Balance Evaluation Systems Test
CAREN	Computer Assisted Rehabilitation Environment
CI	Konfidenzintervall
DGI	Dynamic Gait Index
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FRT	Functional Reach Test
FSST	Four Square Step Test
HMD	Head Mounted Display
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
MS	Multiple Sklerose
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54
PEDro	Physioterapy Evidence Database
PPMS	Primary Progressiv Multiple Sclerosis
RCT	Randomized Controlled Trials / Randomisierte kontrollierte Studien
RRMS	Relapsing Remitting Multiple sclerosis
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SLB	Single Leg Balance
SMD	Standardized Mean Difference
SPMS	Secondary Progressiv Multiple Sclerosis
TCS	Timed Chair Stand test
TUG	Timed Up & Go
US (Militärrekruten)	United States
VR	Virtual Reality / Virtuelle Realität
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Beschreibung der Intervention:	1
1.3 Wie die Intervention wirken könnte	2
1.4 Warum es wichtig ist, diesen Review zu machen	3
2. Methode	4
2.1 Einschlusskriterien	4
2.1.1 Studientypen	4
2.1.2 Teilnehmende der Studien	4
2.1.3 Behandlungsmethoden	5
2.1.4 Outcomes	6
2.2 Prioritätenliste	7
2.2.1 Gleichgewicht	7
2.2.2 Gangassessments	7
2.3 Informationsquellen und Suchstrategie	8
2.4 Selektion und Extraktion der Daten / Datenerhebung und Analyse	9
2.4.1 Selektion der Studien	9
2.4.2 Prozess der Datenerhebung und Datenelemente	9
2.4.3 Bias-Risiko	10
2.5 Datenanalyse	10
2.5.1 Metaanalyse	11
2.5.2 Sensitivitätsanalyse	12
2.5.3 Metaregression	12
3. Resultate	12
3.1 Suchresultate und Flussdiagramm	12
3.2 Eingeschlossene Studien	13
3.3 Bias-Risiko	17
3.4 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse	18
3.4.1 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf das allgemeine Gleichgewicht	18
3.4.2 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die funktionelle Gehfähigkeit	20

3.4.3 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die Gehfähigkeit bei kurzen Gehtests.....	21
3.4.4 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die Gangausdauer.....	22
3.4.5 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die Lebensqualität	22
3.4.6 Metaregression.....	23
3.5 Sensitivitätsanalyse	24
3.5.1 Sensitivitätsanalyse der Metaanalyse des allgemeinen Gleichgewichtes	24
3.5.2 Sensitivitätsanalyse der Metaanalyse der funktionelle Gangfähigkeit	24
4. Diskussion	25
4.1 Zusammenfassung der Resultate	25
4.2 Diskussion der Resultate	25
4.3 Einflussfaktoren.....	29
4.4 Limitationen	30
4.5 Stärken.....	31
4.6 Vergleich der Resultate mit bestehender Literatur	31
4.7 Implikation für die Praxis	33
4.8 Implikation für zukünftige Forschung.....	34
5. Schlussfolgerung	35
6. Bibliographie.....	i
6.1 Literaturverzeichnis:.....	i
6.2 Software-Verzeichnis:	xvi
6.3. Abbildungsverzeichnis	xvii
6.4 Tabellenverzeichnis	xvii
7. Appendix	xviii

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Zwar ist die genaue Ätiologie der Krankheit nicht bekannt, es wird aber angenommen, dass MS mit einer abnormen Immunreaktion im ZNS zusammenhängt (Pozzilli et al., 2002). Neusten Untersuchungen zufolge kann es sein, dass das Epstein-Barr-Virus ein möglicher Verursacher ist. Da die meisten Menschen, welche mit diesem Virus infiziert sind, keine MS entwickeln, kann man die Infektion als Ursache nicht direkt nachweisen. Es wurden Daten von Millionen von US-Militärrekruten über einen Zeitraum von 20 Jahren gesammelt. Daher konnten Bjornevik et al feststellen, dass eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus das Risiko, später an MS zu erkranken um das 16-fache erhöht (Bjornevik et al., 2022).

Prävalenzschätzungen sind von Land zu Land unterschiedlich. Es wird geschätzt, dass weltweit 2,8 Millionen Menschen direkt von MS betroffen sind (Walton et al., 2020). Die Inzidenzen reichen von 0,07 bis 13,75 pro 100'000 Menschen pro Jahr (Browne et al., 2014). MS ist eine Autoimmunerkrankung, welche durch entzündliche Demyelinisierung und Neurodegeneration im ZNS gekennzeichnet ist. Dadurch werden unter anderem das Gleichgewicht, die Koordination, der Gang, die Kraft und die Sensibilität beeinflusst. In letzter Zeit stehen immer mehr krankheitsmodifizierende Medikamente zur Verfügung, die das klinische Fortschreiten von MS verzögern. Trotzdem stellt das verminderte Gleichgewicht und die damit zusammenhängenden Stürze nach wie vor ein häufiges Gesundheitsproblem bei Menschen mit dieser Krankheit dar (Hayes et al., 2019).

MS wird in drei Subtypen unterteilt: primär progressive MS, sekundär progressive MS und die schubförmige remittierende MS (Filippi et al., 2018). Bei den meisten Betroffenen wird in frühen Krankheitsstadien die primär progressive MS diagnostiziert, wobei sich aber in etwa bei 60 % bis 80 % der Betroffenen im Laufe der Zeit die Diagnosen in die schubförmige remittierende MS umwandelt (Maggio et al., 2019).

1.2 Beschreibung der Intervention:

Die Virtuelle Realität (VR) kann als eine Anwendung beschrieben werden, welche es den Anwendenden ermöglicht, in nahezu Echtzeit durch eine virtuelle Umgebung zu navigieren und mit ihr zu interagieren [«an application that, in very near real time, allows a user to navigate through and interact with a virtual environment» (Baus & Bouchard, 2014)]. Im Zusammenhang mit VR haben der Grad der Immersion (Integration in die

virtuelle Welt) und die Präsenz (Gefühl der Integration in die virtuelle Welt) einen wesentlichen Einfluss. VR-Systeme und -Geräte können in folgende drei Kategorien der Immersion eingeteilt werden: vollständig immersiv, semi-immersiv und nicht immersiv (Rose et al., 2018). Bei den vollständig immersiven VR-Systemen werden die Abwende komplett in die virtuelle Umgebung integriert und blenden die Wahrnehmung der realen Welt aus (Beispiel: ein Head-Mounted-Display (HMD)). Die semi-immersiven VR-Systeme (Beispiele: grosse oder mehrere Bildschirme und Projektionen) und nicht immersive VR-Systeme (Beispiel: ein einzelner Fernsehbildschirm) erlauben den Anwendenden die reale Welt ebenfalls als einen Teil der virtuellen Umgebung wahrzunehmen. Der Grad der Immersion wirkt sich auf das Gefühl der Präsenz aus, das heisst, das Gefühl, in der virtuellen Welt physisch anwesend zu sein wird beeinflusst. In vollständig immersiven virtuellen Umgebungen ist das Gefühl, physisch anwesend zu sein, stärker als bei semi- oder nicht immersiven VR-Systemen (Tieri et al., 2018).

Im Bereich der körperlichen Rehabilitation wird die VR als ein relativ neues Instrument genannt. Oft werden in Rehabilitationszentren die kostengünstigen kommerziellen Videospielkonsolen (z.B. Nintendo Wii oder Sony PlayStation) eingesetzt (Tieri et al., 2018). Zwar wurden sie für Unterhaltungszwecke entwickelt, können aber für therapeutische Übungen in der Rehabilitation angepasst werden. Die fortgeschritteneren VR-Systeme (z.B. HMD oder Computer Assisted Rehabilitation Environment (CAREN)-System) werden ebenfalls populärer in Rehabilitationszentren, jedoch verzögern die höheren Investitionskosten die Anschaffung dieser Geräte. (Keersmaecker et al., 2021).

1.3 Wie die Intervention wirken könnte

Die VR hat das Potential, relevante Konzepte der neuronalen Plastizität wie Wiederholung und Intensität (Frisoli et al., 2009) oder Aufgabenspezifität (Mahajan et al., 2014) durch Training in interaktiven und motivierenden Umgebungen zu verbessern (Sessoms et al., 2015). Sie bietet in der physischen Rehabilitation noch weitere Vorteile: Erstens kann sie verschiedene Umgebungen und Situationen simulieren, welche in der realen Welt zu gefährlich, zu teuer oder unmöglich wären (z.B. überfüllte Bereiche, unebene Oberflächen, etc.). Zweitens ist die virtuelle Welt vollständig von den Therapierenden steuerbar. Sie bietet die Möglichkeit, sinnvolle Aufgaben zu üben und reale Umgebungen und Situationen in das Rehabilitationszentrum zu verlegen (z.B. Einkaufen im Supermarkt). Drittens ist die virtuelle Welt künstlich erschaffen und kann

beliebig angepasst werden, um Umgebungen und Therapien zu personalisieren (Tieri et al., 2018).

Ausserdem können der Schwierigkeitsgrad und die Intensität auf die motorischen und kognitiven Fähigkeiten einer Person zugeschnitten werden. Die VR hat durch die Erschaffung spannender Trainingsumgebungen das Potential, die Motivation der Betroffenen zu steigern, was die Wiederholungszahl und die Trainingsdauer erhöht und dementsprechend die Therapietreue der Personen verbessert (Keersmaecker et al., 2021). In der Neurorehabilitation, z.B. bei Personen mit Schlaganfall oder mit Parkinson, hat sich der Einsatz von VR in Bezug auf die Funktion unteren und oberen Extremitäten, auf die kognitiven Funktion, Gleichgewicht und Gangtraining als nützlich erwiesen (De Keersmaecker et al., 2019; Dockx et al., 2016; Laver et al., 2017; Maggio et al., 2019; Massetti et al., 2016). Es wäre interessant, die neuen Technologien in Zusammenhang mit MS und dem Behinderungsspektrum zu untersuchen, um zu erkennen, ob der Grad der Behinderung (mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Scores) einen Einfluss auf die Wirkung der VR hat (Keersmaecker et al., 2021).

1.4 Warum es wichtig ist, diesen Review zu machen

Die VR-Technologie wird in naher Zukunft immer günstiger und zugänglicher werden. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass die VR in der Rehabilitation von Personen mit neurologischen Erkrankungen eingesetzt wird.

Es existieren bereits Reviews, welche die Wirkung von VR für die Rehabilitation von Menschen mit MS untersuchen (Maggio et al., 2019 und Massetti et al., 2016). Massetti et al. gingen auf die motorische und kognitive Rehabilitation von Menschen mit MS ein. Sie schlossen zehn Studien mit ein, welche die Evidenz für den Einsatz von Menschen mit MS bestärken (Massetti et al., 2016). Der Review von Maggio et al. (2019) bezog sich auf die Rolle der VR-Technologien in der motorischen und kognitiven Rehabilitation von Menschen mit MS. Sie identifizierten 28 Studien, und bestärkten ebenfalls die Evidenz, dass VR ein wirksames Instrument zur Verbesserung der motorischen und kognitiven Rehabilitation von Menschen mit MS sein könnte (Maggio et al., 2019).

Des Weiteren gibt es bereits einen systematischen Review mit Metaanalyse von Casuso-Holgado und al., der die Wirksamkeit von VR für das Gang- und Gleichgewichtstraining bei Menschen mit MS untersucht. Sie schlossen 11 Studien mit ein und kamen zum Schluss, dass VR für das Gang- und Gleichgewichtstraining genau so wirksam ist wie konventionelles Training (Casuso-Holgado et al., 2018).

Die genannten Reviews schlossen Studien ein, die bis 2017 durchgeführt wurden (Molhemi et al., 2021; Pagliari et al., 2021; Russo et al., 2018). Die VR-Technologien verändern sich fortlaufend und sehr schnell. Deshalb ist es jetzt, so wie auch für die Zukunft angemessen, die Evidenz der Wirkung der VR-Technologien immer wieder auf den aktuellen Stand zu bringen. Dieser systematische Review wird einen momentanen Überblick der Wirkung mit der VR-Technologie auf das Gleichgewichtstraining bei Menschen mit MS geben, indem wir passende Studien bis 23. März 2022 einschliessen.

Ziel dieser Arbeit ist, eine Übersicht über die Wirksamkeit des Trainings mit VR und Behandlungen ohne VR auf das Gleichgewicht, auf die Gehfähigkeit sowie auf die Lebensqualität von Personen mit MS zu erstellen. Im Anschluss wird der Einfluss von den verschiedenen VR-Systemen und die Dauer der Trainingseinheiten auf die Ergebnisse dargestellt.

Unsere Hypothese ist, dass das Training mit VR bessere Effekte auf das Gleichgewicht, die funktionelle Gehfähigkeit, die Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken, die Gangausdauer und die Lebensqualität haben als das Training ohne VR. Zusätzlich nehmen wir an, dass die VR-Systeme mit grösseren Immersionen die Effekte steigern und dass das Trainingsvolumen einen zusätzlich positiven Einfluss haben.

2. Methode

Diese systematische Literaturübersicht ist nach den Empfehlungen vom Cochrane Handbook (Higgins et al., 2022) und dem PRISMA-Statement (Page et al., 2021) verfasst.

2.1 Einschlusskriterien

2.1.1 Studientypen

Wir haben Randomized controlled trials (RCTs) in die Übersicht eingeschlossen. RCTs haben durch ihre Randomisierung eine hohe Aussagekraft (Stanley, 2007). Die methodische Qualität dieser Studien haben wir bei der Selektion nicht beachtet.

RCTs sind definiert als Studien, wofür Forschende für die Studie geeignete Personen in eine Testgruppe und eine Kontrollgruppe (KG) einteilen (Clarke et al., 2000).

2.1.2 Teilnehmende der Studien

Wir haben Studien eingeschlossen, welche Personen mit der Diagnose MS behandelt haben. Es durften alle Subgruppen von MS wie die schubförmig remittierende, primär progressive und sekundärprogressive MS vertreten sein. Die Teilnehmende konnten von

jedem Geschlecht sein, mussten aber das Alter von 18 Jahren überschritten haben. Wenn die Teilnehmende einer Studie Nebendiagnosen wie Schlaganfall, Parkinson oder andere Pathologien aufweisen, wurde die betreffende Studie ausgeschlossen.

2.1.3 Behandlungsmethoden

Wir schlossen Studien ein, welche aktives Training mittels VR untersuchten. Wir definierten aktives Training wie folgt: geplante, strukturierte und sich wiederholende körperliche Aktivität. Die körperliche Aktivität wird definiert als jede Körperbewegung, die durch die Skelettmuskulatur erzeugt wird und zum Energieverbrauch führt (Caspersen et al., 1985). Das aktive Training musste die Verbesserung des Gleichgewichts und/oder des Gangs der Teilnehmenden zum primären oder sekundären Outcome haben.

Es gibt verschiedene VR-Technologien: nicht immersiv, semi-immersiv und vollständig immersiv (Rose et al., 2018). Um unsere Literaturübersicht möglichst vollständig zu gestalten, versuchten wir alle RCTs mit kommerziellen VR-Technologien einzuschliessen. So haben wir RCTs eingeschlossen, welche z.B. das Gleichgewichtstraining mit dem Head-Mounted-Display oder mit der Nintendo Wii (balance board) durchführten. Wir bezogen aber auch Studien mit ein, wo Betroffene mit einer anderen VR-Technologien als die oben erwähnten behandelt wurden.

Die KG führte entweder traditionelle Physiotherapie oder Relaxing-Methoden durch oder sie erhielten gar keine Interventionen. Das traditionelle Trainingsprogramm oder die traditionelle Physiotherapie musste einen Fokus auf das Gleichgewicht und/oder den Gang haben. Wir verstehen traditionelle Physiotherapie folgendermassen: Die Physiotherapie integriert psychosoziale, verhaltensbezogene und biomedizinische Kenntnisse bei der Analyse des Verhaltens von zu behandelnden Personen während Aktivitäten, um Behandlungsmethoden anzupassen und Ergebnisse zu bewerten (Söderlund et al., 2020). Physiotherapierende sind darauf ausgebildet, sich auf pathophysiologische Merkmale und biomechanische Anomalien von Bewegungsstörungen der Betroffenen zu konzentrieren. Ihr Ziel ist eine Wiederherstellung einer optimalen Funktion, bzw. den Verlust einer Funktion vorzubeugen (Mcgowan et al., 2007). Die Physiotherapie verwendet einen evidenzbasierten, klinischen Argumentationsprozess, um seine Ansätze zu untermauern (Hanekom et al., 2011).

2.1.4 Outcomes

Primärer Outcome:

Unser primärer Outcome ist das allgemeine Gleichgewicht. Es umfasst das statische und dynamische Gleichgewicht. Das allgemeine Gleichgewicht beschreibt nicht nur die posturale Stabilität (Browne et al., 2000) sondern auch das sichere Ausführen von mobilitätsbezogenen Aufgaben im alltäglichen Leben. Diese Aufgaben enthalten zum Beispiel das Stehen und gleichzeitiges Ausführen von manuellen Aufgaben, sich erheben von einem Stuhl, Gehen und sich drehen (Prieto et al., 1996). Das allgemeine Gleichgewicht konnte zum Beispiel mit der Berg Balance Scale (BBS) (Berg, 1989) oder dem Mini Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest) (Franchignoni et al., 2010) gemessen werden. Wir haben aber auch Studien eingeschlossen, welche Assessments für das Gleichgewicht verwendeten, die nicht genannt wurden (Appendix II). Wir sammelten die Daten, welche zum Zeitpunkt direkt nach dem Trainingsprogramm gesammelt wurden.

Sekundäre Outcomes:

In einem zweiten Schritt haben wir die Gehfähigkeiten der Teilnehmenden verglichen. Die Gehfähigkeiten können in einer Vielzahl von verschiedenen Assessments gemessen werden. Daher haben wir uns dazu entschieden, die Gehfähigkeit in folgende drei Kategorien einzuteilen: funktionelle Gehfähigkeit, Gehfähigkeit auf kurzen Strecken und Gangausdauer. Die funktionelle Gehfähigkeit umfasst den Gang mit zusätzlichen Fähigkeiten wie Transfer, Selbstständigkeit und Gleichgewicht (Ayán et al., 2012). Sie konnte entweder mit dem Timed Up & Go (TUG) (Podsiadlo et al., 1991) oder dem Dynamic Gait Index (DGI) (Shumway-Cook et al., 1997) gemessen werden. Bei der Gehfähigkeit auf kurzen Strecken wird die Zeit und die mittlere Ganggeschwindigkeit gemessen (Graham et al., 2008). Unsere eingeschlossenen Studien verwendeten dafür die Assessments 10 Meter Walk (10MW) (Hedel et al., 2005) oder 25-Foot Walk (25FW) (Cutter et al., 1999; Rudick et al., 2002). Bei der Gangausdauer wird gemessen, welche Distanz innerhalb von einer bestimmten Zeit zurückgelegt werden kann (Silva et al., 2020). Dafür haben wir die Daten vom 6 Minute Walking Test (6MWT) (Enright, 2003) benutzt.

Zusätzlich haben wir Daten zum Outcome «Quality of Life» gesammelt, sofern die Studien ein validiertes Assessment für die Bewertung der Lebensqualität bei Personen mit MS verwendet haben (z.B. Assessment Multiple Sclerosis Quality OF Life (MSQOL)-54) (Vickrey et al., 1995). Für unsere Analyse der sekundären Outcomes,

haben wir ebenfalls die Daten genommen, welche zum Zeitpunkt direkt nach dem Interventionsprogramm gemessen wurden.

2.2 Prioritätenliste

Die eingeschlossenen Studien haben insgesamt acht verschiedene Assessments für das Gleichgewicht benutzt. Nicht alle RCTs haben jedes Assessment für ihre Studie verwendet. Daher haben wir eine Prioritätenliste aufgestellt, wie wir die Assessments für unsere Analyse ausgewählt haben. Wir haben folgende Kriterien für die Prioritätenliste:

- Eine gute Reliabilität und Validität in der Literatur
- Wie viele Studien dieses Assessment benutzt haben
- Korrelationen zwischen den Assessments

Die ersten beiden Kriterien gaben bereits eine gute Struktur der Prioritätenlisten. Zusätzlich beachteten wir die Korrelationen zwischen den Assessments, um sicherzustellen, dass die priorisierten Assessments ähnliche Outcomes messen.

Die genaue Beschreibung der Assessments und ihrer Reliabilitäten, Validitäten, sowie Korrelationen sind im Appendix I zu finden. Die Prioritätenlisten mit den dazugehörigen Kommentaren sind im Appendix II.

2.2.1 Gleichgewicht

Wir haben die Assessments für das Gleichgewicht nach der Prioritätenliste im Appendix II für die Analyse ausgewählt. Das bedeutet, wenn eine Studie die BBS als Assessment verwendet hatte, bezogen wir dieses Assessment in die Analyse ein. Wenn die BBS nicht verwendet wurde, schauten wir nach, ob sie den Mini-BESTest angewendet haben, und so weiter bis alle Studien in die Analyse einbezogen wurden oder bis zum Ende der Prioritätenliste. Dementsprechend haben wir schlussendlich nur die ersten vier Assessments in die Analyse des allgemeinen Gleichgewichts eingeschlossen.

2.2.2 Gangassessments

Bei der Gehfähigkeit können verschiedene Outcomes gemessen werden. Daher gibt es für den Gang auch eine Vielzahl an Assessments. Wir haben uns dazu entschieden, die Assessments der Gehfähigkeit in verschiedene Kategorien aufzuteilen und gleichzeitig zu beachten, dass die Assessments innerhalb der Kategorie den gleichen Outcome haben.

Funktioneller Gang

Der DGI wird gemeinsam mit dem TUG als ein praktisches Messinstrument für die Bewertung von mobilitätsbezogenen Funktionen im klinischen Umfeld beschrieben (Bethoux et al., 2011). Der DGI wurde bestimmt von einer der eingeschlossenen Studien (Nilsagård et al., 2012) verwendet. Eine andere Studie (Pagliari et al., 2021) verwendete ein Assessment namens «dynamic walking». Dieses wurde aber nicht näher beschrieben und wir konnten keine Informationen finden, ob die Zeit, die Distanz oder andere Werte bei diesem Assessment gemessen wurde. Aus dem Text geht aber hervor, dass man die Werte nach dem Prinzip «higher is better» interpretieren kann. Da wir aber nach wie vor keine Evidenz für Korrelationen zwischen dem «dynamic walking» dem TUG und dem DGI finden konnten, führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch.

Gehfähigkeit auf kurzen Strecken

Vier der eingeschlossenen Studien haben entweder den 10MW (Lozano-Quilis et al., 2014; Molhemi et al., 2020; Peruzzi et al., 2015) oder den 25FW (Nilsagård et al., 2012) als Assessment verwendet. Mit den kurzen Gehtests kann man gut die allgemeine Gehbehinderung bewerten (Kieseier et al., 2012).

Gangausdauer

Bei der Gangausdauer wird gemessen, welche Strecke man in einem bestimmten Zeitraum zurücklegen kann. Der 6MWT war das einzige Gang-Assessment unserer eingeschlossenen Studien, welches auf die Definition der Gangausdauer zutrifft.

2.3 Informationsquellen und Suchstrategie

Für diesen Review wurden die Datenbanken Cochran Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (Ovid), Embase und CINAHL Complete konsultiert. Wir führten die Artikelsuche bis zum 23. März 2022 durch.

Wir haben die Suchstrategie nach dem PICOS-Schema (Population, Intervention, Control; Outcomes, Studytype) ausgearbeitet und auf jede Datenbank angepasst. Die Studien hatten ausschliesslich Teilnehmenden mit der Diagnose MS eingeschlossen. Die Interventionsgruppe (IG) mussten aktive Therapie durchführen, welche durch ein VR-System ergänzt wurde. Die IG musste mit einer KG verglichen werden. Die Studie musste Daten zu mindestens einem Assessment zu unserem primären Outcome «Gleichgewicht» präsentieren. Ausserdem haben wir zu jeder Datenbank einen passenden Filter für das Studiendesign RCT angefügt. Im Appendix III sind die Suchstrategien der verschiedenen Datenbanken aufgeführt.

2.4 Selektion und Extraktion der Daten / Datenerhebung und Analyse

2.4.1 Selektion der Studien

Wir haben die beschriebenen Suchstrategien auf die vier verschiedenen Datenbanken angepasst und angewendet. Anschliessend haben wir die selektionierten Artikel auf Zotero zusammengeführt und die Duplikate automatisch entfernen lassen. Folgend haben wir die restlichen Artikel auf Rayyan (Ouzzani et al., 2016) hochgeladen und die Duplikat-Detektion angewendet, um die übrigbleibenden Duplikate zu löschen.

Nach eingehender Lektüre der Titel und der Abstracts haben wir, unabhängig voneinander, potenziell relevante Artikel identifiziert. Anschliessend verglichen wir unsere gefundenen Artikel miteinander, besprachen Konflikte und entschieden gemeinsam, welche Artikel zur Volltextlektüre selektioniert wurden. In einem nächsten Schritt screeneten wir erneut diese Volltextversionen unabhängig voneinander. Hier wurde überprüft, dass die Volltextversion entweder in den Sprachen Englisch, Französisch oder Deutsch verfasst wurden. Artikel, die keine Volltextversion in einer der genannten Sprachen zur Verfügung stellten, wurden ausgeschlossen. Die Konflikte wurden wieder besprochen und gemeinsam behoben. So konnten wir gemeinsam die Artikel für unseren systematischen Review definitiv ein- bzw. ausschliessen.

2.4.2 Prozess der Datenerhebung und Datenelemente

Dann folgten die exakte Lektüre und die Datenerhebung der eingeschlossenen Artikel. Wir extrahierten folgende Informationen aus jedem Artikel: Design der Studie, Autor, Jahr der Veröffentlichung, demographische Merkmale der Teilnehmenden (Gesamtzahl der Teilnehmenden, Anzahl der Teilnehmenden in allen Gruppen, den EDSS der Teilnehmenden, das Alter der Teilnehmenden und die Dauer der Krankheit) und die durchgeführten Trainingseinheiten (Art des Gleichgewichts- und Gehtrainings, Art des VR-Systems der IG, Art der Massnahmen (wenn vorhanden) der KG, das Trainingsvolumen und die Dauer der Interventionen), die Gleichgewichtsfähigkeit und die Gangfähigkeit vor und direkt nach den Interventionen, die verschiedenen Messskalen und die Ergebnisse. Wir entnahmen ebenfalls den Grad der Immersion des verwendeten VR-Systems. Wurde im Text nicht klar definiert, zu welchem Grad die VR zählt, teilten wir sie mit den vorhandenen Informationen selbstständig nach den Kategorien von Rose et al. (2018) (fully-immersive, semi-immersive und non-immersive) ein.

Wenn Studien ein validiertes Assessment für die Bewertung der Lebensqualität bei Personen mit MS (z.B. MSQOL-54) verwendet haben, haben wir diese Daten ebenfalls gesammelt.

2.4.3 Bias-Risiko

Um das Bias Risiko zu überprüfen, haben wir die PEDro-Skala von der Physiotherapy Evidence Database benutzt. Diese Skala beinhaltet 11 Kriterien. Die Kriterien zwei bis neun beurteilen die wahrscheinliche interne Validität von tatsächlichen oder vermeidlichen randomisierten kontrollierten Studien. Die Kriterien 10 und 11 seien für die Beurteilung, ob eine Studie ausreichend statistische Informationen beinhalte, die ihre Ergebnisse interpretierbar machen würden.

Zwar wird die Konstruktvalidität der PEDro-Skala in Frage gestellt, jedoch kann man durchaus mit den einzelnen Kriterien der Skala arbeiten (Albanese et al., 2020). Es ist ein valides Messinstrument für die methodische Qualität von klinischen Studien (de Morton, 2009). Des Weiteren wurde die Reliabilität der Kriterien der PEDro-Skala von moderat bis erheblich, und die Zuverlässigkeit des PEDro-Scores von moderat bis gut eingestuft (Maher et al., 2003).

Wir wendeten die PEDro-Skala unabhängig voneinander auf jede der eingeschlossenen Studien an und hielten zur Begründung Informationen für die Beurteilung des Bias-Risikos fest. Es wurde bei jedem Kriterium nur dann der Punkt gegeben, wenn das Kriterium mit Sicherheit erfüllt war.

Wir berechneten dann jeweils die Summe pro Kriterium. Wenn ein Kriterium von allen Studien erfüllt wurde, wurde es mit einem tiefen Bias-Risiko bewertet. Wurde ein Kriterium von 10 bis 11 Studien erfüllt, haben wir das Bias-Risiko mit tief bis moderat bewertet. Wurde ein Kriterium von acht Studien erfüllt, lag das Bias-Risiko bei moderat. Wenn ein Kriterium von sieben oder weniger Studien erfüllt wurde, haben wir das Bias-Risiko als hoch eingestuft.

2.5 Datenanalyse

Zur Analyse der Effektivität von VR auf das Gleichgewicht, wurde jeweils die IG **mit** VR mit der KG **ohne** VR verglichen. Die IG hat aktive Therapie ergänzt durch VR erhalten. Die KG führte entweder ähnliche aktive Therapie oder Relaxing-Methoden, jeweils ohne VR, durch oder erhielt keine spezifischen Interventionen. Die Messungen der Gleichgewichtsfunktion, der funktionellen Gehfähigkeit, der Gehfähigkeit bei kurzen Gehtests, der Gangausdauer und der Lebensqualität wurden direkt nach dem Zeitabschnitt der Intervention durchgeführt.

2.5.1 Metaanalyse

Wir haben die Ergebnisse der einzelnen Studien zusammengeführt und zu jedem Outcome eine Metaanalyse durchgeführt.

Wir analysierten die Heterogenität der eingeschlossenen Studien anhand des Cochrane Handbook der Version 6.3 (Higgins et al., 2022). Der Wert I^2 stellt die statistische Heterogenität dar. Wir interpretierten die statistische Heterogenität nach Cochrane, Kapitel 10.10 (Higgins et al., 2022):

- 0 % - 40 %: keine bedeutende Heterogenität
- 30 % - 60 %: moderate Heterogenität
- 50 % - 90 %: erhebliche Heterogenität
- 75 % - 100 %: beträchtliche Heterogenität.

Da unsere eingeschlossenen Studien verschiedene VR-Systeme verwendeten, wurden die einbezogenen Studien in drei verschiedene Subgruppen eingeteilt und die Unterschiede der Heterogenität beobachtet. Wir benannten die Subgruppen also nach dem Grad der Immersion: «vollständig immersiv» oder «fully-immersive» für die erste Subgruppe; «semi-immersiv(e)» für die zweite Subgruppe; «nicht immersiv» oder «non-immersive» für die dritte Subgruppe.

Wir benutzten ein «Random-Effect-Model» mit einem Konfidenzintervall von 95 % (95 % CI). Denn wir gehen davon aus, dass wir Heterogenität haben. «Random-Effect-Models» gehen davon aus, dass in jeder Studie unterschiedliche Effekte geschätzt werden können, welche um den Gesamtmittelwert verteilt sind (Barili et al., 2018).

Von den einzelnen Studien wurden der Mittelwert (Mean), die Standardabweichungen (Standard Difference, SD) und die Anzahl Teilnehmende der beiden Gruppen benutzt, um eine standarisierte Mittelwertsdifferenz (Standarized Mean Difference, SMD) zu berechnen. Wurde einer dieser Werte nicht angegeben, benutzten wir verschiedene Hilfsmittel zur Berechnung vom Mean und dem SMD. Die Hilfsmittel waren: die Website “Estimating the sample mean and standard deviation”, die Website WebPlotDigitizer (Rohatgi, 2021) und/oder den Rechner vom «Review Manager Version 5.4» (RevMan). Wir haben den SMD benutzt, weil die eingeschlossenen Studien zwar dasselbe bewerteten, sie aber unterschiedliche Assessments dafür benutzten. Für die Interpretation benutzten wir folgende Grenzwerte: Ein SMD von 0.2 steht für ein kleiner Effekt, 0.5 beschreibt einen moderaten Effekt und 0.8 einen grossen Effekt (Higgins et al., 2022).

Es gibt eine sogenannte Nullhypothese, das heisst es gibt keinen Unterschied im Effekt zwischen Studien. Der p-Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, bei einer

Nullhypothese einen beobachteten Effekt oder einen höheren Wert zu erhalten. Oft werden p-Werte < 0.05 als statistisch signifikant bezeichnet, da sie klein genug sind, um die aufgestellte Nullhypothese begründet abzulehnen. Wenn der p-Wert nun grösser als 0.05 ist, müssen wir die Nullhypothese voraussichtlich aufrechterhalten. Man darf aber nicht interpretieren, dass ein p-Wert > 0.05 keinen Effekt hat. Diese Ergebnisse sagen lediglich aus, dass die Evidenz eher gering ist, aber die Intervention einen Effekt hat (Higgins et al., 2022).

2.5.2 Sensitivitätsanalyse

Zur Überprüfung unsere eigenen Metaanalysen über das «allgemeine Gleichgewicht» und die «funktionelle Gehfähigkeit» haben wir Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Das heisst, wir haben die Metaanalysen erneut durchgeführt und dabei einen Risikofaktor für Verzerrungen ausgeschlossen. Dies ermöglichte uns, das Risiko auf Fehler, welche durch Fehlentscheidungen entstanden sind, zu verkleinern (Higgins et al., 2022). Durch die Sensitivitätsanalyse konnten wir mögliche essenzielle Differenzen der Effekte erkennen, wenn andere Assessments verwendet wurden.

2.5.3 Metaregression

Mit einer Metaregression konnten wir die Auswirkungen von kontinuierlichen Merkmalen untersuchen (Higgins et al., 2002). Sie sollte nicht in Betracht gezogen werden, wenn weniger als 10 Studien einbezogen wurden (Higgins et al., 2022). Eine Metaregression kann vorhersagen, wie ein Effekt von einer Variable abhängig ist (Thompson et al., 1999).

Wir haben für die Metaregression das Gesamtvolumen der Intervention als Variable definiert. Das Gesamtvolumen ist das Produkt aus der Dauer einer Therapiesitzung * die Anzahl an Therapiesitzungen pro Woche * der Dauer der Intervention in Wochen. Wir konnten das Gesamtvolumen aus jeder unserer eingeschlossenen Studien berechnen.

Es besteht die Evidenz, dass in manchen Bereichen der aktiven Therapie das Trainingsvolumen durchaus Einfluss auf die Ergebnisse hat (Hortobágyi et al., 2021).

3. Resultate

3.1 Suchresultate und Flussdiagramm

Wir haben eine systematische Suche auf den Datenbanken Medline Ovid, Embase, Cochrane Library und CINAHL durchgeführt und insgesamt 1'757 Artikel gefunden. Nach dem Löschen der Duplikate blieben 1'198 übrig. Nach dem Screening der Titel und

Abstracts konnten wir 42 Artikel zur Volltextanalyse weiternehmen. Von drei Artikeln konnten wir keine Volltext-Version finden, bzw. bestellen. Sechs weitere Records waren Poster und Abstracts von Konferenzen. Vier Studien wurde ausgeschlossen, weil sie nicht Interventionen mit der VR untersuchten. Wir mussten vier Studien ausschliessen, weil sie nicht das Gleichgewicht als ein Outcome gemessen hatten. Zehn Studien waren noch nicht abgeschlossen und hatten dementsprechend keine verfügbaren Daten. Zwei Studien mussten wir ausschliessen, weil ihre Art der Randomisierung nicht in unsere Definition passte. Im Appendix IV haben wir die Studien aufgelistet, welche durch die oben genannten Kriterien ausgeschlossen wurden.

Die Resultate unserer Suche sind in der Abbildung 1 angegeben. Wir haben mit Hilfe der zuvor beschriebenen Suchstrategie 13 Studien für diesen Review eingeschlossen (Brichetto et al., 2013; Calabrò et al., 2017; Eftekharsadat et al., 2015; Kalron et al., 2016; Lozano-Quilis et al., 2014; Maggio et al., 2020; Molhemi et al., 2021; Nilsagård et al., 2012; Ozkul et al., 2020; Pagliari et al., 2021; Peruzzi et al., 2016; Russo et al., 2018; Yazgan et al., 2020).

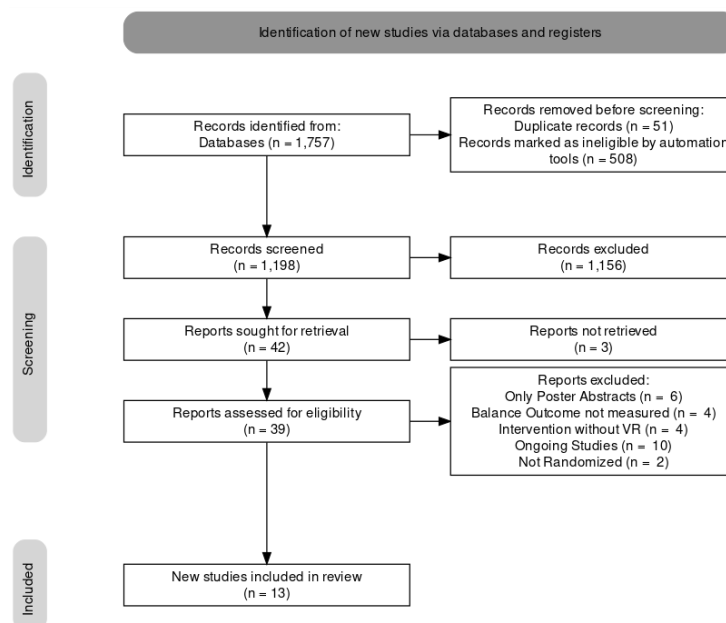


Abbildung 1: Flowchart

3.2 Eingeschlossene Studien

Aus den 13 eingeschlossenen Studien haben wir gezielt Informationen und Daten extrahiert. In der Tabelle 1 haben wir die wichtigsten Daten der Studien zusammengefasst.

Alle eingeschlossenen Studien sind RCTs. Insgesamt gab es 524 Teilnehmende in den IG und KG zusammen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden variierte zwischen min. 25 Jahren (Ozkul et al., 2020) bis max. 61 Jahren (Pagliari et al., 2021).

Die Dauer der Interventionen variierte von vier (Brichetto et al., 2013) bis zu maximal 18 Wochen (Russo et al., 2018). Die Teilnehmende der Studien erhielten mindestens eine Behandlung pro Woche. Keine der Studien führte mehr als fünf Behandlungen pro Woche durch.

Die IG erhielt immer ein aktives Training, ergänzt durch ein VR-System. Die KG erhielt entweder ein traditionelles aktives Training (Brichetto, et al., 2013; Calabrò et al., 2017; Kalron et al., 2016; Lozano-Quilis et al., 2014; Maggio et al., 2020; Molhemi et al., 2021; Pagliari et al., 2021; Russo et al., 2018), Laufbandtraining (Peruzzi et al., 2016), mussten selbstständig Relaxing-Methoden (Ozkul et al., 2020) durchführen oder erhielten keine Intervention (Eftekhsadat et al., 2015a; Nilsagård et al., 2012).

Eine Studie hatte ein vollständig immersives VR-System, den Head-Mounted-Display, verwendet (Ozkul et al., 2020). Sechs der Studien hatten semi-immersives VR-Systeme verwendet, unter anderem mit dem Lokomat-Pro (Calabrò et al., 2017; Russo et al., 2018), die Xbox360 (Molhemi et al., 2021), BST-Nirvana (Maggio et al., 2020), das RemovieEM (Lozano-Quilis et al., 2014) oder das CAREN-VR-System (Kalron et al., 2016). Weitere sechs Studien verwendeten nicht immersive VR-Systeme: Die Nintendo Wii ® (Wii Fit Plus, Balance Board, Balance Trainer) (Brichetto, et al., 2013; Nilsagård et al., 2012; Yazgan et al., 2020); das Biodex Balance System SD (Eftekhsadat et al., 2015), das Home-based Virtual Reality Rehabilitation System (Pagliari et al., 2021) oder das WorldViz System (Peruzzi et al., 2016).

Yazgan et al. (2020) hatten zwei IG, beide mit nicht immersiven VR-Systemen, und eine KG. Für die Analysen konnten wir die Studie daher jeweils doppelt ein schliessen. Dabei haben wir die Teilnehmerzahl der KG halbiert, um keine Verzerrung der Gesamtzahl der Teilnehmenden zu provozieren.

Studie (Design)	Population	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Hauptoutcomes
Brichetto 2013 (Pilot-RCT)	Personen mit MS (PP; SP; RR) EDSS ≤ 6 N = 36 (IG = 18; KG = 18)	4 Wochen Nintendo Wii Balance Board	4 Wochen Traditionelle Rehabilitationsstrategien	BBS: IG \nearrow > KG \nearrow
Calabro 2017 (RCT)	Personen mit RRMS EDSS: 4 – 5.5 N = 40 (IG = 20; KG = 20)	8 Wochen Lokomat-Pro	8 Wochen Lokomat-Nanos	BBS: IG \nearrow > KG \nearrow TUG (s): IG \searrow > KG \nearrow
Eftekharasadat 2015 (RCT)	Personen mit RRMS oder SPMS N = 30 (IG = 15; KG = 15)	12 Wochen Biodex Balance System SD	Keine Intervention	BBS: KG \nearrow > IG \nearrow TUG (s): IG \searrow ; KG \nearrow
Kalron 2016 (Pilot-RCT)	Personen EDSS: 3 – 6 N = 30 (IG = 15; KG = 15)	6 Wochen CAREN VR-System	6 Wochen Konventionelles Übungsprogramm	BBS: KG \nearrow > IG \nearrow FSST (s): IG \searrow > KG \searrow
Lozano-Quilis 2014 (RCT)	Personen mit RRMS oder SPMS N = 11 (IG = 6; KG = 5)	10 Wochen RemovieEM	10 Wochen Traditionelle Physiotherapie	BBS: KG \nearrow > IG \nearrow TUG (s): IG \searrow > KG \searrow 10MW (s): IG \searrow > KG \searrow
Maggio 2020 (RCT)	Personen mit RRMS oder SPMS EDSS < 7 N = 60 (IG = 30; KG = 30)	8 Wochen BTS-Nirvana	8 Wochen Traditionelles Rehabilitationsprogramm	Tinetti: IG \nearrow > KG \nearrow TUG (s): IG \searrow ; KG \leftrightarrow MSQOL-54 PH: IG \nearrow > KG \nearrow MSQOL-54 MH: IG \nearrow > KG \nearrow
Molhemi 2021 (RCT)	Personen RRMS oder SPMS EDSS < 6 N = 39 (IG = 19; KG = 20)	6 Wochen XBox360	6 Wochen Konventionelles Gleichgewichtstraining	BBS: IG \nearrow > KG \nearrow TUG (s): IG \searrow > KG \searrow 10MW (m/s): IG \nearrow ; KG \leftrightarrow
Nilsagard 2012 (RCT)	Personen mit MS (PP, SP, RR) N = 80 (IG = 41; KG = 39)	6-7 Wochen Nintendo Wii Fit Plus ®	Keine Intervention	FSST (s): KG \searrow > IG \searrow TUG (s): IG \searrow ; KG \nearrow 25FW (s): IG \searrow ; KG \leftrightarrow DGI: IG \nearrow > KG \nearrow

Ozkul 2020 (RCT)	Personen mit RRMS EDSS < 6 N = 39 (IG1 = 13; IG2 = 13; KG = 13)	Interventionsgruppe I: 8 Wochen Augmented Reality Application in Rehabilitation System mit HMD	8 Wochen Progressive Entspannungsübungen	BBS: IG2↗ > IG1↗ > KG↗ TUG (s): IG1↘; IG2↔; KG↗
		Interventionsgruppe II: 8 Wochen Übungen ohne VR		
Pagliari 2021 (RCT)	Personen mit MS (PP, SP, RR) EDSS Score ≤ 6.5 N = 60 (IG = 30; KG = 30)	6 Wochen Home-based Virtual Reality Rehabilitation System	6 Wochen Selbstständige konventionelle motorische und kognitive Rehabilitation	MiniBesTest: IG↗ > KG↗ MSQOL-54 PH: IG↘; KG↘ MSQOL-54 MH: IG↗ > KG↗
Peruzzi 2016 (RCT)	Personen mit RRMS EDSS: 3 - 5.5 N = 25 (IG = 11; KG = 14)	6 Wochen Laufbandtraining mit WorldViz System	6 Wochen Laufbandtraining	BBS: IG↗ > KG↗ FSST (s): IG↘ > KG↘ TUG (s): KG↘ > IG↘ 10MW (m/s): IG↗ > KG↗ 6MWT (m): KG↗ > IG↗
Russo 2018 (RCT)	Personen mit RRMS EDSS: 3 - 5.5 N = 45 (IG = 30; KG = 15)	6 Wochen Lokomat-Pro 12 Wochen traditionelles Rehabilitationstraining	18 Wochen Traditionelles Rehabilitationsprogramm	Tinetti: IG↗ > KG↗ TUG (s): IG↘ > KG↘
Yazgan 2020 (RCT)	Personen mit MS, (PP, SP, RR) EDSS: 2.5 – 6 N = 42 (IG1 = 15; IG2 = 12; KG = 15)	Interventionsgruppe I: 8 Wochen Nintendo Wii Fit Plus	Keine Intervention	BBS: IG1↗ > IG2↗ > KG↗ TUG (s): IG1↘ > IG2↘; KG↗ 6MWT (m): IG1↗ > IG2↗ > KG↗
		Interventionsgruppe II: 8 Wochen Nintendo Wii Balance Trainer		

Tabelle 1: Zusammenfassung der Studien; RCT = Randomized Controlled Trials; N = Anzahl Teilnehmende; PPMS = Primär Progressive Multiple Sklerose; SPMS = Sekundär Progressive Multiple Sklerose; SRMS = Schubförmig Remittierende Multiple Sklerose; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; BBS = Berg Balance Scale; FSST = Four Square Step Test; TUG = Timed Up and Go; DGI = Dynamic Gait Index; 10MW = 10 Meter Walk Test; 25FW = 25 Foot Walk; 6MWT = 6 Minute Walking Test; ↗ = Verbesserung des Mittelwertes verglichen zum Anfang; ↘ = Verschlechterung des Mittelwertes verglichen zum Anfang; ↔ = keine Veränderung des Mittelwertes verglichen zum Anfang; > = grössere Veränderung als

3.3 Bias-Risiko

Wir haben das Verzerrungsrisiko unserer eingeschlossenen Studien mit der PEDro-Skala bewertet. Wir bewerteten das Bias-Risiko unabhängig voneinander, diskutierten Meinungsverschiedenheiten aus und kamen zu einem gemeinsamen Ergebnis. In den Abbildungen 2 und 6 (Appendix V) sind die Resultate des Bias-Risikos aufgezeigt.

Fünf Kriterien der PEDro-Skala wurden von all unseren Studien vollständig erfüllt. Die Kriterien «1. Ein- und Ausschlusskriterien wurden spezifiziert», «2. Randomisierung der Gruppen», «4. Ähnliche Gruppen an der Baseline», «10. Statistische Gruppenvergleiche» und «11. Punkt- und Streuungsmasse» haben wir mit einem tiefen Bias-Risiko bewertet.

3. Verborgene Gruppenzuordnung: Dieses Kriterium haben wir mit einem hohen Bias-Risiko bewertet. Insgesamt haben sieben Studien (Brichetto et al., 2013, Calabrò et al., 2017; Eftekharsadat et al., 2015; Kalron et al., 2016; Molhemi et al., 2021; Nilsagård et al., 2012; Russo et al., 2018) die Zuordnung der Gruppen verborgen gehalten. Die verbleibenden sechs Studien (Lozano-Quilis et al., 2014; Maggio et al., 2020; Ozkul et al., 2020; Pagliari et al., 2021; Peruzzi et al., 2016; Yazgan et al., 2020) beschrieben keine Art der verborgenen Zuordnung und erhielten dementsprechend keinen Punkt für dieses Kriterium.

5. Geblindete Testpersonen und 6. Geblindete Therapierende: Diese beiden Kriterien haben wir jeweils mit einem 100 % hohen Bias-Risiko bewertet. Eine Verblindung ist nur bei Studien mit einer Placebogruppe möglich. Da keine der eingeschlossenen Studien eine Placebogruppe beschrieb, gab es dementsprechend keine Verblindung.

7. Geblindete Untersuchende: Bei diesem Kriterium haben wir das Bias-Risiko als tief bis moderat eingestuft. Bei zwei der eingeschlossenen Studien konnten wir keinen Punkt geben (Lozano-Quilis et al., 2014; Yazgan et al., 2020). Lozano-Quilis et al. (2014) haben keine Informationen über die Verblindung oder Nicht-Verblindung der Untersuchenden berichtet. Yazgan et al. (2020) haben in der Methode «2.3 Outcomes measures» klar ausgedrückt, dass ihre Untersuchende nicht geblindet waren, weshalb wir hier mit Sicherheit keinen Punkt geben konnten.

8. Outcomemessung von min. 85 % der Testpersonen: Wir haben für dieses Kriterium das Bias-Risiko als tief bis moderat bewertet. Dieses Kriterium war bei zwei Studien nicht erfüllt (Ozkul et al., 2020; Peruzzi et al., 2016). Die beiden Studien konnten durch einige Abwesenheiten bei Untersuchungen oder durch Abbruch der Interventionen nicht über 85 % der Testpersonen analysieren.

9. Intention to treat: Das Kriterium über die «Intention to treat» haben wir mit einem moderaten Bias-Risiko bewertet. Wir konnten insgesamt fünf Studien (Lozano-Quilis et al., 2014; Nilsagård et al., 2012; Ozkul et al., 2020; Peruzzi et al., 2016; Yazgan et al., 2020) den Punkt nicht geben. Die betroffenen Studien hatten zwischen einem und 12 Teilnehmende, welche nicht in die Analyse integriert wurden. Es wurde in keiner der Studien definiert, ob die Teilnehmende dennoch ihre Intervention erhalten haben, oder ob die Analyse nach der «Intention to treat» Methode durchgeführt wurde.

Auf der Abbildung 2 ist die Zusammenfassung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien zu sehen. Die roten Punkte bedeuten, dass die Studien bei dem Kriterium ein hohes Bias-Risiko aufweisen und die grünen Punkte bedeuten, dass die Studie kein Bias-Risiko für diese Kriterium darstellt.

	1. Eligibility criteria specified	2. Randomization	3. Allocation concealment	4. Groups similitude at baseline	5. Blinding of all subjects	6. Blinding of all therapists	7. Blinding of all assessors	8. Measured outcome from min 85 %	9. Intention to treat	10. Results of between-group comparisons	11. Measures of variability
Brichetto 2013	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Calabró 2017	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Eftekharsadat 2015	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Kalron 2016	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Lozano-Quilis 2014	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+
Maggio 2020	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Molhemi 2021	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Nilsagård 2012	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+
Ozkul 2020	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+
Pagliari 2021	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Peruzzi 2017	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+
Russo 2018	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Yazgan 2020	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+

Abbildung 2: Zusammenfassung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien

3.4 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse

3.4.1 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf das allgemeine Gleichgewicht

Wir haben die 13 eingeschlossenen Studien in die Analyse «allgemeines Gleichgewicht» eingeschlossen. Davon haben neun Studien die BBS, zwei Studien den Tinetti, eine Studie den Mini-BESTest und eine Studie den Four Square Step Test (FSST).

Eine Studie untersuchte die Therapie mit einem vollständig immersiven System (Ozkul et al., 2020), sechs Studien mit semi-immersiven Systemen (Calabrò et al., 2017; Kalron et al., 2016; Lozano-Quilis et al., 2014; Maggio et al., 2020; Molhemi et al., 2021; Russo et al., 2018) und sechs Studien mit non-immersiven Systemen (Brichetto et al., 2013; Eftekharsadat et al., 2015; Nilsagård et al., 2012; Pagliari et al., 2021; Peruzzi et al., 2016; Yazgan et al., 2020).

An der Gesamtanalyse «allgemeines Gleichgewicht» nahmen insgesamt 278 Personen in der IG und 246 Personen in der KG teil. Die Gesamtanalyse ergibt einen moderaten Effekt von 0.58 SMD mit einem 95 % CI von 0.22 bis 0.94 zu Gunsten der IG. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p = 0.002$). Die Metaanalyse hat eine erhebliche Heterogenität von $I^2 = 73\%$.

Ozkul et al. (2020) haben die Therapie mit dem Head-Mounted-Display, einem vollständig immersiven System, untersucht. Die Studie hat einen hohen Effekt von -1.11 SMD mit einem 95 % CI von -1.95 bis -0.28 zu Gunsten der KG. Die Analyse dieser Studie ist statistisch signifikant ($p = 0.009$).

Die Analyse der Subgruppe mit den semi-immersiven Systemen ergibt einen grossen Effekt von 0.94 SMD mit einem 95 % CI von 0.50 bis 1.38 für die IG. Sie ist statistisch signifikant ($p < 0.0001$). Die Heterogenität von $I^2 = 56\%$ ist moderat.

Die Subgruppe mit den non-immersiven Systemen hat einen moderaten Effekt von 0.50 SMD mit einem 95 % CI von 0.14 bis 0.87 für die IG. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p = 0.007$). Die Heterogenität I^2 liegt bei 49 % und ist somit moderat.

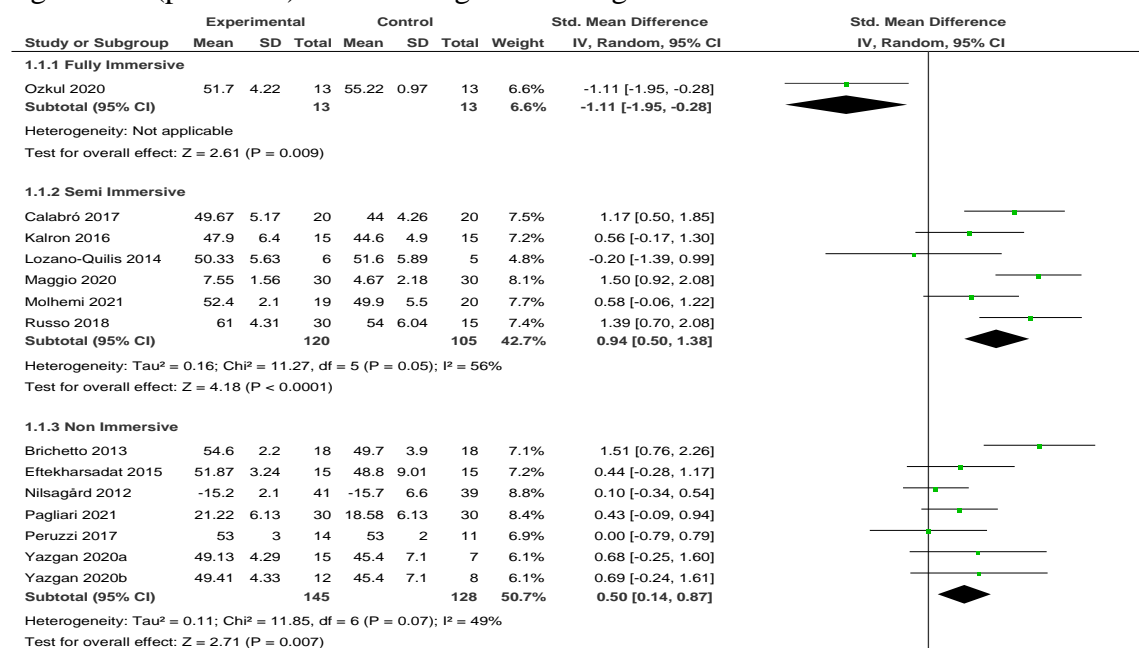


Abbildung 3: Fortestplot 1: allgemeines Gleichgewicht; SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Intervall

3.4.2 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die funktionelle Gehfähigkeit

Wir haben insgesamt 11 Studien in die Metaanalyse der «funktionellen Gehfähigkeit» eingeschlossen. Zwei von den von uns eingeschlossenen Studien hatten weder den TUG noch den DGI als Assessment verwendet und wurden dementsprechend von dieser Metaanalyse ausgeschlossen (Brichetto et al., 2013; Kalron et al., 2016).

An der Gesamtanalyse der «funktionellen Gehfähigkeit» nahmen 245 Personen in der IG, und 213 Personen in der KG teil. Die Metaanalyse der funktionellen Gehfähigkeit ergibt einen kleinen bis moderaten Effekt von 0.40 SMD mit einem 95 % CI von -0.01 bis 0.81 für die IG. Die Heterogenität ist erheblich bis beträchtlich mit einem Wert von $I^2 = 76\%$. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p = 0.05$).

Da wir uns für die Unterschiede der verschiedenen Grade der Immersion interessieren, haben wir für die Analyse der funktionellen Gehfähigkeiten dieselben Subgruppen wie bei der Analyse vom allgemeinen Gleichgewicht beibehalten: vollständig immersive Systeme mit einer Studie, semi-immersive Systeme mit fünf Studien und non-immersive Systeme mit sechs Studien.

In der vollständig immersiven Subgruppe ist wiederum nur Ozkul et al. (2020) vertreten. Die Analyse ihrer Untersuchungen ergab hohe Effekte von 1.53 SMD mit einem 95 % CI von 0.64 bis 2.42 zu Gunsten der IG. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p = 0.0008$). Die Analyse der semi-immersiven Systemen ergab einen moderaten Effekt von 0.62 SMD mit einem 95 % CI von -0.12 bis 1.37 für die IG. Die Analyse ist statistisch nicht signifikant mit einem p-Wert von 0.10. Die Heterogenität ist erheblich bis beträchtlich mit $I^2 = 82\%$.

In der Subgruppe mit den non immersiven Systemen ergab die Analyse einen moderaten Effekt von 0.06 SMD und einem 95 % CI von -0.27 bis 0.40 zu Gunsten der IG. Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.71$). Die Heterogenität ist nicht bedeutend bis moderat mit einem Wert von $I^2 = 34\%$.

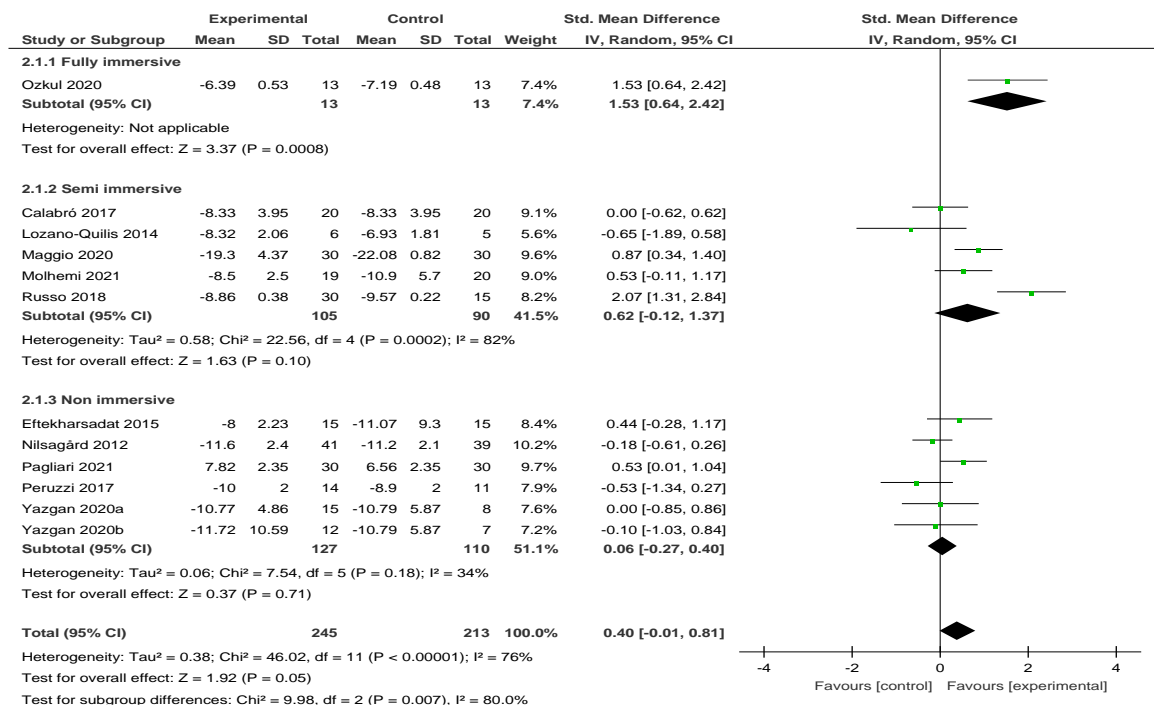


Abbildung 4: Forestplot 2: functional Gait; SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Intervall

3.4.3 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die Gehfähigkeit bei kurzen Gehtests

Wir haben insgesamt vier Studien in die Metaanalyse der Gehfähigkeit bei kurzen Gehtests eingeschlossen. Die kurzen Gehtests beinhalten den 10MW (Lozano-Quilis et al., 2014; Molhemi et al., 2021; Peruzzi et al., 2016) und den 25FW (Nilsagård et al., 2012). Die anderen Studien wurden von dieser Analyse ausgeschlossen, weil sie keinen kurzen Gehtest in ihren Assessments durchgeführt hatten.

An der Gesamtanalyse nahmen 80 Personen in der IG und 75 Personen in der KG teil. Die Gesamtanalyse ergab einen geringen Effekt von 0.23 SMD mit einem 95 % CI von -0.16 bis 0.63 für die IG. Die Heterogenität von $I^2 = 25\%$ ist nicht bedeutend und die Analyse ist statistisch nicht signifikant mit einem p-Wert von 0.24.

Die Subgruppe mit den semi-immersiven Systemen beinhaltet zwei Studien. Die Analyse ergab einen kleinen Effekt von 0.33 SMD mit einem 95 % CI von -0.73 bis 1.39 zu Gunsten der KG. Die Analyse ist statisch nicht signifikant ($p = 0.54$). Die Heterogenität ist moderat bis erheblich mit einem Wert von $I^2 = 60\%$.

In der Subgruppe mit den non immersiven Systemen gibt es ebenfalls zwei Studien. Die Analyse ergab einen geringen Effekt von 0.12 SMD mit einem 95 % CI von -0.27 bis 0.50 für die IG. Sie ist statistisch nicht signifikant mit einem p-Wert von $p = 0.55$. Die Analyse hat keine bedeutende Heterogenität ($I^2 = 0\%$) (Appendix VI.A).

3.4.4 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die Gangausdauer

Wir konnten zwei Studien in die Metaanalyse «Gangausdauer» einschliessen (Peruzzi et al., 2016; Yazgan et al., 2020). Die genannten Studien benutzten beide den 6MWT. Da beide Studien ihre Interventionen mit non-immersiven Systemen ergänzten, wurde die Subgruppeneinteilung bei dieser Analyse nicht benötigt.

An der Analyse nahmen 41 Personen in der IG und 26 Personen in der KG teil. Die Analyse ergibt einen geringen Effekt von -0.08 SMD mit einem 95 % CI von -0.57 bis 0.42 zu Gunsten der KG. Die Heterogenität von $I^2 = 0\%$ ist nicht bedeutend für diese Analyse. Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.76$) (Appendix VI.B).

3.4.5 Wirksamkeit von aktiver Therapie mit VR auf die Lebensqualität

Zwei der eingeschlossenen Studien haben ein valides Assessment für die Lebensqualität benutzt, den MSQOL-54 (Maggio et al., 2020; Pagliari et al., 2021). Um diesen Review so vollständig wie möglich zu gestalten, haben wir zwei verschiedene Analysen zur Lebensqualität erstellt. Die erste Analyse vergleicht den Abschnitt «Physical Health» des MSQOL-54, die zweite Analyse den Abschnitt «Mental Health». Wir haben für beide Analysen die gleiche Subgruppeneinteilung wie bisher verwendet: Maggio et al. (2020) verwendete ein semi-immersives System für die IG, und Pagliari et al. (2021) ein nicht immersives System. An der Analyse nahmen insgesamt 60 Personen in der IG und 60 Personen in der KG teil.

Die Gesamtanalyse der «Physical Health» ergab einen moderaten Effekt von 0.61 SMD mit einem 95 % CI von -0.27 bis 1.50 zu Gunsten der IG. Sie hat eine erhebliche Heterogenität ($I^2 = 65\%$). Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.18$).

In der Subgruppe der semi-immersiven Systemen ergab die Analyse einen grossen Effekt von 1.08 SMD mit einem 95 % CI von 0.30 bis 1.85 zu Gunsten der IG. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p = 0.006$).

Die Analyse der Subgruppe mit dem non-immersiven System ergab einen geringen Effekt von 0.17 SMD mit einem 95 % CI von -0.54 bis 0.89 zu Gunsten der IG. Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.64$) (Appendix VI.C)

Die Gesamtanalyse der «Mental Health» ergab einen erheblichen Effekt von 1.60 SMD mit einem 95 % CI von -1.49 bis 4.69 zu Gunsten der IG. Sie hat eine beträchtliche Heterogenität ($I^2 = 95\%$). Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.31$).

In der Subgruppe der semi-immersiven Systemen ergab die Analyse einen hohen Effekt von 3.21 SMD mit einem 95 % CI von 2.08 bis 4.34 zu Gunsten der IG. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p < 0.00001$).

Die Analyse der Subgruppe mit dem non-immersive System ergab einen geringen Effekt von 0.06 SMD mit einem 95 % CI von -0.66 bis 0.77 zu Gunsten der IG. Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.31$) (Appendix VI.D).

3.4.6 Metaregression

Wir haben eine Metaregression über den Einfluss des Gesamtvolumens auf die Ergebnisse der Interventionen erstellt. Das Gesamtvolumen resultiert sich aus einer Multiplikation der Dauer einer Therapiesitzung mit der Anzahl an Therapiesitzungen pro Woche und mit der Dauer der Intervention in Wochen. Die Abbildung 5 zeigt ein Streudiagramm für die Metaregression. Der Einfluss von dem Gesamtvolumen auf die Effektgrößen der Studien wird visualisiert. Das Trainingsvolumen hat einen moderaten Einfluss auf den Unterschied in den Effektgrößen. Pro Stunde steigt der Effekt um 0.007 SMD. Der Zusammenhang zwischen dem Gesamtvolumen und der positiven Veränderung der Intervention ist statistisch signifikant [$R^2 = 31.44\%$ ($b_1 = 0.007$ mit einem 95 % CI von 0.0007; 0.0136), $z = 2.1821$; $p = 0.03$].

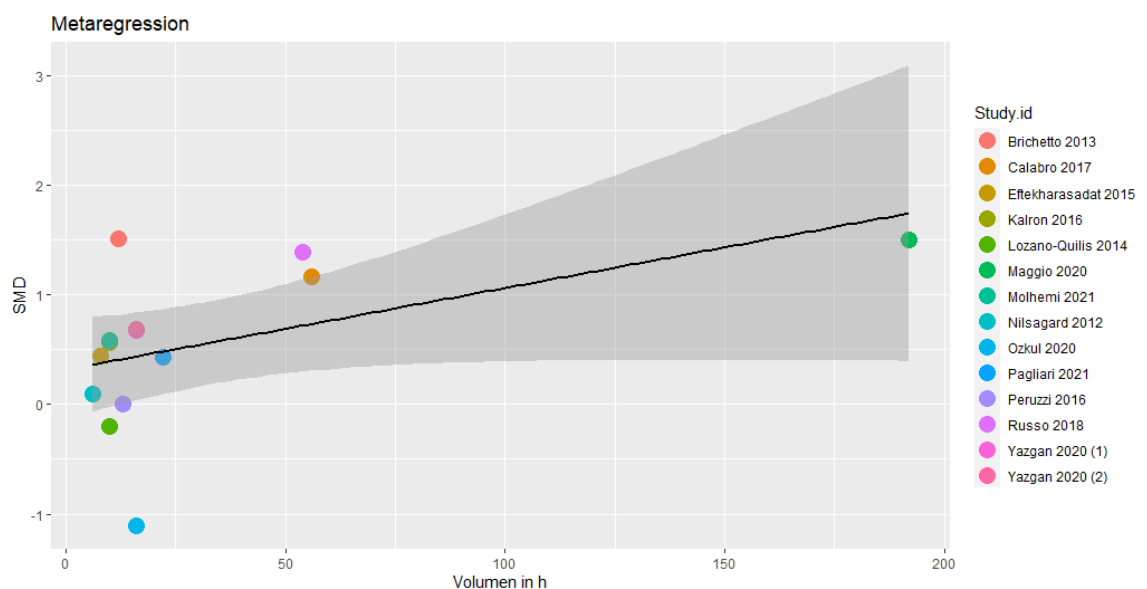


Abbildung 5: Metaregression: Einfluss des Gesamtvolumens auf den Effekt der Therapie; SMD = Standardized Mean Difference; Volumen in h = Volumen in Stunden

3.5 Sensitivitätsanalyse

3.5.1 Sensitivitätsanalyse der Metaanalyse des allgemeinen Gleichgewichtes

Wir konnten keine Quellen ausfindig machen, welche mögliche Korrelationen zwischen dem FSST und den Assessments für das allgemeine Gleichgewicht beschrieben. Daher haben wir beschlossen, eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen. In der Sensitivitätsanalyse wurde die Studie von Nilsagard et al. (2012) ausgeschlossen, denn sie hat den FSST als Gleichgewichtsassessment verwendet.

Die Analyse beinhaltet 12 Studien, welche insgesamt 444 Teilnehmende untersuchten. Sie ergibt einen moderaten Effekt von 0.63 SMD mit einem 95 % CI von 0.24 bis 1.01 für die IG. Der Effekt Gesamtanalyse hat sich um 0.05 SMD erhöht. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p = 0.001$). Die Heterogenität ist mit $I^2 = 72\%$ erheblich.

Nilsagard et al. (2012) waren in der Subgruppe mit den non-immersiven Systemen vertreten. Die Analyse dieser Subgruppe hat einen moderaten Effekt von 0.61 mit einem 95 % CI von 0.21 bis 1.01 zu Gunsten der IG. Der Effekt der Subgruppenanalyse hat sich um 0.11 SMD erhöht. Die Analyse ist statistisch signifikant ($p = 0.003$) und hat eine moderate Heterogenität von $I^2 = 42\%$ (Appendix VII.A).

3.5.2 Sensitivitätsanalyse der Metaanalyse der funktionelle Gangfähigkeit

Pagliari et al. (2021) haben ein Assessment namens «dynamic walking» benutzt. Wir konnten keine Quellen ausfindig machen, welche dieses Assessment näher beschrieben. Auch in der Studie selbst wurde nicht weiter auf den Inhalt dieses Assessments eingegangen. Sie beschreiben lediglich, dass der «dynamic walking» und der Mini-BESTtest signifikante Interaktionen in dieselbe Richtung aufwiesen. In den beiden Graphen bezüglich den beiden genannten Assessments ist in der Tat jeweils eine Verbesserung der Werte vom T0 bis zum T1 zu erkennen. Daher sind wir für unsere Metaanalyse davon ausgegangen, dass sie die Punkte nach dem Prinzip «higher is better» wie beim DGI gemessen hatten.

Wir haben uns dazu entschlossen, das Assessment in die Analyse der funktionellen Gehfähigkeit einzuschliessen, weil der Namen des Assessments auf funktionelle Aspekte des Ganges hinweist. Wir dürfen aber nicht davon ausgehen, dass der «dynamic walking» und der DGI dasselbe Konstrukt messen. Auf Grund dieser Unsicherheiten haben wir uns dazu entschieden, eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen.

Die Analyse der funktionellen Gehfähigkeit ohne Pagliari et al. (2021) bezog insgesamt 398 Teilnehmende mit ein. Sie ergibt einen moderaten Effekt von 0.39 SMD mit einem 95 % CI von -0.07 bis 0.85 zu Gunsten der IG. Der Effekt der Gesamtanalyse der

funktionellen Gehfähigkeit hat sich um 0.01 SMD verringert. Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.10$) und weist eine erheblich bis beträchtliche Heterogenität von $I^2 = 78\%$ auf.

Pagliari et al. (2021) waren in der Subgruppe «non immersive» vertreten. Die Analyse dieser Subgruppe ohne Pagliari et al. (2021) ergab einen kleinen Effekt von -0.09 mit einem 95 % CI von -0.39 bis 0.21 zu Gunsten der KG. Der Effekt der Analyse der non-immersiven Subgruppe hat sich um 0.15 SMD verkleinert. Die Analyse ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.56$). Ihre Heterogenität ist nicht bedeutend mit $I^2 = 0\%$ (Appendix VII.B).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Resultate

Es existieren bereits einige systematische Literaturübersichten, welche die Effekte der VR auf die Fatigue der Personen mit MS aufzeigen (Cortés-Pérez et al., 2021; Nascimento et al., 2021). Wir haben unseren Fokus auf die Effekte der VR auf die motorischen Fähigkeiten von Personen mit MS gelegt. In dieser systematischen Review mit Metaanalysen wurde die Wirksamkeit von aktivem Training mit VR, auf das Gleichgewicht, den funktionellen Gang, die Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken, die Gangausdauer und die Lebensqualität untersucht. Mit unserer systematischen Suche konnten wir 13 Studien einschliessen, welche zusammen 524 Teilnehmende untersuchten. Wir können bessere Effekte für die IG, ausser bezüglich der Analyse der Gangausdauer, aufzeigen. In fast allen Analysen zeigen alle Subgruppen bessere Effekte für die IG. Nur die Subgruppe mit den vollständig immersiven VR-Systemen zeigte bezüglich des allgemeinen Gleichgewichts bessere Effekte zu Gunsten der KG.

4.2 Diskussion der Resultate

Allgemeines Gleichgewicht

Der SMD von 0.58 zeigt moderate Effekte zu Gunsten der IG ($p = 0.002$). Das bedeutet, dass sich das allgemeine Gleichgewicht der IG mit VR signifikant verbessert hat.

Die beiden Subgruppe mit den semi-immersiven und den nicht immersiven VR-Systemen zeigten Effekte zu Gunsten der IG. Die Subgruppe mit den vollständig immersiven VR-Systemen zeigte hohe Effekte zu Gunsten der KG (-1.11 SMD). Die Analyse letzterer Subgruppe ist aber nur wenig repräsentativ, da wir nur eine der eingeschlossenen Studien in diese Subgruppe einteilen konnten (Ozkul et al., 2020). Ausserdem zeigte eine Studie der semi-immersiven Subgruppe ebenfalls Effekte zu Gunsten der KG auf (Lozano-Quilis

et al., 2014). Dies können unter anderem Gründe für die statistisch erhebliche Heterogenität der Gesamtanalyse von $I^2 = 73 \%$ sein.

Weil wir in der Literatur keine Korrelationen zwischen dem FSST und den anderen Assessments gefunden haben, haben wir für das allgemeine Gleichgewicht eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse hat minimal höhere Effekte für die IG (SMD = 0.63). Auch diese Analyse war statistisch signifikant ($p = 0.001$). Grund dafür könnte sein, dass der FSST nur das dynamische Gleichgewicht misst, und dem entsprechend nicht geeignet für die Messung des allgemeinen Gleichgewichts sein könnte.

Funktionelle Gehfähigkeit

Die Analyse der funktionellen Gehfähigkeit zeigte moderate Effekte zu Gunsten der IG (SMD = 0.40) und ist statistisch signifikant ($p = 0.05$).

In dieser Metaanalyse wiesen alle drei Subgruppen Effekte zu Gunsten der IG auf. Wir konnten hierbei feststellen, dass die vollständig immersive VR-Systeme bessere Effekte als die semi-immersiven Systeme erzielen. Die Subgruppenanalyse der nicht immersiven VR-Systemen ergab die kleinsten Effekte zu Gunsten der IG. Da die Subgruppe der vollständig immersiven VR-Systemen nur eine Studie einschliesst, muss diese Analyse mit Vorsicht beachtet werden. Eine einzelne Studie gibt uns keine relevanten Ergebnisse über die klinische Realität. Einige Studien der Subgruppe mit den nicht immersiven VR-Systemen weisen Effekte zu Gunsten der KG auf, die anderen hingegen Effekte zu Gunsten der VR. Bei den nicht immersiven VR-Systemen können wir somit keine abschliessende Aussage über ihre Effekte auf die funktionelle Gehfähigkeiten machen. Dafür wären mehrere Studien mit grösseren Stichproben nötig.

Wiederum weist die Gesamtanalyse eine erhebliche Heterogenität auf ($I^2 = 76 \%$). Die erhebliche statistische Heterogenität kann durch die Unterschiede in den Effektgrössen erklärt werden.

Wir fanden keine Quellen über das Assessment «dynamic walking» und können nicht mit Sicherheit sagen, ob es dem Konzept der funktionellen Gehfähigkeit entspricht. Daher haben wir uns dazu entschieden, für die funktionelle Gehfähigkeit ebenfalls eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen. Diese Analyse ergab einen moderaten Effekt (SMD = 0.39) zu Gunsten der IG ($p = 0.10$). Der Effekt der Analyse ohne den «dynamic walking» ist minimal kleiner als in der Analyse mit diesem Assessment. Wenn wir die ursprüngliche Gesamtanalyse mit dieser Sensitivitätsanalyse vergleichen, kann man

sagen, dass dieses Assessment die Analyse kaum beeinflusst und dementsprechend begründet integriert werden kann.

Beachtet man aber die Analysen der Subgruppe «non-immersiv», sind die Unterschiede wichtiger: Der kleine Effekt zu Gunsten der IG (SMD = 0.06) wechselt zu einem kleinen Effekt zu Gunsten der KG (SMD = -0.09). Ein Grund dafür könnte sein, dass der «dynamic walking» nicht das gleiche Konzept wie der DGI untersucht und dass er nicht ausreichend mit dem TUG korreliert.

Gehfähigkeit bei kurzen Gehstest

Die Analyse zeigt einen geringen Effekt von 0.23 SMD. Das Training mit VR zeigt eine kleine Verbesserung auf die Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken der IG. Jedoch kann dieses Ergebnis nicht abschliessend bewertet werden, da die Analyse statistisch nicht signifikant ist ($p = 0.24$).

Die statistische Heterogenität I^2 liegt bei 25 %. Das sagt uns, dass die Effekte der Studien zwar Unterschiede aufweisen, sie aber deutlich kleiner sind als bei den Analysen des allgemeinen Gleichgewichts oder der funktionellen Gehfähigkeit. Die Subgruppe der semi-immersiven Systemen weist aber wiederum eine hohe Heterogenität auf ($I^2 = 60$ %). Die Subgruppenanalyse schloss nur zwei Studien ein, welche sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigten: Lozano-Quilis et al. (2014) zeigen moderate Effekte zu Gunsten der KG (-0.34 SMD) und Molhemi et al. (2021) zeigen hohe Effekte zu Gunsten der IG. Das ergibt einen sehr breiten 95 %-Konfidenzintervall von -0.73 bis 0.50. Das bedeutet, dass die semi-immersive VR positive Effekte auf die Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken haben kann, dies aber nicht mit Sicherheit belegt werden kann. Um relevantere Aussagen über die Effekte der semi-immersiven VR der Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken machen zu können, müssten mehr Studien darüber durchgeführt werden.

Gangausdauer

Die Analyse der Gangausdauer präsentierte als einzige in diesem Review bessere Effekte für die KG. Die Analyse ergibt einen geringen Effekt von -0.08 SMD zu Gunsten der KG und einem p-Wert von 0.76. Das bedeutet, dass das aktive Training mit VR weniger Effekte auf die Gangausdauer hat. Die Heterogenität I^2 dieser Analyse liegt bei 0 %. Die Studien weisen also sehr ähnliche Resultate auf. Eine der eingeschlossenen Studie präsentierte kleine bis moderate Effekte für die KG (-0.29 SMD) (Peruzzi et al., 2016). Eine andere Studie präsentierte einen sehr geringen und dementsprechend nicht relevanten Effekt zu Gunsten der KG (-0.01 SMD) (Yazgan et al., 2020a). Die letzte

Studie präsentierte sehr geringe Effekte zu Gunsten der IG (0.12 SMD) (Yazgan et al., 2020b).

Die Ergebnisse der Analyse der Gangausdauer sind statistisch nicht signifikant und sollten daher vorsichtig interpretiert werden. Ausserdem konnten wir in dieser Analyse nur zwei Studien integrieren. Die Resultate weisen ähnliche Effekte in den IG und den KG auf. Daher ist die Analyse der Gangausdauer nur wenig repräsentativ.

Quality of Life

Zwei der eingeschlossenen Studien haben den MSQOL-45 zur Beurteilung der Lebensqualität der Teilnehmenden benutzt. Die Analyse der «Physical Health» zeigt einen moderaten Effekt zu Gunsten der IG (0.61 SMD; $p = 0.18$). Die beiden eingeschlossenen Studien zeigten zwar beide Effekte zu Gunsten der IG auf. Diese weisen jedoch beträchtliche Unterschiede auf, was die hohe Heterogenität ($I^2 = 65\%$) erklären könnte. Die Analyse der «Mental Health» zeigt einen erheblichen Effekt von 1.60 SMD zu Gunsten der IG ($p = 0.31$). Auch in dieser Analyse weisen die beiden Studien starke Unterschiede in den Effektgrössen auf (Pagliari et al. (2021): 0.06 SMD und Maggio et al. (2020): 3.21 SMD). In dieser Analyse liegt die Heterogenität I^2 bei 95 %.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die aktive Therapie mit VR sich positiv auf die physische und mentale Gesundheit und somit auf die Lebensqualität von Personen mit MS auswirken kann. Da die Subgruppenanalysen beider Metaanalysen bessere Effekte für die semi-immersiven VR-Systeme als für die nicht immersiven VR-Systemen präsentieren, ergibt sich die Hypothese, dass die höhere Immersion den Teilnehmenden mehr Spass macht und so die Motivation und Compliance verstärkt werden. Es wäre interessant, diese Hypothese zu untermauern oder zu verwerfen, indem man mehr Studien in die Analyse der Lebensqualität einbeziehen würde. Ausserdem konnten wir auch in diesen Analysen nur zwei Studien einschliessen, was die Analysen weniger repräsentativ macht.

Bias-Risiko

Die Kriterien 2 - 9 bewerten die interne Validität der PEDro-Skala, sie bewerten also die Gültigkeit der Ergebnisse. Die Kriterien 10 - 11 geben ein Indiz dafür, ob die Studie ausreichende statistische Informationen präsentiert, welche ihre Resultate interpretierbar machen (Sherrington et al., 2000). Beziehen wir das auf die von uns eingeschlossenen Studien, ist zu erkennen, dass all unsere Studien die Kriterien 10 und 11 erfüllen. Dementsprechend sind die Resultate interpretierbar.

Die Resultate sind aber nur bedingt gültig, da die Kriterien 2 bis 9 von einigen oder allen Studien nicht erfüllt wurden.

Wenn das 3. Kriterium (verborgene Gruppenzuordnung) nicht erfüllt wird, kann dies Verzerrungen in der Gruppenzuordnung verursachen. Weiss die zuordnende Person darüber Bescheid, ob die Teilnehmende die Intervention erhält oder nicht, kann dies ihre Entscheidung über die Gruppenzuordnung beeinflussen. Wurde das 9. Kriterium (Intention to treat) nicht erfüllt, kann es Verzerrungen in den Resultaten geben, falls eine Testperson nicht die ihr zugeteilte Behandlung erhielt. Wenn das 7. Kriterium (geblindete Untersuchende) nicht erfüllt wurde, kann das Verzerrungen in den Outcomemessungen generieren. Ist eine untersuchende Person nicht geblindet, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass das Vorhandensein eines offensichtlichen Effektes auf Grund der Behandlung, oder durch eine verzerrte Wahrnehmung entstanden war. Des weiteren können Verzerrungen auftreten, wenn eine Studie mehr als 15 % Drop-out der Testpersonen berichtete (8. Kriterium: Outcome-Messung von min. 85% der Testpersonen). Daten der Outcomes können sich sehr stark unterscheiden zwischen den verschiedenen Zeitpunkten der Messungen. Daher ist es wichtig, dass möglichst viele Testpersonen bei allen Zeitpunkten der Outcome-Messungen anwesend sind.

Schliesslich gibt es aber noch die Kriterien 2 und 4 (Randomisierung, ähnliche Gruppen an der Baseline), welche von allen Studien erfüllt wurden und die Kriterien 5 und 6 (geblindete Testpersonen, geblindete Therapierende), welche von keinen der Studien erfüllt wurden.

4.3 Einflussfaktoren

Die Studien protokollierten sehr unterschiedliche Interventionsvolumina. Die berechneten Gesamtvolumina lagen zwischen sechs (Nilsagard et al. 2012) bis 192 Stunden (Maggio et al., 2020). Durch die Metaregression konnten wir erkennbar machen, dass das Gesamtvolumen der Interventionen einen moderaten Einfluss auf die Ergebnisse der einzelnen Studien, und somit auch auf diesen Review, haben. Grundsätzlich kann man sagen, dass das Training mit VR besser ist als das Training ohne VR. Je grösser das Gesamtvolumen des Trainings ist, desto grösser sind die Effekte des Trainings mit VR verglichen mit dem Training ohne VR.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass die KG verschiedene Kontroll-Interventionen erhalten oder nicht erhalten haben. Die KG haben entweder aktives Training, Laufbandtraining, Relaxing-Methoden ohne VR, oder gar keine Interventionen erhalten. Selbst wenn die KG aktives Training erhalten hatte, waren die Therapieinhalte

sehr verschieden. Da die KG verschiedene Interventionen oder keine Interventionen erhalten haben, können sie nicht miteinander verglichen werden.

Ein weiterer Einflussfaktor war der Grad der Immersion. Diese Unterschiede wurden durch die Subgruppeneinteilung der Metaanalysen deutlich. Einzig die Studie von Ozkul et al. (2020) hatte ein vollständig immersives VR-System benutzt. Die Teilnehmende dieser Studie führten aktives Gleichgewichtstraining durch, welches mit einem Head-Mounted-Display ergänzt wurde. Interessanterweise wies die Subgruppe der vollständig immersiven VR-Systemen als einzige Subgruppe einen Effekt der Gleichgewichtsfähigkeit zu Gunsten der KG auf (SMD = -1.11). Ozkul et al. (2020) stellten eine Hypothese auf, dass die Teilnehmende durch das Ausschalten der realen Umgebung grössere Angst vor Stürzen haben könnten. Das hätte zur Konsequenz, dass sie weniger an ihre eigenen Limiten ihrer Gleichgewichtsfähigkeiten gingen und das Training somit weniger effektiv wäre (Ozkul et al., 2020). Eine andere Hypothese ist, dass bereits in den Resultaten der Assessments vor der Intervention die KG einen deutlich besseren Wert der BBS präsentierten (berechneter Mean: 55.22) als die IG (berechneter Mean = 51.5).

4.4 Limitationen

Mit 13 eingeschlossenen Studien und insgesamt 524 Teilnehmenden ist unser systematischer Review nur begrenzt aussagekräftig. Die eingeschlossenen Studien haben teilweise kleinere Teilnehmerzahlen. Durch diese sogenannten «small-study effects» haben die Studien mit kleineren Teilnehmerzahlen grössere Effekte. Dies erhöht die Heterogenität der Analysen und steigert das Risiko für systematische Fehler. (Sterne et al., 2000).

Wir haben Daten zu der Lebensqualität gesammelt und präsentiert. Jedoch haben nur zwei der eingeschlossenen Studien ein valides Messinstrument für die Bewertung der Lebensqualität bei Personen mit MS benutzt (Maggio et al., 2020; Pagliari et al., 2021). Das liegt daran, dass wir bei der Suchstrategie die Suchbegriffe für die Lebensqualität nicht so umfangreich gestaltet haben wie zum Beispiel für das Gleichgewicht. Wie weiter oben erwähnt, kann es sein, dass wir nicht alle Studien mit dem Outcome Lebensqualität gefunden haben. Somit sind die Effekte von unseren Analysen bezüglich der Lebensqualität nur wenig repräsentativ und müssen mit Vorsicht betrachtet werden.

4.5 Stärken

Zur Strukturierung unserer systematischen Literaturübersicht haben wir das Cochrane Handbook (Higgins et al., 2022) und das PRISMA-Statement von 2020 (Page et al., 2021) genommen. Dadurch konnten wir sicherstellen, dass wir unseren systematischen Review so vollständig wie möglich gestalten.

Durch unsere systematische Suche auf vier verschiedenen Datenbanken konnten wir 1'757 Studien einschliessen. Zusätzlich wäre es für uns möglich gewesen, Studien in den Sprachen Englisch, Französisch und Deutsch einzuschliessen, was uns eine umfangreichere Selektion ermöglicht hätte, wenn die Studien den vorher definierten Selektionskriterien entsprochen hätten.

Ausserdem wurde die Selektion der Studien von den beiden Autoren unabhängig voneinander durchgeführt. Im Anschluss wurde die Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien verglichen und die Unterschiede besprochen und begründet. So konnte das Risiko vermindert werden, dass uns potenziell relevante Studien entgangen waren.

Eine weitere Stärke unserer Literaturübersicht ist, dass wir ausschliesslich RCTs eingeschlossen haben. Wenn man die Hierarchie der Evidenz von wissenschaftlichen Artikeln beachtet, haben RCTs eine hohe Aussagekraft und Qualität (Murad et al., 2016). Dadurch erhöht sich auch die Aussagekraft und Qualität unseres Reviews.

4.6 Vergleich der Resultate mit bestehender Literatur

Bevor wir mit unserer systematischen Literaturübersicht begonnen hatten, fanden wir fünf systematische Reviews, welche die VR bei Personen mit MS untersuchten. Vier dieser Reviews bezogen nicht nur RCTs mit ein, sie akzeptierten auch klinische, nicht randomisierte Studien. Das ist eine der wichtigsten Unterschiede zu den anderen systematischen Literaturübersichten: Wir haben bewusst nur RCTs eingeschlossen, da sie eine hohe Aussagekraft aufweisen. Massetti et al. (2016) verfassten eine systematische Literaturübersicht konnten zeigen, dass die VR eine wirksame Methode für die Rehabilitation von motorischen und/oder kognitiven Defiziten von Personen mit MS sein kann (Massetti et al., 2016). Wir haben den Fokus auf die Gleichgewichts- und Gehfähigkeiten, sowie auf die Lebensqualität von Personen mit MS gelegt. Unseren Metaanalysen zur Folge, hat die VR positive Effekte auf das aktive Training in Bezug auf das Gleichgewicht, die Gehfähigkeit und die Lebensqualität. Einzig die Analyse der Gangausdauer zeigte Effekte zu Gunsten der KG.

Nascimento et al. (2021) fanden in ihrer systematischen Literaturübersicht mit Metaanalyse Evidenz, dass die VR überdurchschnittliche Verbesserungen für die Fatigue, die Lebensqualität und das Gleichgewicht bewirkt. Bei der funktionellen Mobilität konnten sie jedoch keine signifikanten Verbesserungen erkennen. Wir fanden in unseren Analysen des allgemeinen Gleichgewichts, der funktionellen Gehfähigkeit, der Gehfähigkeit auf kurzen Strecken und der Lebensqualität Effekte für das aktive Training mit VR. Allein die Analyse der Gangausdauer zeigte keine Effekte für die IG (Nascimento et al., 2021).

Im systematischen Review von Moreno-Verdú et al. (2019) fanden die Autoren die gleiche Verbesserung zwischen der VR und dem konventionellen Training in Bezug auf das Gleichgewicht. Unsere Analyse des allgemeinen Gleichgewichts zeigte moderate Effekte zu Gunsten der IG mit VR. Dieser Review wurde auf Spanisch verfasst und es wurde noch keine Volltextversion in Englische Übersetzt (Moreno-Verdú et al., 2019). Eine weitere bereits bestehende Literaturübersicht wurde von Casuso-Holgado et al. (2018) verfasst. In Bezug auf die posturale Kontrolle fanden sie Evidenz, dass das VR-Gleichgewichtstraining effektiver war als keine Intervention, konnten aber keinen signifikanten Effekt im Vergleich zu konventionellem Training finden. Ihre Analyse der Gehgeschwindigkeit zeigte statistisch nicht signifikante Effekte zu Gunsten der KG, welche keine Interventionen erhielten. Sie erstellen eine Analyse zur Mobilität, wobei als Assessment den TUG verwendet wurde. Diese Analyse zeigte statistisch nicht signifikante Effekte zu Gunsten der VR im Vergleich mit der KG ohne Interventionen, und statistisch nicht signifikante Effekte zu Gunsten der KG mit konventioneller Therapie (Casuso-Holgado et al., 2018). Unsere Analysen bezüglich des allgemeinen Gleichgewichts, der Gehfähigkeit auf kurzen Strecken und der funktionellen Gehfähigkeit zeigten jeweils bessere Effekte zu Gunsten der IG.

Die letzte uns bekannte systematische Literaturübersicht wurde im Dezember 2021 publiziert. Calafiore et al. (2021) untersuchten die Effekte der VR und des Exergamings auf das Gleichgewicht bei Personen mit MS. Ihre Metaanalysen der Gleichgewichtsfähigkeit zeigten signifikante Effekte zu Gunsten des Exergamings und nicht signifikante Effekte zu Gunsten der VR (Calafiore et al., 2021). Unsere Metaanalyse des allgemeinen Gleichgewichts zeigt statistisch signifikante Effekte zu Gunsten der IG. Im Appendix VIII ist eine ausführlichere Version der Vergleiche mit der bestehenden Literatur.

4.7 Implikation für die Praxis

In Bezug auf die Rehabilitation des Gleichgewichts von Personen mit MS können wir das aktive Training mit VR empfehlen. Die VR fördert das wiederholte Üben, die Motivation und den visuellen, auditiven und taktilen Input (Merians et al., 2002). Es kann das Feedback über die Leistung verstärken, indem es tiefgreifende kortikale und subkortikale Veränderung auf zellulärer und synaptischer Ebene auslöst. Diese Tatsache ist zentral für das motorische Lernen (Rizzo et al., 2011).

In den verschiedenen RCTs wird mehrfach erwähnt, dass die VR als Alternative zur herkömmlichen Physiotherapie für die Verbesserung von Gleichgewicht und Gang wirken kann. Unsere Ansicht nach kann es sinnvoll sein, wenn man die VR in das Gleichgewichtstraining bei Personen mit MS integriert. Viele der eingeschlossenen Studien berichteten über verbesserte Motivation und Compliance der Teilnehmende (Calabrò et al., 2017; Kalron et al., 2016; Lozano-Quilis et al., 2014; Maggio et al., 2020; Molhemi et al., 2021; Nilsagård et al., 2012; Pagliari et al., 2021; Russo et al., 2018; Yazgan et al., 2020). Dies ermöglicht, die Ausdauer der Betroffenen während der Therapien zu verlängern und die Pausen kürzer zu halten. Die VR bietet den Therapierenden, ihre Therapien spielerischer und abwechslungsreicher zu gestalten.

Einige Studien bezogen kommerzielle VR-Systeme in ihre Forschung ein (Brichetto et al., 2013; Molhemi et al., 2021; Nilsagård et al., 2012; Yazgan et al., 2020). Das ermöglicht den Betroffenen, die Übungen auch selbstständig zu Hause durchzuführen. Wir empfehlen die kommerziellen VR-Systeme für das aktive Training des Gleichgewichts, damit die Patienten ihr Trainingsvolumen erhöhen können, um so bessere Effekte zu erzielen. Die nicht-kommerziellen, für die Rehabilitation entwickelte VR-Systeme lassen sich hingegen besser auf den Betroffenen anpassen und auf die persönlichen Defizite individualisieren.

Nur eine der eingeschlossenen Studien berichtete über negative Effekte der VR auf die Teilnehmende. Diese berichteten über leichten Schwindel in den ersten Sitzungen zu Beginn der Interventionsperiode. Dieser verschwand aber nach kurzer Zeit und es hinderte sie nicht daran, ihr Training fortzuführen. Der Schwindel könnte dadurch erklärt werden, dass die vollständig immersive VR einen Konflikt zwischen den visuellen, vestibulären und somatosensorischen Informationen schafft (Ozkul et al., 2020). Die anderen eingeschlossenen Studien berichteten über keine weiteren Nebeneffekte der VR. Unsere Subgruppenanalyse der vollständig immersiven VR-Systemen zeigen bessere Effekte zu Gunsten der KG. Mit den Analysen der aktuellen Studien, empfehlen wir bei

Personen mit MS, auf semi-immersive oder nicht immersive VR-Systeme zurückzugreifen. So können die Patienten schneller bessere Leistungen im Training erbringen, ohne durch den leichten Schwindel zu Beginn ausgebremst zu werden.

Die eingeschlossenen Assessments können sich stark auf die Ergebnisse auswirken. In Bezug auf das allgemeine Gleichgewicht empfehlen wir die BBS. Sie untersucht statische wie auch dynamische Aspekte des Gleichgewichts und hat eine hohe Validität bei Personen mit neurologischen Erkrankungen (Miranda-Cantellops & Tiu, 2021). Der FSST misst die dynamischen Komponenten des Gleichgewichts. Daher empfehlen wir ihn zwar nicht zur Messung des allgemeinen Gleichgewichts, ist aber sinnvoll zur Messung des dynamischen Gleichgewichts.

Zusammenfassend können wir sagen, dass das aktive Training mit VR bessere Effekte im Gleichgewicht, der funktionellen Gehfähigkeit, der Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken und die Lebensqualität hat. Für das allgemeine Gleichgewicht können wir zusätzlich sagen, dass die semi-immersiven VR-Systeme die besten Effekte erzielt hatten. Auf Grund unserer Analysen würden wir die semi-immersiven VR-Systeme als Ergänzung für das Gleichgewichtstraining bei Personen mit MS empfehlen. Auf Grund der Resultate unserer Metaregression können wir zusätzlich sagen, dass ein höheres Trainingsvolumen positive Effekte auf die Ergebnisse haben können. Das bedeutet, wenn man ein kommerzielles VR-System in die Gleichgewichtsrehabilitation einbezieht, kann der Betroffene selbstständig zu Hause weitertrainieren und somit das Trainingsvolumen zusätzlich erhöhen.

4.8 Implikation für zukünftige Forschung

Für zukünftige Forschungen könnte es sinnvoll sein, Studien mit grösseren Stichproben durchzuführen. Die grösseren Stichproben verkleinern das Risiko von Verzerrungen durch die small study effects.

Des Weiteren braucht es Studien mit längeren Follow-ups. Molhemi et al. 2021 war die einzige der eingeschlossenen Studien, welche Daten zu einem Follow-up sammelten (Molhemi et al., 2021). Die Daten der IG und KG zeigten bei allen Assessments, welche wir für unsere Analysen benutzt haben (BBS, TUG, 10MW), ähnliche Tendenzen auf: Die Daten der Outcomes zu einem späteren Zeitpunkt als «nach der Intervention» waren besser als die Daten zum Zeitpunkt «vor der Intervention».

In unserem Review haben wir die VR direkt mit Kontrollinterventionen verglichen. Für zukünftige systematische Literaturübersichten kann es interessant sein, die Daten indirekt zu vergleichen. Mit einer Netzwerkmetaanalyse könnte man alle Interventionen

miteinander Vergleichen. In unseren Metaanalysen sind wir auf Vergleiche der IG mit VR versus der KG ohne VR beschränkt.

Wir konnten nur eine Studie mit einem vollständig immersiven VR-System einschliessen. Es wäre interessant, wie sich die Ergebnisse der Analysen verändern würde, wenn es mehrere Studien darüber gäbe. Die Studie von Ozkul et al. (2020) zeigte signifikante Verbesserungen des allgemeinen Gleichgewichts zu Gunsten der KG. Zukünftige Studien, die das gleiche Konzept untersuchen, könnten diese Tendenz bestärken oder widerlegen.

5. Schlussfolgerung

Dieser systematische Review zeigt, dass aktive Therapien mit VR kleine bis moderate Effekte auf das allgemeine Gleichgewicht, die funktionelle Gehfähigkeit und die Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken bei Personen mit MS hat. Sie präsentiert grosse, aber statistisch nicht signifikante und wenige repräsentative Verbesserungen der Lebensqualität. Einzig auf den Outcome «Gangausdauer» zeigte die KG eine grössere Verbesserung der Effekte. Nur in einer Studie berichteten die Teilnehmende über unerwünschte Effekte der VR, welche aber die Fortsetzung der Therapie nicht beeinträchtigte.

Unsere Hypothese, dass die vollständig immersive VR bessere Effekte auf das Gleichgewicht, die funktionelle Gehfähigkeit, die Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken und auf die Gangausdauer hat als die semi- und non-immersiven Systeme, wurde teilweise widerlegt. Insbesondere die Analyse des Gleichgewichts zeigt auf, dass die IG mit der vollständig immersiven VR verglichen mit den anderen beiden VR-Systemen schlechter abschneidet.

6. Bibliographie

6.1 Literaturverzeichnis:

- Albanese, E., Bütikofer, L., Armijo-Olivo, S., Ha, C., & Egger, M. (2020). Construct validity of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) quality scale for randomized trials: Item response theory and factor analyses. *Research Synthesis Methods*, 11(2), 227–236. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1385>
- Ayán, C., & Cancela, J. (2012). Feasibility of 2 Different Water-Based Exercise Training Programs in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(10), 1709–1714. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.03.029>
- Aydin, N., Sari, D., & Sari, Z. (2020). *The Effectiveness of Game-Based Virtual Reality Approach in Patients With Multiple Sclerosis*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04212689>
- Barili, F., Parolari, A., Kappetein, P. A., & Freemantle, N. (2018). Statistical Primer: Heterogeneity, random- or fixed-effects model analyses?†. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 27(3), 317–321. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy163>
- Baroni, A., Fregna, G., Milani, G., Severini, G., Zani, G., Basaglia, N., & Straudi, S. (2021). Video game therapy on mobility and dual tasking in multiple sclerosis: Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 11(10). Embase. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052005>
- Baus, O., & Bouchard, S. (2014). Moving from Virtual Reality Exposure-Based Therapy to Augmented Reality Exposure-Based Therapy: A Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 112. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00112>
- Berg, K. (1989). Measuring balance in the elderly: Preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*, 41(6), 304–311. <https://doi.org/10.3138/ptc.41.6.304>
- Bethoux, F., & Bennett, S. (2011). Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: Which assessment tools are useful in clinical practice? *International Journal of MS Care*, 13(1), 4–14. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-13.1.4>
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated

- with multiple sclerosis. *Science (New York, N.Y.)*.
<https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
- Bohannon, R. W. (2006). Single Limb Stance Times: A Descriptive Meta-Analysis of Data From Individuals at Least 60 Years of Age. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, 22(1), 70–77.
- Brichetto, G. (2019). *Multiple Sclerosis Fitness Intervention Training With Pilates Exercises* (Clinical trial registration Nr. NCT04011579). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04011579).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04011579>
- Brichetto, G., Spallarossa, P., de Carvalho, M., & Battaglia, M. (2013). The effect of Nintendo® Wii® on balance in people with multiple sclerosis: A pilot randomized control study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(9), 1219–1221. <https://doi.org/10.1177/1352458512472747>
- Browne, J., & O'Hare, N. (2000). Development of a novel method for assessing balance: The quantitative posturography system. *Physiological Measurement*, 21(4), 525–534. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/21/4/309>
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
- Calabrò, R., Russo, M., Naro, A., De Luca, R., Leo, A., Tomasello, P., Molonia, F., Dattola, V., Bramanti, A., & Bramanti, P. (2017). Robotic gait training in multiple sclerosis rehabilitation: Can virtual reality make the difference? Findings from a randomized controlled trial. *Journal of the neurological sciences*, 377, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.047>
- Calafiore, D., Invernizzi, M., Ammendolia, A., Marotta, N., Fortunato, F., Paolucci, T., Ferraro, F., Curci, C., Cwirlej-Sozanska, A., & de Sire, A. (2021). Efficacy of Virtual Reality and Exergaming in Improving Balance in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2021.773459>
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126–131.
- Casuso-Holgado, M. J. (2021). *Conventional Vestibular Training Versus Immersive Virtual Reality- Based Vestibular in Multiple Sclerosis* (Clinical trial registration

- Nr. NCT04497025). clinicaltrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497025>
- Casuso-Holgado, M., Martín-Valero, R., Carazo, A., Medrano-Sánchez, E., Vega, M. D., & Montero-Bancalero, F. (2018). Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 32, 026921551876808. <https://doi.org/10.1177/0269215518768084>
- Chan, W. L. S., & Pin, T. W. (2019). Reliability, validity and minimal detectable change of 2-minute walk test, 6-minute walk test and 10-meter walk test in frail older adults with dementia. *Experimental Gerontology*, 115, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.11.001>
- Clarke, J. U., & Mcfarland, V. A. (2000). Uncertainty analysis for an equilibrium partitioning-based estimator of polynuclear aromatic hydrocarbon bioaccumulation potential in sediments. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 19(2), 360–367. Embase. <https://doi.org/10.1002/etc.5620190216>
- Conroy, S. S., Zhan, M., Culpepper, W. J., Royal, W., & Wallin, M. T. (2018). Self-directed exercise in multiple sclerosis: Evaluation of a home automated tele-management system. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 24(6), 410–419. <https://doi.org/10.1177/1357633X17702757>
- Cortés-Pérez, I., Sánchez-Alcalá, M., Nieto-Escámez, F. A., Castellote-Caballero, Y., Obrero-Gaitán, E., & Osuna-Pérez, M. C. (2021). Virtual Reality-Based Therapy Improves Fatigue, Impact, and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(21). Medline. <https://doi.org/10.3390/s21217389>
- Cuesta-Gómez, A., Sánchez-Herrera-Baeza, P., Oña-Simbaña, E., Martínez-Medina, A., Ortiz-Comino, C., Balaguer-Bernaldo-de-Quirós, C., Jardón-Huete, A., & Cano-de-la-Cuerda, R. (2020). Effects of virtual reality associated with serious games for upper limb rehabilitation inpatients with multiple sclerosis: Randomized controlled trial. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 17(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12984-020-00718-x>
- Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., Syndulko, K., Weinshenker, B. G., Antel, J. P., Confavreux, C., Ellison, G. W., Lublin, F., Miller, A. E., Rao, S. M., Reingold, S., Thompson, A., & Willoughby, E. (1999). Development of a multiple sclerosis functional

- composite as a clinical trial outcome measure. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 5), 871–882. <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.871>
- De Keersmaecker, E., Lefebber, N., Geys, M., Jespers, E., Kerckhofs, E., & Swinnen, E. (2019). Virtual reality during gait training: Does it improve gait function in persons with central nervous system movement disorders? A systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, 44(1), 43–66. Embase. <https://doi.org/10.3233/NRE-182551>
- de Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: A demographic study. *The Australian Journal of Physiotherapy*, 55(2), 129–133. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(09\)70043-1](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(09)70043-1)
- Dite, W., & Temple, V. A. (2002). A clinical test of stepping and change of direction to identify multiple falling older adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(11), 1566–1571. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.35469>
- Dockx, K., Bekkers, E. M., Bergh, V. V. den, Ginis, P., Rochester, L., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., & Nieuwboer, A. (2016). Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010760.pub2>
- Doğan, M. (2022). *Investigation of the Effects of Technology Supported Different Physiotherapy Approaches on Patients With Multiple Sclerosis* (Clinical trial registration Nr. NCT04891341). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04891341). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04891341>
- Downs, S., Marquez, J., & Chiarelli, P. (2013). The Berg Balance Scale has high intra- and inter-rater reliability but absolute reliability varies across the scale: A systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 59(2), 93–99. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(13\)70161-9](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(13)70161-9)
- Duncan, P. W., Weiner, D. K., Chandler, J., & Studenski, S. (1990). Functional Reach: A New Clinical Measure of Balance. *Journal of Gerontology*, 45(6), M192–M197. <https://doi.org/10.1093/geronj/45.6.M192>
- Eftekharsadat, B., Babaei-Ghazani, A., Mohammadzadeh, M., Talebi, M., Eslamian, F., & Azari, E. (2015). Effect of virtual reality-based balance training in multiple sclerosis. *Neurological research*, 37(6), 539-544. <https://doi.org/10.1179/1743132815Y.0000000013>
- Enright, P. L. (2003). The Six-Minute Walk Test. *RESPIRATORY CARE*, 48(8), 783–785.

- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl F., Preziosa, P., Solari, A., Vukuski, S. Rocca, M. (2018). *Multiple sclerosis*. Nat Rev Dis Primers . <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Finkelstein, J., Lapshin, O., Castro, H., Cha, E., & Provance, P. G. (2008). Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 45(9), 1361–1374. Embase. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2008.01.0001>
- Forsberg, A. (2015). *Balance Training for People With Multiple Sclerosis Using Nintendo Wii Fit* (Clinical trial registration Nr. NCT01299025). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01299025](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01299025)
- Forsberg, A., Andreasson, M., & Nilsagård, Y. E. (2013). Validity of the dynamic gait index in people with multiple sclerosis. *Physical Therapy*, 93(10), 1369–1376. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120284>
- Franchignoni, F., Horak, F., Godi, M., Nardone, A., & Giordano, A. (2010). *Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: The mini-BESTest*. Journal of Rehabilitation Medicine. <https://doi.org/10.2340/16501977-0537>
- Frisoli, A., Salsedo, F., Bergamasco, M., Rossi, B., & Carboncini, M. C. (2009). A force-feedback exoskeleton for upper-limb rehabilitation in virtual reality. *Applied Bionics and Biomechanics*, 6(2), 115–126. <https://doi.org/10.1080/11762320902959250>
- Gervasoni, E., Jonsdottir, J., Montesano, A., & Cattaneo, D. (2017). Minimal Clinically Important Difference of Berg Balance Scale in People With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(2), 337-340.e2. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.09.128>
- Godi, M., Franchignoni, F., Caligari, M., Giordano, A., Turcato, A. M., & Nardone, A. (2013). Comparison of reliability, validity, and responsiveness of the mini-BESTest and Berg Balance Scale in patients with balance disorders. *Physical Therapy*, 93(2), 158–167. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120171>
- Graham, J. E., Ostir, G. V., Fisher, S. R., & Ottenbacher, K. J. (2008). Assessing walking speed in clinical research: A systematic review. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 14(4), 552–562. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2007.00917.x>

- Gutierrez, R., Galan Del Rio, F., Cano de la, C., Alguacil Diego, I., Gonzalez, R., & Page, J. (2013). *A telerehabilitation program by virtual reality-video games improves balance and postural control in multiple sclerosis patients* (CN-00873622). <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00873622/full>
- Hanekom, S., Gosselink, R., Dean, E., van Aswegen, H., Roos, R., Ambrosino, N., & Louw, Q. (2011). The development of a clinical management algorithm for early physical activity and mobilization of critically ill patients: Synthesis of evidence and expert opinion and its translation into practice. *Clinical Rehabilitation*, 25(9), 771–787. <https://doi.org/10.1177/0269215510397677>
- Hayes, S., Galvin, R., Kennedy, C., Finlayson, M., McGuigan, C., Walsh, C. D., & Coote, S. (2019). Interventions for preventing falls in people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012475.pub2>
- Hedel, H. J. van, Wirz, M., & Dietz, V. (2005). Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: Validity and reliability of 3 walking tests. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(2), 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.010>
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Li, T., Page, M., & Welch, V. (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane Training. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- Higgins, J., Thompson, S., Deeks, J., & Altman, D. (2002). Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: A critical appraisal of guidelines and practice. *Journal of Health Services Research & Policy*, 7(1), 51–61.
- Hortobágyi, T., Deák, D., Farkas, D., Blényesi, E., Török, K., Granacher, U., & Tollár, J. (2021). Effects of Exercise Dose and Detraining Duration on Mobility at Late Midlife: A Randomized Clinical Trial. *Gerontology*, 67(4), 403–414. <https://doi.org/10.1159/000513505>
- Kahraman, T., Savci, S., Ozdogar, A., Gedik, Z., & Idiman, E. (2020). Physical, cognitive and psychosocial effects of telerehabilitation-based motor imagery training in people with multiple sclerosis: A randomized controlled pilot trial. *Journal of telemedicine and telecare*, 26(5), 251–260. <https://doi.org/10.1177/1357633X18822355>

- Kalron, A., Fonkatz, I., Frid, L., Baransi, H., & Achiron, A. (2016). The effect of balance training on postural control in people with multiple sclerosis using the CAREN virtual reality system: A pilot randomized controlled trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 13(1). Embase.
<https://doi.org/10.1186/s12984-016-0124-y>
- Kalron, A., & Givon, U. (2016). Construct Validity of the Four Square Step Test in Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(9), 1496–1501. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.04.012>
- Karahan, A. Y. (2020). *Effectiveness of Hippotherapy Simulator on Balance and Knee Strength in People With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial* (Clinical trial registration Nr. NCT04651725). clinicaltrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04651725>
- Keersmaecker, E. D., Beckwée, D., Denissen, S., Nagels, G., & Swinnen, E. (2021). Virtual reality for multiple sclerosis rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013834>
- Kieseier, B. C., & Pozzilli, C. (2012). Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(7), 914–924.
<https://doi.org/10.1177/1352458512444498>
- Kloos, A. D., Kegelmeyer, D. A., Young, G. S., & Kostyk, S. K. (2010). Fall risk assessment using the Tinetti mobility test in individuals with Huntington’s disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(16), 2838–2844. <https://doi.org/10.1002/mds.23421>
- Kramer, A., Dettmers, C., & Gruber, M. (2014). Exergaming with additional postural demands improves balance and gait in patients with multiple sclerosis as much as conventional balance training and leads to high adherence to home-based balance training. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(10), 1803–1809. Embase. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.04.020>
- Laver, K. E., Lange, B., George, S., Deutsch, J. E., Saposnik, G., & Crotty, M. (2017). Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008349.pub4>
- Lord, S. (2016). *An interactive step training system to reduce falls in people with multiple sclerosis: A randomised controlled trial* (Prospectively Registered Nr. ACTRN12616001053415). National Health and Medical Research Council.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/>

- Lozano-Quilis, J.-A., Gil-Gomez, H., Gil-Gomez, J.-A., Albiol-Perez, S., Palacios-Navarro, G., Fardoun, H. M., & Mashat, A. S. (2014). Virtual rehabilitation for multiple sclerosis using a kinect-based system: Randomized controlled trial. *JMIR serious games*, 2(2), e12. <https://doi.org/10.2196/games.2933>
- Maggio, M., De Luca, R., Manuli, A., Buda, A., Foti Cuzzola, M., Leonardi, S., D'Aleo, G., Bramanti, P., Russo, M., & Calabro, R. (2020). Do patients with multiple sclerosis benefit from semi-immersive virtual reality? A randomized clinical trial on cognitive and motor outcomes. *Applied neuropsychology. Adult*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1708364>
- Mahajan, H. P., Spaeth, D. M., Dicianno, B. E., Brown, K., & Cooper, R. A. (2014). Preliminary evaluation of variable compliance joystick for people with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 51(6), 951–962. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2013.01.0023>
- Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 83(8), 713–721.
- Masseti, T., Trevizan, I. L., Arab, C., Favero, F. M., Ribeiro-Papa, D. C., & de Mello Monteiro, C. B. (2016). Virtual reality in multiple sclerosis – A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 8, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.05.014>
- Mäurer, M. (2015). Telerehabilitation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 23(11), 41. Embase. <https://doi.org/10.1177/1352458515602640>
- McConvey, J., & Bennett, S. E. (2005). Reliability of the Dynamic Gait Index in individuals with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(1), 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.11.033>
- Mcgowan, C. M., Stubbs, N. C., & Jull, G. A. (2007). Equine physiotherapy: A comparative view of the science underlying the profession. *Equine Veterinary Journal*, 39(1), 90–94. <https://doi.org/10.2746/042516407X163245>
- Merians, A. S., Jack, D., Boian, R., Tremaine, M., Burdea, G. C., Adamovich, S. V., Recce, M., & Poizner, H. (2002). Virtual Reality–Augmented Rehabilitation for Patients Following Stroke. *Physical Therapy*, 82(9), 898–915. <https://doi.org/10.1093/ptj/82.9.898>
- Messinis, L., Kosmidis, M., Nasios, G., Konitsiotis, S., Ntoskou, A., Bakirtzis, C., Grigoriadis, N., Patrikelis, P., Panagiotopoulos, E., Gourzis, P., & et al. (2020).

- Do Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients benefit from Computer-based cognitive neurorehabilitation? A randomized sham controlled trial. *Multiple sclerosis and related disorders*, 39.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101932>
- Miranda-Cantellops, N., & Tiu, T. K. (2021, November 4). *Berg Balance Testing*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574518/>
- Molhemi, F., Monjezi, S., Mehravar, M., Salehi, R., Shaterzadeh-Yazdi, M.-J., Negahban, H., & Majdinasab, N. (2020). Effects of virtual reality training on coordination, executive function, and reaction time in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(3 SUPPL), 75–76. Embase.
<https://doi.org/10.1177/1352458520974938>
- Molhemi, F., Monjezi, S., Mehravar, M., Shaterzadeh-Yazdi, M., Salehi, R., Hesam, S., & Mohammadianinejad, E. (2021). Effects of Virtual Reality vs Conventional Balance Training on Balance and Falls in People With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(2), 290-299. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.395>
- Molhemi, F., Salehi, R., Shaterzadeh-Yazdi, M.-J., & Monjezi, S. (2018). Effects of Kinect-based virtual reality exercises on balance and risk of falling in people with multiple sclerosis: A pilot double blinded randomized control trial. *Multiple sclerosis journal*, 24(2), 725-726. <https://doi.org/10.1177/1352458518798591>
- Moreno-Verdú, M., Ferreira-Sánchez, M. R., Cano-De-La-Cuerda, R., & Jiménez-Antona, C. (2019). Efficacy of virtual reality on balance and gait in multiple sclerosis. Systematic review of randomized controlled trials. *Revista de Neurologia*, 68(9), 357–368. Embase. <https://doi.org/10.33588/rn.6809.2018350>
- Murad, M. H., Asi, N., Alsawas, M., & Alahdab, F. (2016). New evidence pyramid. *Evidence-Based Medicine*, 21(4), 125–127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
- Murani, D., Fonte, C., Varalta, V., Battistuzzi, E., Gandolfi, M., Montagnoli, A., Smania, N., & Picelli, A. (2019). The effects of an innovative combined Robot Assisted Gait Training and Virtual Reality on cognitive impairments and motor deficits in patients with multiple sclerosis: A pilot randomized control trial. *Diagnosis and Differential Diagnosis*, 26, 320.
<https://doi.org/10.1177/1352458518798582>

- Nascimento, A. S., Fagundes, C. V., Mendes, F. A. D. S., & Leal, J. C. (2021). Effectiveness of Virtual Reality Rehabilitation in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 54((Nascimento A.S.) Physiotherapy student, University of Brasília, Brazil). Embase. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103128>
- Nilsagård, Y., Forsberg, A., & von Koch, L. (2012). Balance exercise for persons with multiple sclerosis using Wii games: A randomised, controlled multi-centre study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(2), 209-216. <https://doi.org/10.1177/1352458512450088>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmgarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- Ozdogar, A. T., Ertekin, O., Kahraman, T., Aslan, A. T., Dastan, S., & Ozakbas, S. (2021). Effect of exergaming in persons with multiple sclerosis with restless legs syndrome: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(2 SUPPL), 723. Embase. <https://doi.org/10.1177/13524585211044667>
- Ozkul, C., Guclu-Gunduz, A., Yazici, G., Atalay Guzel, N., & Irkeç, C. (2020). Effect of immersive virtual reality on balance, mobility, and fatigue in patients with multiple sclerosis: A single-blinded randomized controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 35(Gazi University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Emniyet Mahallesi, Muammer Yasar Bostanci Cad. No:16, Ankara, Turkey). Embase. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101092>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pagliari, C., Di Tella, S., Jonsdottir, J., Mendozzi, L., M., M., De Icco, R., Milanesi, T., Federico, S., Agostini, M., Goffredo, M., Pellicciari, L., Franceschini, M., Cimino, V., Bramanti, P., & Baglio, F. (2021). Effects of home-based virtual reality telerehabilitation system in people with multiple sclerosis: A randomized

- controlled trial. *Journal of Telemedicine and Telecare*, (Pagliari, Di Tella, Jonsdottir, Mendozzi, Rovaris, Baglio) IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi ONLUS, Milan, Italy. <https://doi.org/10.1177/1357633X211054839>
- Peruzzi, A., Cereatti, A., Zarbo, R., Mirelman, A., & Croce, U. D. (2015). Virtual reality-treadmill training to improve gait in people with multiple sclerosis. *Gait and Posture*, 42((Peruzzi A.; Cereatti A.; Croce U.D.) Information Engineering Unit, PolComIng Department, University of Sassari, Sassari, Italy), S4. Embase. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.07.019>
- Peruzzi, A., Zarbo, I., Cereatti, A., Della Croce, U., & Mirelman, A. (2016). An innovative training program based on virtual reality and treadmill: Effects on gait of persons with multiple sclerosis. *Disability and rehabilitation*, 39(15), 1557-1563. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1224935>
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- Potter, K., Anderberg, L., Anderson, D., Bauer, B., Beste, M., Navrat, S., & Kohia, M. (2018). Reliability, validity, and responsiveness of the Balance Evaluation Systems Test (BESTest) in individuals with multiple sclerosis. *Physiotherapy*, 104(1), 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2017.06.001>
- Pozzilli, C., Romano, S., & Cannoni, S. (2002). *Epidemiology and current treatment of multiple sclerosis in Europe today*. 39(2), 11.
- Prieto, T. E., Myklebust, J. B., Hoffmann, R. G., Lovett, E. G., & Myklebust, B. M. (1996). Measures of postural steadiness: Differences between healthy young and elderly adults. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43(9), 956–966. <https://doi.org/10.1109/10.532130>
- Prosperini, L., Brichetto, G., Cattaneo, D., & Solaro, C. (2018). *Home-based EXergames To impRove cognitivE Function in MULTiple Sclerosis*. San Camillo Hospital. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04169750>
- Prosperini, L., Fortuna, D., Gianni, C., Leonardi, L., Marchetti, M., & Pozzilli, C. (2012). Home-based balance rehabilitation with the wii balance board-based system: A randomized, controlled, cross-over pilot study in multiple sclerosis. (#85). *Multiple sclerosis*, 18(5), S12. <https://doi.org/10.1177/1352458512445547>

- Řasová, K. (2021). *Effect of Neuroprioceptive „Facilitation, Inhibition“ Physical Therapy Using Virtual Reality on Upper Limb Mobility and Postural Stability in Multiple Sclerosis* (Clinical trial registration Nr. NCT04807738).
clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04807738>
- Rimmer, J., Thirumalai, M., Young, H., Pekmezi, D., Tracy, T., Riser, E., & Mehta, T. (2018). Rationale and design of the tele-exercise and multiple sclerosis (TEAMS) study: A comparative effectiveness trial between a clinic- and home-based telerehabilitation intervention for adults with multiple sclerosis (MS) living in the deep south. *Contemporary clinical trials*, 71, 186-193.
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.05.016>
- Rizzo, A., Requejo, P., Winstein, C. J., Lange, B., Ragusa, G., Merians, A., Patton, J., Banerjee, P., & Aisen, M. (2011). Virtual reality applications for addressing the needs of those aging with disability: Medicine Meets Virtual Reality (MMVR) conference. *Medicine Meets Virtual Reality 18*, 163, 510–516.
<https://doi.org/10.3233/978-1-60750-706-2-510>
- Robinson, J. (2012). *Virtual reality augmented exercise in multiple sclerosis patients* (Interventional Nr. ISRCTN13924231). Teesside Iniversity.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01868541/full?highlightAbstract=virtual%7Cmultipl%7Cin%7Cpatients%7Cmultiple%7Crealiti%7Cexercise%7Caugmented%7Csclerosis%7Caugment%7Cexercise%7Cpatient%7Creality%7Csclerose>
- Rose, T., Nam, C. S., & Chen, K. B. (2018). Immersion of virtual reality for rehabilitation—Review. *Applied Ergonomics*, 69, 153–161.
<https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.01.009>
- Rudick, R. A., Cutter, G., & Reingold, S. (2002). The multiple sclerosis functional composite: A new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 8(5), 359–365.
<https://doi.org/10.1191/1352458502ms845oa>
- Russo, M., Dattola, V., De Cola, M. C., Logiudice, A. L., Porcari, B., Cannavò, A., Sciarrone, F., De Luca, R., Molonia, F., Sessa, E., Bramanti, P., & Calabrò, R. S. (2018). The role of robotic gait training coupled with virtual reality in boosting the rehabilitative outcomes in patients with multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur*

- Rehabilitationsforschung. Revue Internationale de Recherches de Readaptation*, 41(2), 166–172. Medline. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000270>
- Scura, D., & Munakomi, S. (2022). Tinetti Gait and Balance Test. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578181/>
- Sessoms, P. H., Gottshall, K. R., Collins, J.-D., Markham, A. E., Service, K. A., & Reini, S. A. (2015). Improvements in Gait Speed and Weight Shift of Persons With Traumatic Brain Injury and Vestibular Dysfunction Using a Virtual Reality Computer-Assisted Rehabilitation Environment. *Military Medicine*, 180(3S), 143–149. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00385>
- Sherrington, C., Herbert, R. D., Maher, C. G., & Moseley, A. M. (2000). PEDro. A database of randomized trials and systematic reviews in physiotherapy. *Manual Therapy*, 5(4), 223–226. <https://doi.org/10.1054/math.2000.0372>
- Shumway-Cook, A., Baldwin, M., Polissar, N. L., & Gruber, W. (1997). Predicting the Probability for Falls in Community-Dwelling Older Adults. *Physical Therapy*, 77(8), 812–819. <https://doi.org/10.1093/ptj/77.8.812>
- Silva, S., Borges, L. R., Santiago, L., Lucena, L., Lindquist, A. R., & Ribeiro, T. (2020). Motor imagery for gait rehabilitation after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(9), CD013019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013019.pub2>
- Söderlund, A., Elvén, M., Sandborgh, M., & Fritz, J. (2020). Implementing a behavioral medicine approach in physiotherapy for patients with musculoskeletal pain: A scoping review. *Pain Reports*, 5(5), e844. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000844>
- Soke, F., Eldemir, S., Ozkan, T., Ozkul, C., Ozcan Gulsen, E., Gulsen, C., Eldemir, K., Irkeç, C., Gonenli Kocer, B., Batur Caglayan, H. Z., & Guclu-Gunduz, A. (2021). The functional reach test in people with multiple sclerosis: A reliability and validity study. *Physiotherapy Theory and Practice*, 1–15. <https://doi.org/10.1080/09593985.2021.1938308>
- Stanley, K. (2007). Design of Randomized Controlled Trials. *Circulation*, 115(9), 1164–1169. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594945>
- Stellmann, J. P., Neuhaus, A., Götze, N., Briken, S., Lederer, C., Schimpl, M., Heesen, C., & Daumer, M. (2015). Ecological validity of walking capacity tests in multiple sclerosis. *PloS One*, 10(4), e0123822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123822>

- Sterne, J. A. C., Gavaghan, D., & Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53(11), 1119–1129. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00242-0)
- Stough, D., Bethoux, F., Greenberg, B., Sullivan, A., Rao, S., Sutliff, M., Streicher, M., & Alberts, J. (2016). Physical therapy enhanced with a virtual environment: Impact on ambulation, mood, and cognition. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(10), e25. Embase.
- Thomas, S., Fazakarley, L., Thomas, P., Collyer, S., Brenton, S., Perring, S., Scott, R., Thomas, F., Thomas, C., Jones, K., & et al. (2017). Mii-vitaliSe: A pilot randomised controlled trial of a home gaming system (Nintendo Wii) to increase activity levels, vitality and well-being in people with multiple sclerosis. *BMJ open*, 7(9), e016966. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016966>
- Thompson, S. G., & Sharp, S. J. (1999). Explaining heterogeneity in meta-analysis: A comparison of methods. *Statistics in Medicine*, 18(20), 2693–2708. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19991030\)18:20<2693::AID-SIM235>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19991030)18:20<2693::AID-SIM235>3.0.CO;2-V)
- Tieri, G., Morone, G., Paolucci, S., & Iosa, M. (2018). Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: Facts, fiction and fallacies. *Expert Review of Medical Devices*, 15(2), 107–117. <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1425613>
- Tinetti, M. E., Franklin Williams, T., & Mayewski, R. (1986). Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *The American Journal of Medicine*, 80(3), 429–434. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90717-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90717-5)
- Tollár, J., Nagy, F., Tóth, B. E., Török, K., Szita, K., Csutorás, B., Moizs, M., & Hortobágyi, T. (2020). Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical–Motor Symptoms. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(5), 1007–1014. CINAHL Complete. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002228>
- Valet, M., Lejeune, T., Devis, M., van Pesch, V., El Sankari, S., & Stoquart, G. (2019). Timed Up-and-Go and 2-Minute Walk Test in patients with multiple sclerosis with mild disability: Reliability, responsiveness and link with perceived fatigue. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(4). <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.18.05366-2>

- Veldkamp, R., Baert, I., Kalron, A., Tacchino, A., D'hooge, M., Vanzeir, E., Van Geel, F., Raats, J., Goetschalckx, M., Brichetto, G., & et al. (2019). Structured cognitive-motor dual task training compared to single mobility training in persons with multiple sclerosis, a multicenter RCT. *Journal of clinical medicine*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/jcm8122177>
- Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research*, 4(3), 187–206. <https://doi.org/10.1007/BF02260859>
- Wagner, J. M., Norris, R. A., Van Dillen, L. R., Thomas, F. P., & Naismith, R. T. (2013). Four Square Step Test in ambulant persons with multiple sclerosis: Validity, reliability, and responsiveness. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Readaptation*, 36(3), 253–259. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e32835fd97f>
- Wallin, A., Kierkegaard, M., Franzén, E., & Johansson, S. (2021). Test-Retest Reliability of the Mini-BESTest in People With Mild to Moderate Multiple Sclerosis. *Physical Therapy*, 101(5), pzab045. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab045>
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Yazgan, Y., Tarakci, E., Tarakci, D., Ozdincler, A., & Kurtuncu, M. (2020). Comparison of the effects of two different exergaming systems on balance, functionality, fatigue, and quality of life in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple sclerosis and related disorders*, 39. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101902>
- Zenginler, Y., Tarakci, E., Kurtuncu, M., & Razak Ozdincler, A. (2016). The impact of Nintendo Wii fit games on the balance and functionality of multiple sclerosis patients: A randomized controlled study. *Multiple sclerosis (houndmills, basingstoke, england)*, 22, 826-. <https://doi.org/10.1177/1352458516663067>

6.2 Software-Verzeichnis:

Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed

Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews.

Systematic Reviews (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Review Manager (RevMan). Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.

Rohatgi, A. (2021, August). *WebPlotDigitizer: Version 4.5*. WebPlotDigitizer.

<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>

6.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart	13
Abbildung 2: Zusammenfassung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien.....	18
Abbildung 3: Fortestplot 1	19
Abbildung 4: Forestplot 2	21
Abbildung 5: Metaregression.....	23
Abbildung 6: Beurteilung des Bias-Risikos der 13 eingeschlossenen Studien.....	xxxi
Abbildung 7: Forestplot 3	xxxii
Abbildung 8: Forestplot 4	xxxii
Abbildung 9: Forestplot 5	xxxii
Abbildung 10: Forestplot 6	xxxiii
Abbildung 11: Forestplot 5	xxxiii
Abbildung 12: Forestplot 6	xxxiv

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Studien	165
--	-----

7. Appendix

Appendix I: Beschreibung der Assessments

Gleichgewicht

BBS: Die Berg Balance Scale wurde insgesamt von acht der eingeschlossenen Studien verwendet. Sie ist daher unser erstes Assessment. Sie misst das Gleichgewicht in verschiedenen Positionen und unterschiedlichen Ausgangsstellungen (Sitz, Stand auf einer stabilen und instabilen Unterlage) sowie auch während Positionswechsel (Berg, 1989). Daher ist sie ein geeignetes Assessment für das allgemeine Gleichgewicht. Wenn eine Studie dieses Assessment verwendet hatte, nahmen wir die Werte dieses Assessments. Die BBS zeigt eine hohe Validität in verschiedenen Kranken-Populationen, einschliesslich Personen mit neurologischen Erkrankungen (Miranda-Cantellops & Tiu, 2021). Ihre Zuverlässigkeit wurde von akzeptabel (Downs et al., 2013) bis hoch (Miranda-Cantellops & Tiu, 2021) bewertet. Personen mit MS können wahrscheinlich eine reproduzierbare und klinisch wichtige Veränderung ihrer Gleichgewichtsfunktion wahrnehmen, wenn sie auf der BBS eine Verbesserung von drei Punkten erzielt hatten (Gervasoni et al., 2017).

Mini-BESTest: Der Mini-BESTest beinhaltet 14 Items in verschiedenen Ausgangsstellungen (Sitz, Stand und Gang) (Franchignoni et al., 2010). Der Mini-BESTest wurde von einer eingeschlossenen Studie verwendet (Pagliari et al., 2021) und bewertet das allgemeine Gleichgewicht. Godi et al. (2013) beschrieben ein ähnliches Verhalten des Mini-BESTests und der BBS (Godi et al., 2013). Der Mini-BEST ist ein reliables und valides Messinstrument für Personen mit MS (Potter et al., 2018) und weist eine gut bis ausgezeichnete Reliabilität des Test-Retest-Prinzipes auf (Wallin et al., 2021). Daher haben wir ihn auf den vierten Platz unserer Prioritätenliste gesetzt.

Tinetti: Der Tinetti wurde von drei der eingeschlossenen Studien verwendet. Er beinhaltet zwei Teile, das statische Gleichgewicht mit neun Items und das dynamische Gleichgewicht mit acht Items (Tinetti et al., 1986). Dieses Assessment ist nützlich, da es auf verschiedene Kranken-Populationen angewendet werden kann (Scura & Munakomi, 2022). Es wird zum Beispiel als ein valider Test für die Bewertung des Gleichgewichts von Personen mit dem Huntington Disease beschrieben (Kloos et al., 2010). In der Literatur wird eine starke Korrelation zwischen dem BBS und dem Tinetti in Bezug auf Krankheitseinschränkungen und distalen Muskelschwächen bei Personen mit der Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie beschrieben.

FSST: Der FSST wurde von drei von den von uns eingeschlossenen Studien verwendet. Er misst das dynamische Gleichgewicht mittels einer Stoppuhr (Dite & Temple, 2002). Er wird als ein valider und reliabler Test bezüglich des dynamischen Gleichgewichts beschrieben (Wagner et al., 2013). Insbesondere wird seine Validität bei Personen mit MS unterstützt (Kalron & Givon, 2016). Die BBS misst das allgemeine Gleichgewicht und der FSST vor allem das dynamische Gleichgewicht. Wir konnten keine Referenzen finden, die eine akzeptable Korrelation zwischen dem FSST und der BBS aufzeigten. Daher haben wir uns dazu entschieden, ihn auf unserer Prioritätenliste nach dem Tinetti zu setzen. Zusätzlich haben wir zur Sicherheit eine Sensitivitätsanalyse unseres Forestplots «allgemeines Gleichgewicht» durchgeführt, um eventuelle wichtige statistische Unterschiede oder Verzerrungen zu erkennen.

FRT: Der Functional Reach Test untersucht das dynamische Gleichgewicht und das Sturzrisiko (Duncan et al., 1990). Er hat eine gut bis ausgezeichnete Test-Retest Reliabilität (Soke et al., 2021). Er wurde von nur einer der eingeschlossenen Studien verwendet. Wir konnten keine Studien finden, welche etwas über eine mögliche Korrelation mit einem anderen Assessment aussagt, daher gaben wir diesem Test eine moderate Priorität.

OSI (Overall Stability Index), SLB (Bohannon, 2006), Timed Chair Stand (TCS): Wir konnten keine Studien finden, welche etwas über die Reliabilität oder Validität dieser Assessments aussagen, daher haben wir diesen Assessments geringere Prioritäten zugeteilt.

Funktionelle Gehfähigkeit

TUG: Der TUG umfasst mehrere Aspekte für einen funktionellen Gang: Das Aufstehen, das Gehen, sich Umdrehen und das Hinsetzen (Podsiadlo & Richardson, 1991). Er wird von neun der eingeschlossenen Studien verwendet und erhält daher von uns eine höhere Priorität. Er beweist eine hohe Reliabilität und Bewertung der Gangkapazität und genereller Mobilität von Personen mit MS (Valet et al., 2019).

DGI: Der DGI beinhaltet acht Items bezüglich des Gangs (unterschiedlich stabile Unterlagen, Kopfbewegung während dem Gehen und um und über Hindernisse gehen) (Shumway-Cook et al., 1997). Er wird als ein reliables (McConvey & Bennett, 2005) und valides (Forsberg et al., 2013) Assessment beschrieben. Der DGI wird gemeinsam mit dem TUG als ein praktisches Messinstrument für die Bewertung von mobilitätsbezogenen Funktionen im klinischen Umfeld beschrieben (Bethoux et al. 2011). Der DGI wurde bestimmt von einer der eingeschlossenen Studien (Nilsagård et al., 2012) verwendet. Eine andere Studie (Pagliari et al., 2021) verwendete ein Assessment namens «dynamic walking». Dieses wurde aber nicht näher

beschrieben und wir konnten keine Informationen finden, ob die Zeit, die Distanz oder andere Werte bei diesem Assessment gemessen wurde. Dementsprechend konnten wir nicht feststellen, ob bei den Ergebnissen ein höheres oder tieferes Resultat als besser interpretiert wird. Wir haben daher eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem wir die Ergebnisse vom «dynamic walking» von Pagliari et al (2021) als Distanz interpretiert haben.

Gehfähigkeit auf kurzen Strecken

10MW: Der 10MW misst entweder die Ganggeschwindigkeit (m/s) oder die Zeit (s) auf einer kurzen Strecke von 10 Metern (Hedel et al., 2005). Die ökologische Validität vom 10MW sei zwar schlechter (Stellmann et al., 2015), dafür hat dieses Assessment aber eine akzeptable Reliabilität (Chan et al., 2019).

25FW: Der 25FW wurde für Personen mit MS entwickelt. Sie müssen so schnell wie möglich die Distanz von 25 Feet gehen, dabei wird ihre benötigte Zeit gemessen (Cutter et al., 1999). Weil dieses Assessments die gleichen Werte misst (Zeit und Geschwindigkeit), haben wir uns dazu entschieden, sie gemeinsam zu analysieren.

Gangausdauer

6MWT: Der 6MWT bewertet die Gangausdauer von Personen, indem sie innerhalb von sechs Minuten die grösstmögliche Distanz zurücklegen müssen (Enright, 2003). Er zeigt eine moderate Validität bei Personen mit MS (Stellmann et al., 2015). Er wurde von nur einer der eingeschlossenen Studien (Peruzzi et al., 2015) verwendet. Da wir aber diese Werte zur Verfügung haben, fanden wir es wichtig, diese Ergebnisse ebenfalls zu präsentieren.

Appendix II: Prioritätenlisten

Gleichgewicht

1. Berg Balance Scale (BBS)
2. Mini-BEST
3. Tinetti
4. Four Square Step Test (FSST)
5. Functional Reach Test (FRT)
6. Single Leg Balance (SLB)
7. Overall Stability Index (OSI)
8. Timed Chair Stand (TCS)

Funktioneller Gang

1. Timed Up and Go (TUG)
2. Dynamic Gait Index (DGI)

Gehfähigkeit auf kurzen Strecken

1. 10MW
2. 25FW

Gangausdauer

1. 6 Minutes Walking Test (6MWT)

Appendix III: Suchstrategien

Embase

1. 'multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis'
2. 'ms'/exp OR ms
3. 'demyelinating disease'/exp OR 'demyelinating disease'
4. 'optic neuritis'/exp OR 'optic neuritis'
5. 'acute disseminated encephalomyelitis'/exp OR 'acute disseminated encephalomyelitis'
6. 'myelooptic neuropathy'/exp OR 'myelooptic neuropathy'
7. 'myelitis'/exp OR 'myelitis'
8. 'demyelinating disorder'
9. 'transverse myelitis'/exp OR 'transverse myelitis'
10. 'devic disease'
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12. 'virtual reality'/exp OR 'virtual reality'
13. 'vr'
14. 'computer assisted instructions'
15. 'computer assisted therapy'
16. 'computer assisted simulation'
17. 'computer games'
18. 'simulations games'
19. 'simulation'/exp OR 'simulation'
20. 'serious gaming'
21. 'reality system'
22. 'interactive'
23. 'game*'
24. 'telerehabilitation'/exp OR 'telerehabilitation'
25. 'computer simulation'
26. 'video games'/exp OR 'video games'

27. 'nintendo wii'
28. 'head-mounted display'
29. 'immersion'
30. 'semi-immersive'
31. 'non-immersive'
32. 'fully immersive'
33. 'kinect'
34. 'immersivity'
35. #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR
#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR
#32 OR #33 OR #34
36. 'gait'/exp OR 'gait'
37. 'balance'/exp OR 'balance'
38. 'walk*'
39. 'equilibrium'
40. 'musculoskeletal equilibrium'/exp OR 'musculoskeletal equilibrium'
41. 'body equilibrium'/exp OR 'body equilibrium'
42. 'postural balance'/exp OR 'postural balance'
43. 'quality of life'/exp OR 'quality of life'
44. 'adverse event'/exp OR 'adverse event'
45. 'berg balance scale'
46. 'bbs'
47. 'walk test'
48. 'dynamic gait index'
49. 'dgi'
50. '10 meter walk test'
51. 'six minute walk test'
52. 'six minute walk distance'
53. 'mini bestest'
54. 'multiple sclerosis impact scale 29'
55. tinetti
56. #56. #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45
OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55
57. #11 AND #35 AND #56

58. 'randomized controlled trial'
59. 'controlled clinical study'
60. random*:ab,ti
61. 'randomization'
62. 'intermethod comparison'
63. 'placebo':ab,ti
64. compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti
65. (evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND
(compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)
66. (open NEAR/2 label):ab,ti
67. ((double OR single OR doubly OR singly) NEAR/2 (blind OR blinded OR
blindly)):ti,ab
68. 'double blind procedure'
69. 'parallel group*':ti,ab
70. (crossover:ti,ab OR cross:ti,ab) AND over:ti,ab
71. ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/5 (alternate OR group* OR
intervention* OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab
72. assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab
73. (controlled NEAR/7 (study OR design OR trial)):ti,ab
74. volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab
75. 'human experiment'
76. 'trial':ti
77. #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR
#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76
78. #57 AND #77

CINAHL

1. multiple sclerosis
2. (MH "Multiple Sclerosis+")
3. ms
4. "ms"
5. demyelinating disease
6. (MH "Demyelinating Diseases+")
7. optic neuritis

8. (MH "Optic Neuritis+")
9. acute disseminated encephalomyelitis
10. (MH "Encephalomyelitis, Acute Disseminated")
11. myelooptic neuropathy
12. "myelooptic neuropathy"
13. myelitis
14. (MH "Myelitis+")
15. demyelinating disorder
16. transverse myelitis
17. (MH "Myelitis, Transverse+")
18. devic disease
19. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12
OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18
20. virtual reality
21. (MH "Virtual Reality+")
22. vr
23. computer assisted instructions
24. computer assisted therapy
25. computer assisted simulation
26. computer games
27. simulations games
28. simulation
29. (MH "Simulations+") OR "simulation"
30. serious gaming
31. reality system
32. interactive
33. game*
34. telerehabilitation
35. (MH "Telerehabilitation") OR "telerehabilitation"
36. computer simulation
37. video games
38. (MH "Video Games+")
39. nintendo wii
40. head mounted display

41. immersion
42. semi-immersive
43. non-immersive
44. fully-immersive
45. kinect
46. immersivity
47. S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR
S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR
S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46
48. gait
49. (MH "Gait+")
50. balance
51. (MH "Balance, Postural") OR "balance"
52. walk
53. equilibrium
54. musculoskeletal equilibrium
55. "musculoskeletal equilibrium"
56. body equilibrium
57. "body equilibrium"
58. postural balance
59. (MH "Balance, Postural")
60. quality of lie
61. (MH "Quality of Life+")
62. adverse events
63. "adverse event"
64. berg balance scale
65. bbs
66. walk test
67. dynamic gait index
68. dgi
69. 10 meter walk test
70. six minute walk test
71. six minute walk distance
72. mini bestest

73. multiple sclerosis impact scale 29
74. tinetti
75. S48 OR S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59 OR S60 OR S61 OR S62 OR S63 OR S64 OR S65 OR S66 OR S67 OR S68 OR S69 OR S70 OR S71 OR S72 OR S73 OR S74
76. S19 AND S47 AND S75
77. randomized controlled trials OR MH double-blind studies OR MH single-blind studies OR MH random assignment OR MH pretest-posttest design OR MH cluster sample OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR MH (sample size) AND AB ((assigned OR allocated OR control))
78. MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design) OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT) NOT ((MH "Animals+" OR MH animal studies OR TI animal model*) NOT MH human
79. S77 OR S78
80. S76 AND S79

Cochrane Library

1. MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2. multiple sclerosis
3. MS
4. demyelinating disorder
5. MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees
6. demyelinating disease
7. MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees
8. optic neuritis
9. MeSH descriptor: [Optic Neuritis] explode all trees
10. acute disseminated encephalomyelitis
11. MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees
12. myeloptic neuropathy
13. MeSH descriptor: [] explode all trees
14. myelitis
15. MeSH descriptor: [Myelitis] explode all trees
16. transverse myelitis
17. MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees

18. devic disease
19. {OR #1-#18}
20. virtual reality
21. MeSH descriptor: [Virtual Reality] explode all trees
22. VR
23. Computer assisted instructions
24. Computer assisted therapy
25. Computer assisted simulation
26. Computer games
27. Simulations games
28. Simulation
29. MeSH descriptor: [] explode all trees
30. Serious gaming
31. Reality system
32. Interactive
33. Game*
34. Telerehabilitation
35. MeSH descriptor: [Telerehabilitation] explode all trees
36. Computer simulation
37. Video games
38. MeSH descriptor: [Video Games] explode all trees
39. Nintendo Wii
40. head-mounted display
41. immersion
42. semi-immersive
43. non-immersive
44. fully immersive
45. kinect
46. immersivity
47. {OR #20-#46}
48. gait
49. MeSH descriptor: [Gait] explode all trees
50. balance
51. MeSH descriptor: [] explode all trees

52. walk*
53. equilibrium
54. musculoskeletal equilibrium
55. MeSH descriptor: [Postural Balance] explode all trees
56. body equilibrium
57. MeSH descriptor: [] explode all trees
58. postural balance
59. MeSH descriptor: [Postural Balance] explode all trees
60. quality of life
61. MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees
62. adverse event
63. MeSH descriptor: [] explode all trees
64. berg balance scale
65. bbs
66. walk test
67. dynamic gait index
68. DGI
69. 10 meter walk test
70. six minute walk test
71. six minute walk distance
72. mini bestest
73. multiple sclerosis impact scale 29
74. tinetti
75. {OR #48-#74}
76. #19 and #47 and #75

Medline Ovid

1. multiple sclerosis.mp. or exp Multiple Sclerosis/
2. (ms or "MS (Multiple Sclerosis)").mp.
3. demyelinating disease.mp. or exp Demyelinating Diseases/
4. optic neuritis.mp. or exp Optic Neuritis/
5. acute disseminated encephalomyelitis.mp. or exp Acute Disseminated Encephalomyelitis/
6. myelo optic neuropathy.mp. or exp Myelo optic Neuropathy/

7. myelitis.mp. or exp Myelitis/
8. demyelinating disorder.mp.
9. transverse myelitis.mp. or exp Myelitis, Transverse/
10. devic disease.mp.
11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12. virtual reality.mp. or exp Virtual Reality/
13. vr.mp. 15553
14. computer assisted instructions.mp.
15. computer assisted therapy.mp.
16. computer assisted simulation.mp.
17. computer games.mp.
18. simulations games.mp.
19. simulation.mp. or exp Simulation/
20. serious gaming.mp.
21. reality system.mp.
22. interactive.mp.
23. game*.mp.
24. telerehabilitation.mp. or exp Telerehabilitation/
25. computer simulation.mp.
26. video games.mp. or exp Video Games/
27. nintendo wii.mp.
28. head-mounted display.mp.
29. immersion.mp.
30. semi-immersive.mp.
31. non-immersive.mp.
32. fully immersive.mp.
33. kinect.mp.
34. immersivity.mp.
35. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or
27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34
36. gait.mp. or exp Gait/
37. balance.mp. or exp Balance/
38. walk*.mp.
39. equilibrium.mp.

40. musculoskeletal equilibrium.mp.
41. body equilibrium.mp.
42. postural balance.mp. or exp Postural Balance/
43. quality of life.mp. or exp "Quality of Life"/
44. adverse event.mp.
45. berg balance scale.mp.
46. bbs.mp.
47. walk test.mp.
48. dynamic gait index.mp.
49. dgi.mp.
50. 10 meter walk test.mp.
51. six minute walk test.mp.
52. six minute walk distance.mp.
53. mini bestest.mp.
54. multiple sclerosis impact scale 29.mp.
55. tinetti.mp.
56. 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or
51 or 52 or 53 or 54 or 55
57. 11 and 35 and 56
58. randomized controlled trial.pt.
59. controlled clinical trial.pt.
60. randomized.ab.
61. randomised.ab.
62. placebo.ab.
63. drug therapy.fs.
64. randomly.ab.
65. trial.ab.
66. groups.ab.
67. 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66
68. exp Animals/
69. humans.sh.
70. ((randomized controlled trial or controlled clinical trial or randomized or randomised
or placebo or drug therapy or randomly or trial or groups) not Animals not humans).af.
71. 57 and 67

Appendix IV: Liste der Ausgeschlossenen Studien (noch nicht überarbeitet)

Keine Volltextversionen auffindbar	Kein Gleichgewicht in den Outcomes
(Aydin et al., 2020)	(Cuesta-Gómez et al., 2020)
(Ozdogar et al., 2021)	(Messinis et al., 2020)
(Stough et al., 2016)	(Robinson, 2012)
Poster und Konferenzabstrakte	(Thomas et al., 2017)
(Mäurer, 2015)	Keine Resultate verfügbar
(Zenginler et al., 2016)	(Baroni et al., 2021)
(Molhemi et al., 2018)	(Brichetto, 2019)
(Murani et al., 2019)	(M. J. Casuso-Holgado, 2021)
(Prosperini et al., 2012)	(Doğan, 2022)
(Veldkamp et al., 2019)	(Prosperini et al., 2018)
Interventionen nicht mit VR	(Řasová, 2021)
(Conroy et al., 2018)	(Karahana, 2020)
(Finkelstein et al., 2008)	(Lord, 2016)
(Kahraman et al., 2020)	(Tollár et al., 2020)
(Rimmer et al., 2018)	(Forsberg, 2015)
Keine Randomisierung nach unserer Definition	
(Gutierrez et al., 2013)	
(Kramer et al., 2014)	

Appendix V: Bias Risiko

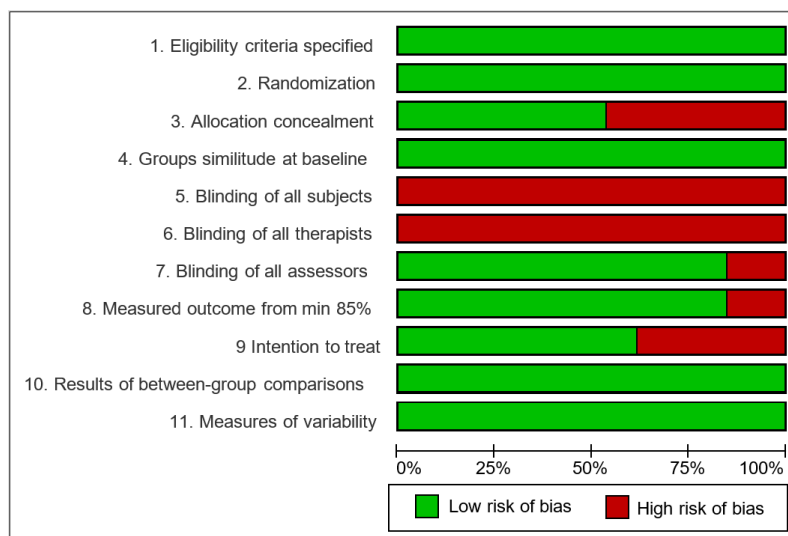


Abbildung 6: Beurteilung des Bias-Risikos der 13 eingeschlossenen Studien

Appendix VI: Forestplots der Metaanalysen

VI.A: Gehfähigkeit auf kurzen Strecken

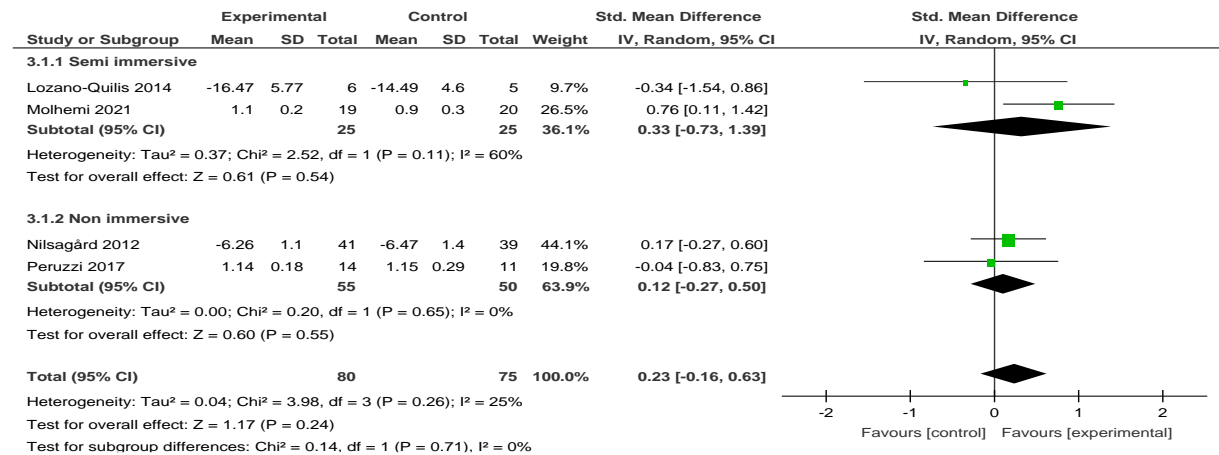


Abbildung 7: Forestplot 3: short Gait; SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Intervall

VI.B: Gangausdauer

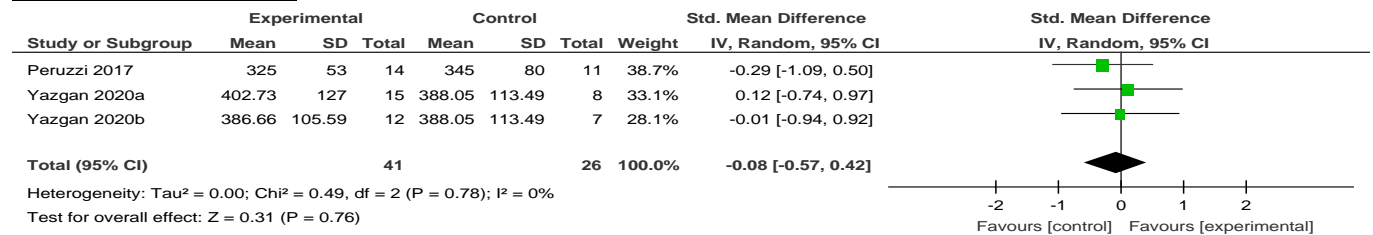


Abbildung 8: Forestplot 4: long Gait; SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Intervall

VI.C Lebensqualität «Physical Health»

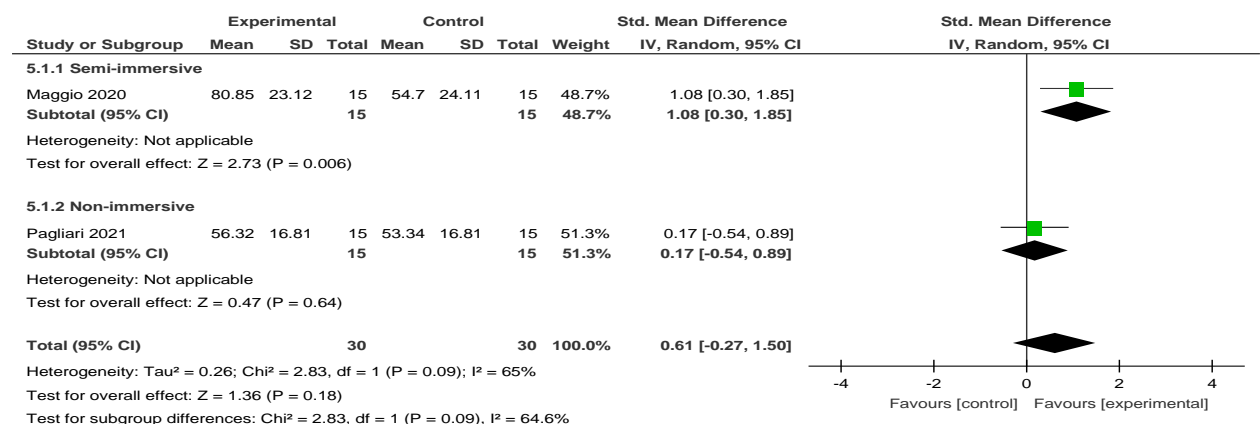


Abbildung 9: Forestplot 5: Quality of Life, Physical Health; SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Intervall

VI.D: Lebensqualität «Mental Health»

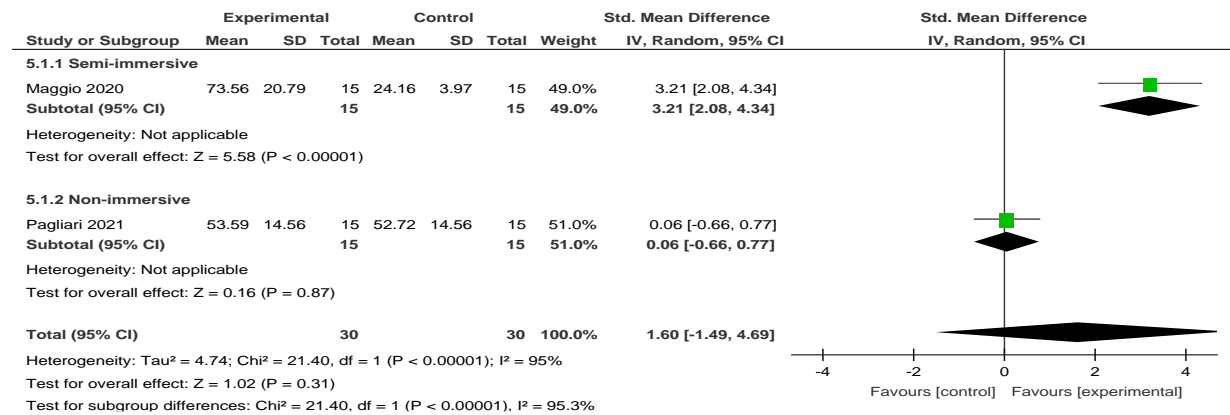


Abbildung 10: Forestplot 6: Quality of Life, Mental Health; SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Intervall

Appendix VII: Sensitivitätsanalysen

VII.A: Allgemeines Gleichgewicht

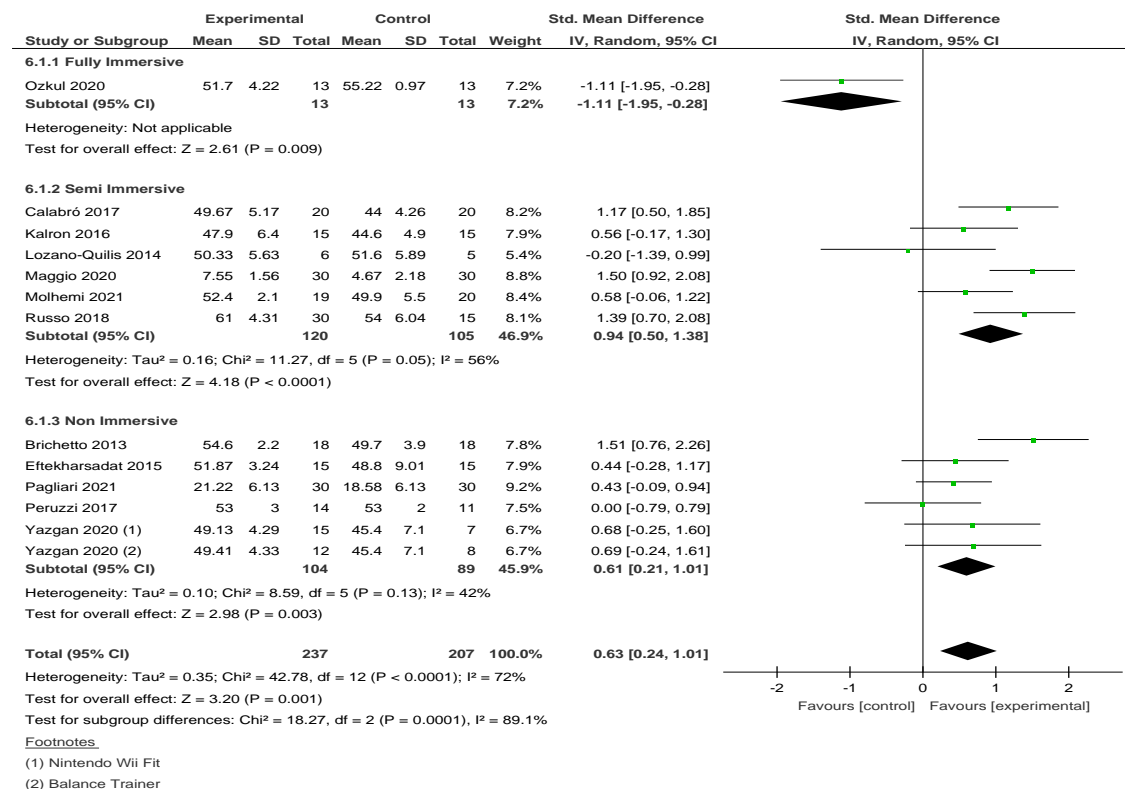


Abbildung 11: Forestplot 5: allgemeines Gleichgewicht ohne FSST; SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Intervall

VII:B: Funktionelle Gehfähigkeit

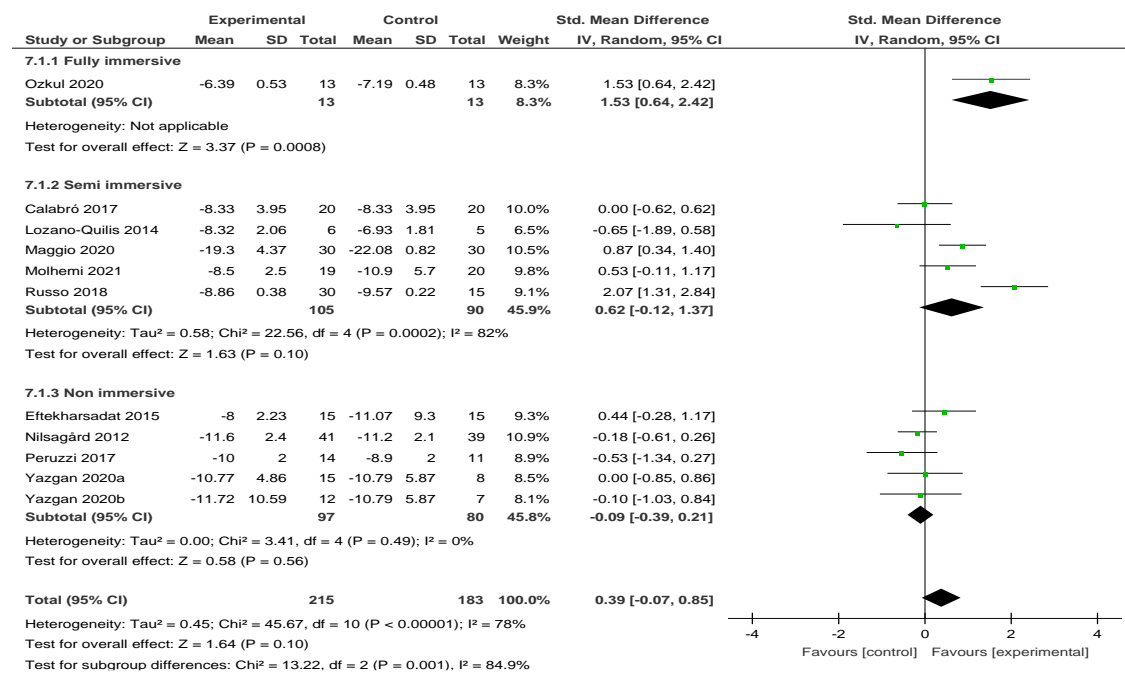


Abbildung 12: Forestplot 6: funktionelle Gehfähigkeit ohne Pagliari et al. (2021); SD = Standard Difference; Std. Mean Difference = Standard Mean Difference; CI = Confidence Interval

VIII: Vergleich mit bestehender Literatur

Massetti et al. (2016) legten den Fokus auf motorische und kognitive Defizite von Personen mit MS. Sie konnten zeigen, dass die VR eine wirksame Methode für die Rehabilitation von Personen mit MS bei kognitiven und/oder motorischen Defiziten sein könnte (Massetti et al., 2016). Ein weiterer wichtiger Unterschied zu unserem Review ist, dass wir eine systematische Literaturübersicht mit Metaanalyse erstellt haben. Massetti et al. (2016) fassten die bereits existierende Literatur zusammen und bewertete diese kritisch. Wir können zusätzlich noch quantitative statistische Daten präsentieren.

Nascimento et al. (2021) untersuchten die Effekte von VR und Exergames auf die Fatigue, die Lebensqualität, das Gleichgewicht und der funktionellen Mobilität. Wir untersuchten zusätzlich die Gehfähigkeit auf kurzen Gehstrecken und die Gangausdauer, hatten dafür die Fatigue nicht als Outcome definiert. Nascimento et al. (2021) fanden Evidenz, dass die VR überdurchschnittliche Verbesserungen für die Fatigue, die Lebensqualität und das Gleichgewicht bewirkt. Bei der funktionellen Mobilität konnte sie jedoch keine signifikante Verbesserung bewirken (Nascimento et al., 2021). Die Unterschiede zu unserer systematischen Literaturübersicht lassen sich durch die unterschiedlich aufgebauten Suchstrategien erklären.

Der systematische Review von Moreno-Verdù et al (2019) fand die gleiche Verbesserung des Gleichgewichts zwischen der VR und dem konventionellen Training. In Bezug auf die Ganggeschwindigkeit konnten sie keine Verbesserung zwischen der Intervention mit VR und den anderen Interventionsarten finden. Da sie nur Studien einschlossen, welche zwischen 2013 und 2018 publiziert wurden und die Interventionen nicht bei den Testpersonen zu Hause durchgeführt werden durften, lassen sich die Unterschiede ihrer Resultate zu unseren sehr gut erklären.

Ein weiterer systematischer Review wurde von Casuso-Holgado et al. (2018) verfasst. Sie untersuchten die Wirksamkeit der VR auf das Gleichgewicht und den Gang. Im Bezug auf die posturale Kontrolle fanden sie Evidenz, dass das Gleichgewichtstraining mit VR effektiver war als keine Intervention, konnten aber keinen signifikanten Effekt zu Gunsten der VR im Vergleich zu konventionellem Training finden. Die posturale Kontrolle wird definiert als die Fähigkeit den Körper im Raum zu kontrollieren mit dem Ziel, die Stabilität und Orientation sicherzustellen (Massion, 1995). (Erinnerung der Definition des allgemeinen Gleichgewichts: Das allgemeine Gleichgewicht umfasst die posturale Stabilität und das sichere Ausführen von mobilitätsbezogenen Aufgaben im alltäglichen Leben. Es umfasst statische und dynamische Aspekte). Sie präsentierten eine weitere Analyse zur Gehgeschwindigkeit, welche statistisch nicht signifikante Effekte zu Gunsten der KG aufzeigt. Ausserdem führten sie eine Metaanalyse zur Mobilität durch. Sie fanden statistisch nicht signifikante Effekte zu Gunsten der VR verglichen mit den KG ohne Interventionen und statistisch nicht signifikante Effekte zu Gunsten der KG.

Wir fanden statistisch signifikante Effekte des allgemeinen Gleichgewichts zu Gunsten der IG. Ausserdem fanden wir statistisch signifikante Effekte zu Gunsten der IG im Bezug auf die Gehfähigkeit auf kurzen Strecken. Zudem zeigt unsere Analyse zur funktionellen Gehfähigkeit statistisch signifikante Effekte zu Gunsten der IG mit VR. Die Unterschiede lassen sich durch verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien, Unterschiede in der Datenextraktion und/oder durch die Anzahl Studien pro Analyse erklären.

Die uns bekannte aktuellste systematische Literaturübersicht wurde im Dezember 2021 veröffentlicht (Calafiore et al., 2021). Sie untersuchten die Effekte der VR und Exergaming auf das Gleichgewicht bei Personen mit MS. Sie benutzten den Begriff «Exergames» für die kommerziell erhältlichen Videospiele wie z.B. die Nintendo Wii oder Microsoft Kinect. Es wurde eine Metaanalyse der Gleichgewichtsfähigkeit durchgeführt und fanden statistisch nicht signifikante Effekte zu Gunsten des Exergamings und statistisch signifikante Effekte zu Gunsten der VR. Wir fanden statistisch signifikante Effekte zu Gunsten der IG. Der Review

von Calafiore et al. (2021) wie auch unser Review zeigen beide bessere Effekte für die VR bzw. die Exergames. Die Unterschiede in den Effektgrößen können aber durch die Auswahl der eingeschlossenen Assessments erklärt werden: Calafiore et al. (2021) schlossen Studien ein, welche den BBS zur Bewertung des Gleichgewichts verwendeten. In unserer Metaanalyse des allgemeinen Gleichgewichts wurden neben dem BBS auch noch den Tinetti, den Mini-BESTest und der FSST eingeschlossen.