

Individualized activity recommendation based on a physical fitness assessment increases short-and long-term regular physical activity in people with multiple sclerosis in a retrospective cohort study

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Eva van der Ven
aus
Bonn

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Christoph Heesen

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. André Hajek

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. André Hajek

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Birgit-Christiane Zyriax

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Götz H. Welsch

Datum der mündlichen Prüfung: 24.02.2026

Inhaltsverzeichnis

1.	Darstellung der Publikation	4
1.1	Einleitung	4
1.2	Material und Methoden	5
1.2.1	Studienaufbau	5
1.2.2	Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien	5
1.2.3	Aufbau des individualisierten Programms zur Steigerung körperlicher Aktivität	6
1.2.4	Follow-up Fragebogen	6
1.2.5	Definition und Validierung der selbst eingeschätzten körperlichen Aktivität	7
1.2.6	Spiroergometrie: MS-Kohorte vs. Nicht-MS-Kontrollen	7
1.2.7.	Einverständnis	8
1.2.8	Statistische Auswertung	8
1.3	Ergebnisse	8
1.3.1	Beschreibung der Kohorte	8
1.3.2	Ergebnisse der Spiroergometrie: MS-Kohorte vs. Nicht-MS-Kontrollen	9
1.3.3	Veränderung der körperlichen Aktivitätslevel	9
1.3.4	Analyse von Subgruppen	9
1.3.5	Veränderung der Verhaltensdeterminanten	10
1.4	Diskussion	10
2.	Artikel	14
3.	Zusammenfassung	29
4.	Literaturverzeichnis	31
5.	Abkürzungsverzeichnis	35
6.	Erklärung des Eigenanteils	36
7.	Eidesstattliche Versicherung	37
8.	Danksagung	38

1. Darstellung der Publikation

1.1 Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und eine der führenden Ursachen für nicht-traumatische Beeinträchtigungen im jungen Erwachsenenalter darstellt [1, 2].

Die Symptome der Erkrankung sind vielfältig und reichen von motorischen und sensiblen Defiziten bis zu visuellen, kognitiven und affektiven Einschränkungen [3].

In Anbetracht der Beeinträchtigungen, welche die Erkrankung bereits im jungen Erwachsenenalter verursachen kann, ist die Entwicklung von geeigneten Therapiemaßnahmen sowohl aus individueller als auch aus sozio-ökonomischer Sicht von größter Priorität [4].

Regelmäßige körperliche Aktivität wird zunehmend als wichtige zusätzliche Säule in der Therapie von Personen mit MS (PmMS) in allen Krankheitsstadien angesehen [5-8].

Während die Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Steigerung neurokognitiver Funktionen und die Regeneration von Nervenzellen bei PmMS noch diskutiert werden [9-14], deuten mehrere Studien darauf hin, dass körperliche Aktivität einen positiven Effekt auf die Symptomatik und möglicherweise auf den Krankheitsverlauf der MS hat [15-17].

Systematische Übersichtsarbeiten zeigen, dass bei PmMS durch regelmäßige körperliche Aktivität Parameter wie Muskelkraft, Ausdauer, Mobilität, Gleichgewicht, Fatigue und Depression verbessert werden können [18-21].

Trotz der positiven Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Symptome der MS und möglicherweise auch den Krankheitsverlauf sind PmMS häufig weniger körperlich aktiv als die Allgemeinbevölkerung [11, 22]. Außerdem weisen PmMS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine geringere körperliche Fitness und Muskelkraft auf [6].

Die Durchführung regelmäßiger und anhaltender körperliche Aktivität wird insbesondere durch individuelle umweltbedingte und persönliche Faktoren beeinflusst [23, 24].

Zu den umweltbedingten Faktoren, die Einfluss auf längerfristige körperliche Aktivität bei PmMS haben können, gehören z. B. unzureichende Informationen der Patienten über die Auswirkungen körperlicher Aktivität im klinischen Alltag und fehlende Möglichkeiten [25-27].

Zu den persönlichen Determinanten gehören z. B. die Selbstkonkordanz (Motivation), wahrgenommene Barrieren, Gegenstrategien zur Überwindung von Barrieren und soziale Unterstützung [23, 28]. Darüber hinaus haben auch krankheitsbedingte Symptome wie Müdigkeit und motorische Beeinträchtigungen einen erheblichen Einfluss und können zu Unsicherheiten über die richtige Art der körperlichen Betätigung führen [26].

Um körperliche Aktivität additiv in der Therapie der MS zu etablieren wurden bereits Leitlinien mit Trainingsempfehlungen für PmMS formuliert [8].

Die Leitlinien werden jedoch in der klinischen Routine nicht ausreichend umgesetzt, und viele MS-Patienten sind sich der positiven Wirkung von körperlicher Aktivität auf ihre Symptome und Lebensqualität nicht bewusst [25].

Mehrere bereits entwickelte Programme zur Förderung von körperlicher Aktivität bei PmMS haben positive Auswirkungen gezeigt, allerdings sind diese Programme oft nicht individuell zugeschnitten [17, 29-33].

Um die körperliche Aktivität bei PmMS nachhaltig zu steigern hat die MS-Ambulanz gemeinsam mit dem Athleticum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) im Jahr 2016 ein individualisiertes Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität entwickelt. In dem Programm werden das aktuelle Bewegungsverhalten und persönliche Präferenzen zur Ausübung körperlicher Aktivität erfasst und eine detaillierte Bestandsaufnahme der körperlichen Fitness, Kraft und Koordination erhoben. In Anschluss daran erhalten die Patienten eine individuell zugeschnittene Trainingsempfehlung, die die oben genannten umweltbezogenen und persönlichen Faktoren berücksichtigt und die Aktivitätspräferenzen und -möglichkeiten, sowie zeitlichen Kapazitäten der Patienten miteinbeziehen.

Das Ziel dieser Studie war es, die körperliche Fitness von Menschen mit MS zu analysieren und die Auswirkungen des Programms auf die Veränderung der Kurz- und mittelfristigen Aktivität und die sportpsychologischen Verhaltensdeterminanten zu eruieren.

1.2 Material und Methoden

1.2.1. Studienaufbau

Die Studie wurde als retrospektive Kohortenstudie konzipiert und schloss die Teilnehmer ein, die an dem individualisierten Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität der MS-Ambulanz und des Athleticums des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) teilgenommen haben.

1.2.2 Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien

Die Patientenrekrutierung erfolgte durch Broschüren und Newsletter der MS-Ambulanz. Zudem wurden Patienten, die zur Behandlung in der MS-Ambulanz vorstellig waren, vom behandelnden Arzt auf das Programm aufmerksam gemacht. Einschlusskriterien für das Programm waren: (1) Diagnose einer MS, eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) oder eines radiologisch isolierten Syndroms (RIS) nach den Diagnosekriterien von McDonald 2010 oder 2017 [34] (2) ein Mindestalter von 18 Jahren und (3) die Fähigkeit, eine Fahrradergometrie durchzuführen.

1.2.3 Aufbau des individualisierten Programms zur Steigerung körperlicher Aktivität

Das Programm wurde im Athleticum des UKEs durch einen Sportwissenschaftler durchgeführt und bestand aus vier einstündigen Einzelterminen, die im Abstand von 2-4 Wochen erfolgten.

Erster Termin

In einer ausführlichen Anamnese wurden Gewohnheiten, Präferenzen und zeitliche Möglichkeiten bezüglich der Ausübung körperlicher Aktivität eruiert. Mithilfe eines selbst entwickelten Fragebogens wurden (1) demographische Daten, (2) die aktuelle körperliche Gesamtaktivität (erhoben mit der Kurzversion des Freiburger Fragebogens für körperliche Aktivität und konvertiert in Metabolische Äquivalente (MET) zum Vergleich des Energieverbrauchs verschiedener körperlicher Aktivitäten) [35, 36] und (3) Verhaltensdeterminanten (Selbstkonkordanz (Motivation), wahrgenommene Barrieren, Barrieremanagement, Soziale Unterstützung) [37-40] abgefragt.

Zweiter und dritter Termin

Zur Einschätzung der körperlichen Fitness, Kraft und Koordination der Teilnehmer erfolgte ein umfassender körperlicher Check-Up, welcher sich aus verschiedenen Mobilitäts- und Krafttests und einer Spiroergometrie zusammensetzte.

Vierter Termin

Die Ergebnisse des Check-ups wurden mit dem Teilnehmer besprochen. Weiterhin wurde auf Grundlage der Ergebnisse der ersten drei Termine ein individueller Aktivitätsplan mit Bewegungsempfehlungen für Ausdauer-, Kraft- und Gleichgewichtsübungen aufgestellt und empfohlene Übungen gemeinsam mit dem Sportwissenschaftler eingeübt.

1.2.4 Follow-up Fragebogen

Die Teilnehmer, die seit 2016 an allen vier Terminen des individualisierten Programms zur Steigerung körperlicher Aktivität teilgenommen haben, erhielten zwischen Mai 2019 und Dezember 2019 einen selbst konzipierten Fragebogen. Der Fragebogen wurde auf der Grundlage der Ergebnisse von kurzen Telefoninterviews mit 12 Teilnehmern unterschiedlichen Alters, EDSS und körperlicher Aktivität entwickelt. Der Fragebogen besteht aus vier Abschnitten: (1) Bewertung des individualisierten Programms zur Steigerung körperlicher Aktivität, (2) retrospektiv selbst eingeschätztes körperliches Aktivitätsniveau vor dem Programm (Baseline), innerhalb der 3 Monate nach Beendigung des letzten Termins des Programms (T1 = kurzfristig) und zum aktuellen Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens (T2 = mittelfristig), (3) aktuelle körperliche Gesamtaktivität (Kurzversion des Freiburger Fragebogens für körperliche Aktivität und konvertiert in Metabolische Äquivalente) [35, 36].

(4) Verhaltensdeterminanten (Selbstkonkordanz, wahrgenommene Barrieren, Barrieremanagement, Soziale Unterstützung) die möglicherweise mit einer längerfristigen Einhaltung der körperlichen Aktivität zusammenhängen [37-40].

1.2.5 Definition und Validierung der selbst eingeschätzten körperlichen Aktivität

In Anlehnung an die Leitlinien für körperliche Aktivität für Menschen mit MS [8] wurde "regelmäßige körperliche Aktivität" als Konditions- oder Krafttraining mittlerer Intensität an mindestens 4 Tagen pro Woche für 30 Minuten definiert. Unregelmäßige Aktivität wurde als Konditions-oder Krafttraining mittlerer Intensität an weniger als 4 Tage pro Woche für 30 Minuten definiert. Inaktivität bedeutete, dass keinerlei Konditions-und Krafttraining ausgeübt wurde.

Das frühere Bewegungsverhalten zu Baseline und zu T1 wurde retrospektiv mit selbstentwickelten Fragen zu dem selbst eingeschätzten körperlichen Aktivitätsniveau ["regelmäßig aktiv" (RA), "unregelmäßig aktiv" (IR), "inaktiv" (IA)] zu diesen konkreten Zeitpunkten erfasst. Das aktuelle Bewegungsverhalten zu T2 wurde mit dem modifizierten Physical Activity Staging Questionnaire (PASQ) erfasst, der in einer früheren Studie unserer Gruppe [23] verwendet und in die Kategorien "RA", "IR" und "IA" umgerechnet wurde. Zur Validierung der selbst eingeschätzten körperlichen Aktivitätsniveaus (RA, IR, IA) führten wir eine Korrelationsanalyse zwischen den selbst eingeschätzten körperlichen Aktivitätsniveaus und den anhand der Informationen aus dem Freiburger Fragebogen ermittelten metabolischen Äquivalenten (MET) [35, 36] zu Studienbeginn und zu T2 und mit zwei objektiv gemessenen körperlichen Werten aus der Spiroergometrie zu Studienbeginn durch.

1.2.6 Spiroergometrie MS-Kohorte vs. Nicht-MS-Kontrollen

Die Spiroergometrie-Ergebnisse unserer weiblichen Probandinnen wurden mit einer Kontrollgruppe ohne MS-Diagnose verglichen. Die Nicht-MS-Kontrollen haben aus Eigeninteresse an einer Spiroergometrie im Zentrum für Sportmedizin teilgenommen, um ihre körperliche Fitness zu testen.

Bei der Auswertung wurden als Kriterien für die Ausbelastung die maximale Herzfrequenz ($HR_{max} = 200 - \text{Alter in Jahren}$) und das maximale Atemaustauschverhältnis ($RER_{max} \geq 1,1$) verwendet [41-43]. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) und die maximale Arbeitsbelastung (P_{max}) wurden als Indikatoren für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Laktatkonzentration im Serum (Laktatpeak) als metabolischer Marker für die körperliche Fitness verwendet [10, 20].

1.2.7 Einverständnis

Das individualisierte Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität wird den Patienten der MS-Ambulanz routinemäßig angeboten. Da die Studie der Qualitätskontrolle des entwickelten Programms diene, war keine gesonderte Genehmigung durch die lokale Ethikkommission notwendig (zertifiziert durch dokumentiert Nicht-Zuständigkeit durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg). Hier verwies die Ethikkommission lediglich auf die Datenschutzrichtlinien (Verwendung pseudonomysierter Daten). Alle Teilnehmer gaben zudem eine schriftliche Einverständniserklärung zur Analyse ab.

1.2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 25.00 durchgeführt. Kontinuierliche Daten werden durch Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Median (MD) und Spannweite beschrieben. Kategoriale Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die zusammengefassten Scores wurden gemäß den in der Literatur enthaltenen Formeln berechnet [37-40]. Fehlende Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Unterschiede in den demografischen Daten zwischen der Qualitätskontrollkohorte und der Nicht-Follow-up-Kohorte wurden mit dem zweiseitigen Students t-Test für unabhängige Stichproben und dem Chi-Quadrat-Test getestet. Unterschiede in den spiroergometrischen Messergebnissen zwischen der MS-Kohorte und der Nicht-MS-Kontrollgruppe wurden mit dem zweiseitigen Students t-Test für unabhängige Stichproben getestet. Korrelationen zwischen den spiroergometrischen Messergebnissen und dem EDSS sowie Korrelationen zwischen spiroergometrischen Messergebnissen, MET-Werten und angegebenen Aktivitätsniveaus wurden mit dem Spearman-Koeffizienten berechnet. Zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Untergruppen wählten wir einen konservativen Ansatz. Veränderungen des körperlichen Aktivitätsniveaus innerhalb der Untergruppen RA, IR und IA im Verlauf wurden mit dem McNemar-Test getestet [44]. Unterschiede in den Verhaltensdeterminanten zwischen den Untergruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test getestet. Für alle Signifikanztests wurde alpha 0,05 gesetzt.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Beschreibung der Kohorte

Von den 166 Teilnehmern, die von 2016 bis 2019 an dem individualisierten Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität teilnahmen, wurden 40 Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen, da sie nicht an allen Terminen teilgenommen haben oder nicht kontaktierbar waren. Den verbliebenen 126 Teilnehmer wurden Fragebögen zugesendet. Dieser wurde von 87 Teilnehmern (69,1%) beantwortet (Follow-up (FU)-Kohorte). Die Teilnehmer, die den Follow-up Fragebogen nicht beantwortet hatten (n=39) oder vorher

ausgeschlossen wurden (n=40) wurden zur Nicht-Follow-up-Kohorte zusammengefasst (n=79). Zwischen der FU-Kohorte (n = 87) und der Nicht-Follow-up-Kohorte (n = 79) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich (sozio)demografischer Daten, klinischen Merkmalen oder den körperlichen Fitnessparametern zu Baseline.

1.3.2 Ergebnisse der Spiroergometrie: MS-Kohorte vs. Nicht-MS-Kontrollen

Die weibliche MS-Kohorte wies in der Spiroergometrie im Vergleich zu den weiblichen Kontrollen ohne MS eine geringere Leistungsfähigkeit auf (niedrigere maximale Arbeitsbelastung (Pmax) ($p < 0,001$), maximaler Sauerstoffverbrauch (VO_{2peak} kg⁻¹) ($p = 0,020$), maximaler respiratorischer Quotient (RERpeak) ($p < 0,001$) maximaler Laktatwert (Lactatepeak) ($p = 0,026$). Die Korrelationsanalyse zeigte, dass mit Ausnahme von RERpeak alle gemessenen Leistungswerte der weiblichen MS-Kohorte negativ mit dem EDSS-Score korreliert waren (VO_{2peak} kg⁻¹: $r = -0,281$, $p < 0,01$; Pmax: $r = -0,286$, $p < 0,01$; HRmax $r = -0,462$, $p < 0,01$; Lactatepeak $r = -0,250$, $p < 0,05$).

1.3.3 Veränderung der körperlichen Aktivitätsniveaus

Um zu untersuchen, ob durch die Teilnahme an unserem Programm die körperliche Aktivität der Teilnehmer mit MS verändert wurde, untersuchten wir die selbst eingeschätzten körperlichen Aktivitätsniveaus in der Qualitätskontrollkohorte (n= 87) zu Baseline, T1 und T2. Zur Validierung der selbst eingeschätzten körperlichen Aktivitätsniveaus analysierten wir zunächst dessen Korrelation mit den MET-Werten und zwei objektiv gemessenen Parametern der Spiroergometrie zu Baseline. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen den selbst eingeschätzten Aktivitätsniveaus mit MET, VO_{2peak} kg⁻¹ und Pmax (MET: $r = 0,357$, $p < 0,01$; VO_{2peak} kg⁻¹: $r = 0,387$, $p < 0,01$; Pmax $r = 0,263$, $p < 0,05$), was auf die Validität des selbst eingeschätzten Aktivitätsniveaus hinweist.

Bei der weiteren Analyse zeigte sich, dass im Vergleich zu Baseline (n=21, 24,2%) die Anzahl der Teilnehmer, die angaben, regelmäßig aktiv zu sein zu T1 (n = 54, 62,1 %, $p < 0,001$) und T2 (n = 48, 55,2 %, $p < 0,001$) höher war. Im Vergleich zu Baseline gaben zu T1 weniger Teilnehmer an, völlig inaktiv zu sein (n = 7, 8 %, $p < 0,001$). Dieser Trend zeigte sich auch zu T2 im Vergleich zu Baseline (n = 19, 21,8 %, $p = 0,523$).

1.3.4 Analyse von Subgruppen

Weiterhin untersuchten wir, wer von den Teilnehmern seine körperliche Aktivität beibehielt ("regelmäßig aktiv" oder "unregelmäßig aktiv oder inaktiv") und wer seine körperliche Aktivität änderte und zu T1 und T2 "aktiviert" oder "inaktiviert" wurde.

Fast alle (n = 20, 95,2 %) Teilnehmer, die zu baseline regelmäßig aktiv waren (n = 21), blieben auch zu T1 und T2 regelmäßig aktiv. Von den zu baseline unregelmäßig aktiven oder

inaktiven Teilnehmern ($n = 66$) blieben 25,8 % ($n = 17$) bei T1 und 36,4 % ($n = 24$) bei T2 in diesem Aktivitätsstadium, während 47 dieser Teilnehmer (71,2 %) zu T1 und 34 Teilnehmer (51,5 %) zu T2 eine erhöhte körperliche Aktivität angaben.

Der Anteil der Teilnehmer, die zu T1 oder T2 aktiviert werden konnten, war im Vergleich zu den Teilnehmern, die inaktiv waren oder in ihren Ausgangsaktivitätsstufen blieben, statistisch signifikant höher (T1: $p < 0,001$; T2: $p < 0,001$).

Zwischen den vier Untergruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich demografischer oder klinischer Baselinewerte oder hinsichtlich des Zeitraums zwischen der Teilnahme am individualisierten Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität und dem Zeitpunkt der Qualitätskontrolle ($p = 0,791$). Ebenfalls wurden keine Unterschiede in der Bewertung des Programms zwischen den vier Untergruppen festgestellt. Das allgemeine Feedback zum Programm war positiv. Das Programm wurde mit einer mittleren Punktzahl von $1,92 \pm 0,97$ (Likert-Skala 1-6) benotet ($n = 87$). Die meisten Teilnehmer bewerteten das Programm als einen starken ($n = 55$, 63,2 %) oder mäßigen ($n = 27$, 31 %) Anreiz, sich körperlich zu betätigen.

1.3.5 Veränderung der Verhaltensdeterminanten

Um festzustellen, ob die Aktivitätsänderung der Teilnehmer möglicherweise mit Verhaltensdeterminanten zusammenhängt, haben wir die Unterschiede dieser zwischen den vier Untergruppen zu Baseline und innerhalb jeder Gruppe von Baseline zu T2 analysiert.

Baseline: Hierbei fanden sich zwischen der Gruppe "regelmäßig aktiv bleiben" und den anderen drei Gruppen zu Baseline signifikante Unterschiede hinsichtlich der intrinsischen Selbstkonkordanz, den wahrgenommenen Barrieren und der Anzahl angewandter Gegenstrategien zur Überwindung von Barrieren.

Von Baseline bis T2: Hier nahm bei den „aktivierten“ Teilnehmern die intrinsische Selbstkonkordanz nach der Teilnahme am Programm zu ($p = 0,002$) und die durchschnittliche Anzahl an wahrgenommenen Barrieren ab ($p = 0,006$).

1.4 Diskussion

Diese Studie wurde als retrospektive Qualitätsanalyse unseres individualisierten Programms zur Steigerung körperlicher Aktivität initiiert.

Das Ziel dieser Studie war es, die körperliche Fitness unserer MS-Kohorte zu analysieren und die Auswirkungen des Programms auf die Veränderung der Kurz- und mittelfristigen Aktivität und Verhaltensdeterminanten zu eruieren.

Die bereits aus der Literatur bekannte Erkenntnis, dass PmMS weniger körperlich aktiv sind als die Allgemeinbevölkerung und eine geringere körperliche Fitness aufweisen, wird durch unsere Daten unterstützt [6].

Unsere MS-Kohorte wies im Vergleich zu unserer hinsichtlich Alter, Gewicht und Größe übereinstimmenden Nicht-MS-Kontrollkohorte und zu gesunden Kontrollkohorten aus der Literatur [41, 45-52] in der Spiroergometrie und allen durchgeführten Mobilitäts- und Krafttests eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit auf.

Bezüglich der erhobenen Spiroergometrie-Ergebnisse können wir davon ausgehen, dass sich die Mehrheit unserer MS-Kohorte zumindest der respiratorischen Ausbelastung annäherte, da die Mittelwerte der Ausbelastungswerte HRmax und RERmax über oder nahe den in der Literatur definierten Schwellenwerte lagen [41-43].

Weiterhin zeigten unsere Daten eine Korrelation zwischen den EDSS-Graden und den Spiroergometrie-Werten Peak-Laktat, Pmax, VO2max und HRmax auf, was ebenfalls die Ergebnisse anderer Studien bestätigt, die einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten aeroben Kapazität bei MS und der Schwere der Erkrankung aufzeigen [12, 52, 53].

Diese Ergebnisse unterstreichen erneut die Notwendigkeit für die Entwicklung von Programmen, die PmMS nachhaltig zu körperlicher Aktivität motivieren.

Die Teilnahme an unserem individualisierten Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität führte insgesamt zu einem Anstieg der selbst eingeschätzten körperlichen Aktivität unabhängig vom Ausgangsniveau der körperlichen Aktivität.

Fast alle Teilnehmer, die zu Beginn regelmäßig aktiv waren, behielten ihre körperliche Aktivität kurz- und mittelfristig bei oder erhöhten diese sogar. Zusätzlich konnten sowohl Teilnehmer, die zu Beginn unregelmäßig aktiv oder inaktiv waren, ihre körperliche Aktivität kurz- und mittelfristig steigern.

Die Verhaltensänderung der körperlichen Aktivität könnte durch verschiedene Aspekte erklärt werden. Die Aktionsplanung gilt als eine der wichtigsten Techniken zur Verhaltensänderung und -beibehaltung [23, 54]. Diese Idee wurde in unserem Programm in Form eines individuellen Plans umgesetzt, der jedem Teilnehmer ausgehändigt wurde.

Dieser Plan enthielt Zeitpläne, Orte und verschiedene Arten von empfohlenen körperlichen Aktivitäten. In der Evaluation des Programms wurden die bereitgestellten Trainingsempfehlungen in Bezug auf "Individualität" und "Konkretheit" als hilfreich bewertet, so dass wir davon ausgehen, dass die Planung der körperlichen Aktivität gelungen ist.

Weiterhin gelten Selbstwirksamkeit, Intention und Motivation als wichtige-Faktoren für die Ausübung von körperlicher Aktivität, wie eine kürzlich von unserer Forschungsgruppe durchgeführte große Umfrage aufzeigen konnte [23].

Die Auswertung des individualisierten Programms zur Steigerung körperlicher Aktivität zeigte, dass die Mehrheit der Teilnehmer das Programm als Anstoß zur Ausübung

körperlicher Betätigung empfand, was darauf schließen lässt, dass Absicht und Motivation verbessert werden könnten.

Darüber führte die Teilnahme an unserem Programm zu einer Stärkung von selbst angegebenen Motivationsvariablen (intrinsische Selbstkongruanz).

Außerdem war in unserer Studie die körperliche Aktivierung mit einer Verringerung der wahrgenommenen Barrieren verbunden. Dabei haben frühere Studien die große Bedeutung von Barrieren für die längerfristige körperliche Aktivität gezeigt [25, 26, 55].

Interventionen, die auf die Verhaltensdeterminanten der körperlichen Aktivität abzielen, haben die körperliche Aktivität von PmMS in verschiedenen Studien erfolgreich steigern können [32, 58, 59], und es wird vermutet, dass sie möglicherweise längerfristige Auswirkungen haben [23]. Daten über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten fehlen aber weitgehend. Insgesamt ist Adhärenz zu körperlicher Aktivität sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Menschen mit MS nach wie vor ein großes, komplexes Problem [10, 56] und die wichtigsten Einflussfaktoren sind noch unklar [57].

In unserer Studie untersuchten wir auch die Wünsche der Teilnehmer, die bei der Weiterentwicklung des Programms berücksichtigt werden sollten.

Ein häufig genannter Wunsch war die Durchführung von Nachkontrollen des körperlichen Check-ups, um einen Effekt des erstellten Trainingsplans zu überprüfen. Studien, in denen Nachkontrollanrufe oder das Ausfüllen von Aktivitätsprotokollen in Bewegungsprogramme aufgenommen wurden, haben positive Auswirkungen gezeigt [57]. Folgebefragungen könnten möglicherweise die Adhärenz steigern oder hilfreich sein, um mögliche Gründe für eine Abnahme der körperlichen Aktivität zu ermitteln, oder um die körperliche Aktivität nach einer Pause wieder aufzunehmen (Erholungsselbstwirksamkeit).

Weiterhin wünschen sich viele Teilnehmer ein noch intensiveres Einüben der empfohlenen Übungen zusammen mit dem Sportwissenschaftler beim letzten Termin. Da ein betreutes Training im Allgemeinen bessere Ergebnisse liefert als ein nicht betreutes Training [60], sollte evaluiert werden, welche Art und welcher Umfang der Betreuung erforderlich ist. Viele MS-Patienten wünschen sich zudem eine MS-Sportgruppe, was sich wahrscheinlich auf Verhaltensdeterminanten wie soziale Unterstützung auswirken würde [26].

Als Einschränkung dieser Studie ist die Abbruchquote zu nennen. Die Gründe für Studienabbrüche können sehr vielfältig sein [57]. In unserer Studie unterschieden sich die Teilnehmer, die die Studie abbrachen (Nicht-Follow-up-Kohorte) hinsichtlich der demographischen Daten und des Fitnessniveaus zu Baseline jedoch nicht von den Personen, die an der Studie teilnahmen. Es kann also nicht davon ausgegangen werden,

dass die Abbrecher zu Beginn der Studie weniger körperlich aktiv waren. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Personen, die durch das Programm aktiviert wurden, häufiger geantwortet haben. Ein weiterer Grund für die frühzeitige Beendigung des Programms könnte z.B. ein hoher Zeitaufwand gewesen sein.

Eine weitere Limitation ist, dass unsere Nicht-MS-Kontrollgruppe klein war und nur aus Frauen bestand. Die maximalen spiroergometrischen Leistungswerte unserer Nicht-MS-Kohorte stimmen jedoch mit Referenzwerten aus der Literatur überein [41, 51, 61].

Wie jede Umfrage unterlag auch die vorliegende Untersuchung dem Bias, dass nur Patienten mit Interesse am Thema, der Ausübung von körperlicher Aktivität, teilgenommen haben. Die Teilnehmer unserer Studie wiesen zu Baseline jedoch unterschiedliche körperliche Aktivitätsniveaus auf.

Zudem basierte die Analyse weitgehend auf einer subjektiven Beurteilung der körperlichen Aktivität, sodass die Ergebnisse durch eine falsche Selbsteinschätzung verzerrt sein könnten. Die subjektiven Angaben bezüglich der körperlichen Aktivität korrelierten jedoch mit den objektiv gemessenen Werten bei Studienbeginn. Studien, die die Korrelation zwischen selbstberichteter und objektiv gemessener körperlicher Aktivität und Fitness untersuchen sind jedoch uneinheitlich und zeigen teilweise eine geringe Validität der selbstberichteten körperlichen Aktivität [58, 62].

Weiterhin wurden in dieser Studie keine Informationen über die Einnahme oder Veränderung von krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMT) erhoben. Das Ziel dieser Studie bestand nicht darin, festzustellen, ob das Programm die klassischen MS-Ergebnisse verbessert, sondern vielmehr darin, festzustellen, ob es die körperliche Aktivität von Menschen mit MS verändert bzw. erhöht, was wir zeigen konnten.

Im Hinblick auf längere Nachbeobachtungszeiträume, die sich möglicherweise mit der Entwicklung der Krankheit befassen, sollten außerdem die Auswirkungen von krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMT) berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unser individualisiertes Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität von den Teilnehmern als informativ, individuell und motivierend wahrgenommen wurde und zu einem erhöhten kurz- und mittelfristigen körperlichen Aktivitätsniveau führte. Dieser Effekt könnte auf der erhöhten intrinsischen Selbstkonkordanz und einer Abnahme wahrgenommener Barrieren beruhen. Diese Verhaltensdeterminanten gelten als wichtige Voraussetzungen für eine Steigerung der körperlichen Aktivität bei pwMS [59, 60].



OPEN ACCESS

EDITED BY
Niels Bergsland,
University at Buffalo, United StatesREVIEWED BY
Chiara Pagliari,
Santa Maria Nascente, Fondazione Don Carlo
Gnocchi Onlus (IRCCS), Italy
Marit L. Schlagheck,
Technical University Dortmund, Germany*CORRESPONDENCE
Sina Cathérine Rosenkranz
✉ s.rosenkranz@uke.de†These authors have contributed equally to
this workRECEIVED 06 May 2024
ACCEPTED 14 August 2024
PUBLISHED 23 August 2024CITATION
van der Ven E, Patra S, Riemann-Lorenz K,
Kauschke K, Freese-Schwarz K, Welsch G,
Krause N, Heesen C and
Rosenkranz SC (2024) Individualized activity
recommendation based on a physical fitness
assessment increases short- and long-term
regular physical activity in people with
multiple sclerosis in a retrospective cohort
study.
Front. Neurol. 15:1428712.
doi: 10.3389/fneur.2024.1428712COPYRIGHT
© 2024 van der Ven, Patra, Riemann-Lorenz,
Kauschke, Freese-Schwarz, Welsch, Krause,
Heesen and Rosenkranz. This is an
open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

Individualized activity recommendation based on a physical fitness assessment increases short- and long-term regular physical activity in people with multiple sclerosis in a retrospective cohort study

Eva van der Ven^{1,2}, Stefan Patra², Karin Riemann-Lorenz^{1,2},
Katrin Kauschke³, Katrin Freese-Schwarz³, Götz Welsch^{3,4},
Nicole Krause^{1,2}, Christoph Heesen^{1,2†} and
Sina Cathérine Rosenkranz^{1,2*†}¹Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ²Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ³University Center of Excellence for Sports and Movement Medicine (UKE Athleticum), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ⁴Department of Trauma and Orthopaedic Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany**Background:** Despite the evidence of beneficial effects of physical activity (PA), people with multiple sclerosis (pwMS) are less physically active than the general population. To increase PA in pwMS, we developed a structured individually tailored PA promotion program which is conducted within clinical practice in a university-based outpatient clinic since 2016. This study serves as retrospective quality control of this program.**Objective:** In a retrospective cohort study, we assessed the physical fitness of pwMS and the impact of the program on short- and long-term PA changes and behavioral determinants.**Methods:** The program consisted of four appointments each 2–4 weeks apart. Spiroergometric test results of female pwMS were compared to female non-MS controls who underwent a voluntary physical fitness analysis. The short version of the Freiburger questionnaire, self-developed questions and the modified Physical activity screening questionnaire (PASQ) were sent to all participants assessing the PA levels before the program, 3 months after the program (short-term), and at the time of the survey (long-term). Additionally, established questionnaires assessed behavioral determinants before the program and long-term.**Results:** A total of 166 participants (mean age 38.32 ($\pm$ 10.61 SD), mean EDSS 2.30 ($\pm$ 1.29 SD)) and mostly females (63.3%, n = 105) were included in the study and started the program. A total of 136 participants completed the program. Out of these 63.9% (n = 87) answered the questionnaires in 12.38 ($\pm$ 11.34 SD) months after finishing the program. At baseline female pwMS (n = 100) showed a lower physical fitness in comparison to non-MS controls (n = 26) (maximal workload (Watts): 138.86 $\pm$ 37.85 vs. 191.73 $\pm$ 45.25, p < 0.001; peak oxygen

consumption ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$): 26.40 ± 7.23 vs. 31.56 ± 10.10 , $p = 0.020$). pwMS were more regularly active in short- (62.1%) and long-term (55.2%) compared to baseline (24.2%, $p < 0.001$). Among the activated participants, we observed improved internal motivation ($p = 0.002$) and decreased perception of barriers ($p = 0.006$) compared to baseline.

Conclusion: PwMS showed a lower physical fitness in comparison to non-MS controls. An individually tailored PA promotion program might improve behavioral determinants and thereby increase short- and long-term PA levels of pwMS.

KEYWORDS

multiple sclerosis, physical activity, training plan, physical fitness assessment, physical activity promotion program

Introduction

People with multiple sclerosis (pwMS) are often less physically active (1) and spend more time in sedentary behavior (2) than the general population. Furthermore, pwMS show decreased physical fitness and muscle strength in comparison to healthy controls (3). Regular physical activity is increasingly regarded as an essential modifiable lifestyle factor in the therapy of pwMS across all disease stages (2–5). Initial studies confirmed that physical activity in pwMS leads to an improvement in physical functions such as muscle strength, endurance, mobility, and balance (6–9). Whereas the impact of physical activity on cognitive functions and disease modification in pwMS is still a matter of discussion (10–15), several studies indicated that physical activity ameliorates MS symptoms and improves quality of life among pwMS (16–18). Based on the beneficial evidence of physical activity, guidelines with physical activity recommendations for pwMS have been provided (5). However, the guidelines are not sufficiently implemented in clinical routine and many pwMS are not aware of the potential of physical activity on their physical fitness symptoms, and quality of life (19) or have difficulties to realize them. Several programs have already shown beneficial effects in promoting PA in pwMS, however, they are often not individually tailored (18, 20–24).

The main factors that influence physical activity behavior are environmental and personal determinants (25, 26). Environmental determinants influencing the physical activity levels in pwMS are, e.g., insufficient patient information about the impact of physical activity in daily clinical routine, lack of possibilities, and hereby a need for more interventions to support pwMS (19, 27–29). Personal determinants include, e.g., self-efficacy, perceived barriers, counterstrategies to overcome barriers, and social support (25, 30). Additionally, disease-related symptoms such as fatigue and motoric impairment also have a substantial impact and can cause uncertainty about the right type of physical activity (27). A detailed assessment of the current physical fitness combined with an individually tailored training recommendation, which takes the above-mentioned various determinants into account and also considers the physical activity preferences of patients might therefore be helpful to promote and increase regular physical activity in pwMS (31).

In 2016, the MS outpatient clinic together with the Center for Athletic Medicine of the University Medical Center

Hamburg-Eppendorf (UKE) developed an individualized physical activity promotion program to inform and motivate pwMS performing regular physical activity. The program consisted of a detailed recording of exercise history including the current and past activity behavior as well as personal preferences for being physically active, an assessment of the patient's physical fitness and an individually tailored recommendation on how to include physical activity in their daily life adapted to the patient's time allocation, abilities, and preferences.

The aim of this study was to assess the physical fitness of pwMS and analyze the impact of the program on the change in short- and long-term physical activity and behavioral determinants.

Methods

Study design

The study was designed as a retrospective cohort study in pwMS who joined the individualized physical activity promotion program at the MS outpatient clinic and the Center for Athletic Medicine of the UKE following the STROBE guidelines.

Patient recruitment and eligibility criteria for the physical activity promotion program

Patient recruitment for the individualized physical activity promotion program was conducted between April 2016 and December 2019 through leaflets and a subscribed newsletter by the MS outpatient clinic. Furthermore, consecutive patients were asked during their visit in the MS outpatient clinic by the attending doctor whether they would like to participate. Patients of all activity levels were included to avoid bias. Inclusion criteria for the program were: (1) Diagnosis of MS, clinical isolated syndrome (CIS) or radiologically isolated syndrome (RIS) based on McDonald 2010 or 2017 diagnostic criteria (32), (2) a minimum age of 18 years and (3) the ability to perform a bicycle ergometry. Patients were excluded if they had any medical contraindication for physical activity (e.g., severe cardiovascular or orthopedic diseases).

All participants were seen and examined by a neurologist of the MS outpatient clinic before enrollment in the activity program. Demographic data [age, sex, BMI, disease course, year of diagnosis, actual Expanded Disability Status Scale (EDSS) score] (33) were obtained.

Individualized physical activity promotion program

The program consisted of four individual appointments at the Center for Athletic Medicine of the UKE, each 2–4 weeks apart. Every appointment lasted approximately an hour and were conducted by a sports scientist in a 1:1 setting. For the schedule of the program see Figure 1A.

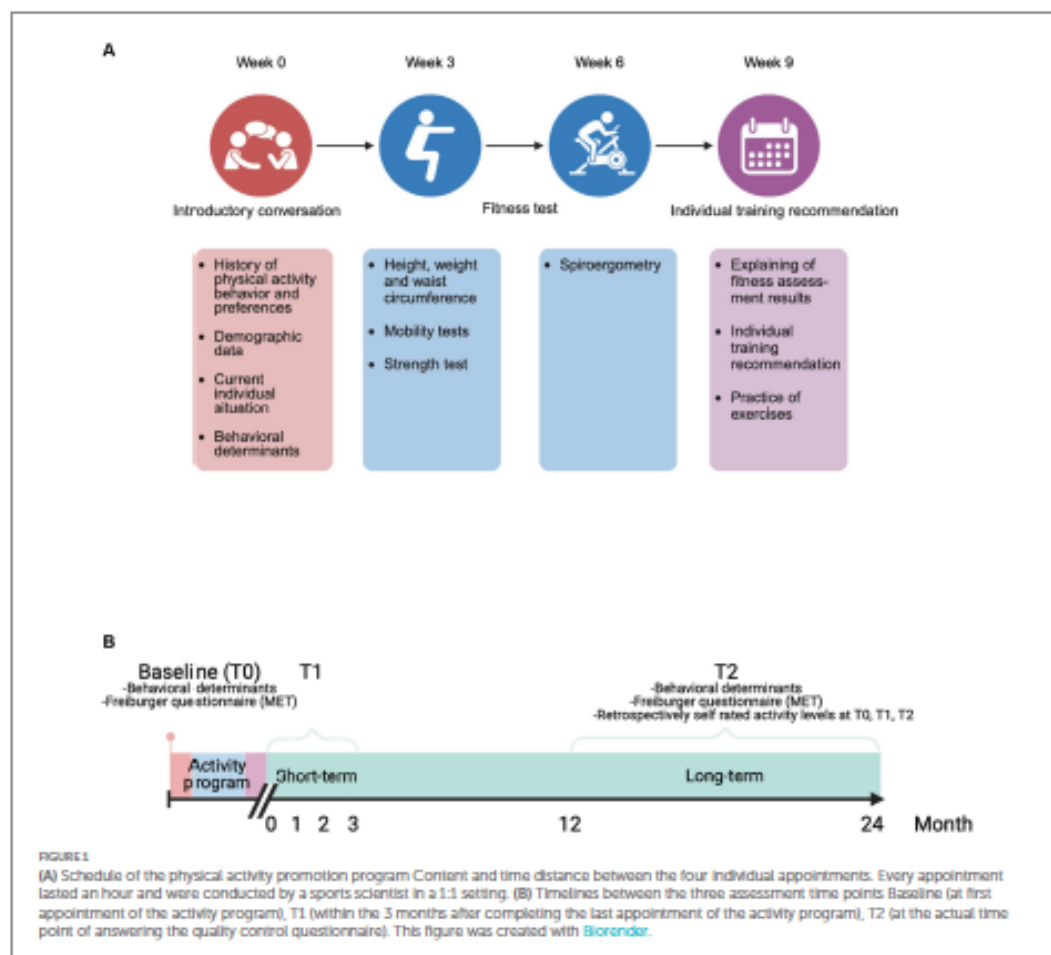
First appointment

The current and previous physical activity habits, personal preferences for physical activity and the current individual situation

(e.g., job, family situation, motoric impairment) were recorded. Furthermore, participants received a self-developed questionnaire to assess sociodemographic data, current overall physical activity (short version of the validated Freiburger questionnaire) (34) and behavioral determinants [self-concordance, perceived barriers, barrier management, social support (35–38)] possibly related to long-term adherence to physical activity (see [Supplementary material](#)).

Second and third appointment

A comprehensive physical fitness assessment was conducted. After height, weight and waist circumference were measured, different mobility and strength tests (6-min walking test (6MWT), five times sit to stand test (5TSTS), timed 25-Foot Walk test (T25FW), handgrip test (via dynamometer), isometric Muscle Strength Measurement (DIERS myoline professional), S3 body stability test (MFT), a bioelectrical impedance analysis (BIA), ActiGraph wGT3X-BT accelerometer (39–50) were conducted. This was followed by a spirometric assessment (51) (see [Supplementary material](#)).



Fourth appointment

The results of the physical fitness assessment were explained to the participant. Based on the results of the first three appointments, the sports scientist and the participant set up an individual activity plan for implementation in the everyday life of the participant. The personal advice was based on the MS sport scientists experience. This plan included physical activity recommendations for endurance, strength and balance exercises in an individually adapted type, frequency, duration and intensity. The recommended exercises were shown and practiced together with the participant to guarantee a proper practice. Furthermore, additional recommendations were made to increase lifestyle physical activity (e.g., daily walking instead of going by car).

Patient recruitment for the retrospective analysis of the program

All participants who attended all four appointments of the individualized physical activity promotion program since 2016 were contacted between May 2019 and November 2019 with a questionnaire. The questionnaire was developed based on the results of short telephone interviews with 12 participants of different age, EDSS and baseline physical activity. The questionnaire consisted of 113 items and contained four sections: (1) evaluation of the activity program (see [Supplementary material](#)), (2) retrospectively self-rated physical activity level before the activity program (baseline), within the 3 months after completing the last appointment of the activity program (T1 = short-term) and at the actual time point of answering the questionnaires (T2 = long-term) (see [Figure 1B](#) and "Methods, Definition, assessment, and validation of self-rated physical activity"), (3) their current overall physical activity assessed with the short version of the Freiburger questionnaire (34) (see [Supplementary material](#)), (4) behavioral determinants possibly related to long-term adherence to physical activity (see [Supplementary material](#)) (35–38).

Definition, assessment and validation of self-rated physical activity

Following the physical activity guidelines for pwMS (5) "Regular physical activity" was defined as a minimum of 30 min of moderate intensity aerobic activity or strength training on at least 4 days a week. Inactivity was defined as no aerobic or strength at all. Irregular activity was defined as aerobic or strength training between 1 and 3 times per week for 30 min. However, we only provided a definition for "regularly active" in the questionnaire. The terms "irregularly active" and "inactive" were defined at the first appointment in the introductory conversation.

Previous exercise habits at baseline and T1 were assessed retrospectively with self-developed questions asking for the self-assessed physical activity level ["regularly active" (RA), "irregularly active" (IR), "inactive" (IA)] at these concrete points of time.

The current exercise habits at T2 were assessed with the modified physical activity Staging Questionnaire (PASQ) which was used in a previous study of our group (25) and converted into the categories "RA," "IR" and "IA" (see [Supplementary material](#)). By using the PASQ it was possible to ask not only for the physical activity at a specific time

point (T2) but also consider the physical activity evolution in the past time period between T1 and T2.

To validate the self-rated physical activity levels (RA, IR, IA) we did a correlation analysis between the self-rated physical activity levels and the metabolic equivalents of task (MET) (52) values at baseline and T2 calculated by the information of the short version of the Freiburger questionnaire (see [Supplementary material](#)) and with two objectively measured physical values from the spiroergometry at baseline.

Physical fitness performance analysis compared to non-MS control group

Spiroergometric test results were compared to a control group without a diagnosis of MS or any other neurological disease ("non-MS"), who attended the same spiroergometric test based on a voluntary offer from the Center for Athletic Medicine to determine their physical fitness level. We screened the database for matched non-MS controls but could only find female non-MS controls who were matched to the cohort for age, height and weight. Most of the non-MS controls had orthopedic diseases ($n = 21$) and were referred by their orthopedist. All other controls ($n = 5$) were completely healthy recreational athletes who underwent the physical fitness test on their own initiative. All controls with orthopedic conditions were able to execute the spiroergometry without limitations.

Patient consent

The activity program is routinely offered to our patients in the MS outpatient clinic. Since the study served as quality control of the individualized physical activity promotion program at the MS outpatient clinic, no approval by the local ethics committee was considered necessary (certified by the Ethics Committee of the Hamburg Chamber of Physicians) as long as we follow data protection guidelines, i.e., analyzing only pseudonymized data of the cohort. All participants still provided written informed consent.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 25.00. Continuous data are described using mean (M), standard deviation (SD), median (MD) and range. Categorical data are presented as absolute and relative frequencies. Summary scores were calculated according to the scoring instructions in the literature (35–38). Missing data were excluded from analysis. Differences in demographic data between the quality control cohort and the non-follow-up cohort were tested using the two-tailed Students *t*-test for independent samples and Chi-squared Test. Differences in spiroergometric data between the MS-cohort and the non-MS control group were tested using two-tailed Students *t*-test for independent samples. Correlations of the spiroergometric peak-performance markers and EDSS as well as correlations between spiroergometric peak-performance markers, MET-values and indicated activity levels were calculated using Spearman coefficient. To estimate the magnitude of differences between subgroups we chose a conservative

approach. Changes in the physical activity level within the subgroups RA, IR and IA over time were tested using the McNemar Test (53). Differences in behavioral determinants between subgroups were tested using the Kruskal–Wallis–Test. Alpha was set to 0.05 for all tests of significance.

Results

Cohort description

Out of the 166 participants who were included in the study, 30 participants (18.1%) did not participate in all four appointments and were excluded from the quality control study and 10 participants (6.0%) could not be contacted for retrospective quality control. The remaining 126 participants received the questionnaires, of whom 87 (69.1%) participants responded (Quality control cohort, for flow-chart, see Figure 2). There were no significant differences in the demographic, clinical baseline characteristics and additional sociodemographic data (Table 1A) between the quality control ($n=87$) and the non-follow-up cohort ($n=79$). Furthermore, no significant differences in the baseline physical fitness parameters of the two cohorts were detected (Table 1B).

PwMS show a reduced physical fitness performance in comparison to non-MS controls

To analyze the physical fitness in our MS cohort, baseline physical fitness was analyzed in all female pwMS of the baseline cohort who performed an ergometry ($n=100$), and compared with a female non-MS control group ($n=26$) matched for age, weight and height (for baseline demographic data see Table 2A).

Female pwMS showed a lower maximal workload (P_{max}) ($p<0.001$), peak oxygen consumption (VO_{2peak} kg^{-1}) ($p=0.020$), peak respiratory exchange ratio (RER_{peak}) ($p<0.001$) and peak blood lactate ($Lactate_{peak}$) ($p=0.026$) compared to female non-MS controls (Table 2B). Correlation analysis showed that, except of RER_{peak} , all of the measured performance values of the female MS cohort were negatively associated with the EDSS score (VO_{2peak} kg^{-1} : $r=-0.281$, $p<0.01$; P_{max} : $r=-0.286$, $p<0.01$; HR_{max} : $r=-0.462$, $p<0.01$; $Lactate_{peak}$: $r=-0.250$, $p<0.05$). This indicates that female pwMS show a decreased physical fitness which correlates with the degree of disability measured by EDSS. All additional results of the physical fitness analysis in the MS cohort are provided in Supplementary Tables 1, 2.

The individualized physical activity promotion program increased the physical activity of pwMS

Next, we investigated if the program increased the physical activity level of pwMS. We performed an analysis of the self-rated physical activity levels in the quality control cohort. The mean time between completing the last appointment of the program and answering the questionnaire was 12.38 (± 11.34) months.

To validate the self-rated physical activity levels, we analyzed its correlation to the converted MET levels of the short version of the Freiburger questionnaire and two objectively measured assessment parameters during the spiroergometry at baseline. The self-rated activity level at baseline correlated with MET, VO_{2peak} kg^{-1} and P_{max} (MET: $r=0.357$, $p<0.01$; VO_{2peak} kg^{-1} : $r=0.387$, $p<0.01$; P_{max} : $r=0.263$, $p<0.05$), indicating validity of the self-rated physical activity levels.

We then compared the self-rated activity levels at baseline, at short-term (T1) and long-term (T2). At baseline most participants (49.4%, $n=43$) were irregularly physically active (IR), whereas 24.2% ($n=21$) were regularly active (RA) and 26.1% ($n=23$) were completely

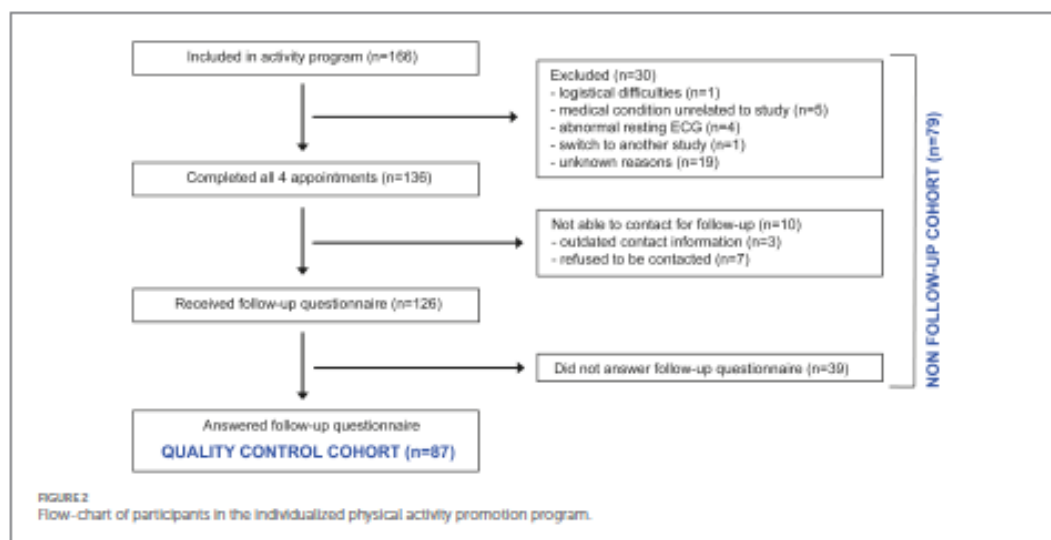


TABLE 1 Clinical, demographic, sociodemographic (A) and fitness (B) baseline characteristics of the quality control cohort and the non-follow-up cohort.

(A)	Quality control cohort (n = 87)	Non-follow-up cohort (n = 79)	p-value
Age	39.17 ± 10.55	37.63 ± 10.65	0.363
Weight	75.12 ± 17.14	78.50 ± 22.37	0.277
Height	174.74 ± 10.04	173.32 ± 8.43	0.329
BMI	24.43 ± 4.43	26.09 ± 7.03	0.074
Disease duration	5.70 ± 8.85	4.56 ± 6.19	0.343
EDSS	2.20 ± 1.32	2.34 ± 1.31	0.496
Sex (female/male)	54/33 (62.1/37.9)	51/28 (64.6/35.4)	0.750
Type of MS			0.430
RRMS	77 (87.4)	64 (81.0)	
PPMS	7 (8)	11 (13.9)	
SPMS	3 (3.4)	2 (2.5)	
RIS		1 (1.25)	
CIS		1 (1.25)	
Marital status			0.595
Married	32 (36.7)	21 (26.6)	
Partnered	20 (23)	17 (21.5)	
Single	26 (29.9)	24 (30.4)	
Divorced	2(2.3)	5 (6.3)	
Living apart	1(1.1)	1 (1.3)	
Not available	6 (6.9)	11 (13.9)	0.542
Children living in the household			
No	45 (51.7)	30 (38)	
Yes	32 (36.7)	29 (36.7)	
Not available	10 (11.5)	20 (25.3)	0.336
School education			
High school degree	24 (27.6)	16 (20.3%)	
University degree	39 (44.8%)	28 (35.4%)	
No degree/primary degree	17 (19.5%)	23 (29.1%)	
Not available	7(8%)	12 (15.2)	0.171
Employed			
Yes	74 (85.1)	59 (74.7)	
No	5 (5.7)	9 (11.4)	
Not available	8 (9.2)	11 (13.9)	0.594
Smoker			
Yes, currently	19 (21.8)	21 (26.6)	
No, but in the past	30 (34.5)	23 (29.1)	
No, never	32 (36.8)	24 (30.4)	
Not available	6 (6.9)	11 (13.9)	

EDSS, Expanded Disability Status Scale; BMI, body mass index; MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis; RIS, Radiologically isolated syndrome; CIS, clinically isolated syndrome. Data given as mean (M) ± standard deviation (SD) for age, disease duration, EDSS and BMI or as total number (n) with percentage (%) for sex, type of MS, marital status, children living in the household, school education, high school degree, employment and smoker status. Statistical analysis was performed by two-tailed student's t-test for independent samples and Chi-squared Test.

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

(B)	Quality control cohort (n = 87)		Non-follow-up cohort (n = 79)		p-value
Variables	N		N		
MET	84	26.91 ± 19.71	74	22.95 ± 20.59	0.219
VO _{2peak} kg ⁻¹	86	29.74 ± 7.98	70	27.44 ± 8.96	0.092
P _{max}	86	165.73 ± 53.26	70	151.17 ± 46.77	0.075
Lactate _{peak}	79	6.82 ± 2.33	68	6.86 ± 2.72	0.928
RER _{peak}	86	1.08 ± 0.06	70	1.07 ± 0.07	0.354
HR _{max}	86	163.93 ± 20.80	70	156.74 ± 33.69	0.105

Performance markers MET, metabolic equivalent of task; VO_{2peak} kg⁻¹ (ml min⁻¹ kg⁻¹), peak oxygen consumption; P_{max} (Watts) maximal workload; Lactate_{peak} (mmol l⁻¹); RER_{peak} maximal peak respiratory exchange ratio; HR_{max} (beats min⁻¹), maximal heart rate. Data given as mean (M) ± standard deviation (SD). Statistical analysis was performed by two-tailed student's *t*-test for independent samples.

TABLE 2 Clinical, demographic, sociodemographic (A) and fitness (B) baseline characteristics of the female pwMS and non-MS controls.

(A)	Female pwMS (n = 100)	Female Non-MS Controls (n = 26)	p-value
Age	38.24 ± 10.78	36.65 ± 8.99	0.493
Weight	70.89 ± 14.79	65.35 ± 9.31	0.072
Height	169.48 ± 6.54	169.04 ± 6.29	0.758
BMI	24.72 ± 5.38	22.69 ± 2.69	0.065
Disease duration	7.30 ± 8.53	n.a.	
EDSS	2.28 ± 1.34	n.a.	
Sex (female/male)	(100/0)	(26/0)	
Type of MS		n.a.	
RRMS	88 (88)		
PPMS	8 (8)		
SPMS	2 (2)		
RIS	1 (1)		
CIS	1 (1)		
Marital status		n.a.	
Married	29 (29)		
Partnered	27 (27)		
Single	32 (32)		
Divorced	4 (4)		
Living apart	1 (1)		
Not available	7 (7)		
Children living in the household		n.a.	
No	47 (47)		
Yes	35 (35)		
Not available	18 (18)		
School education		n.a.	
High school degree	27 (27)		
University degree	45 (45)		
No degree/primary degree	21 (21)		
Not available	7 (7)		

(Continued)

TABLE 2 (Continued)

(A)					
	Female pwMS (n = 100)		Female Non-MS Controls (n = 26)		p-value
Employed			n.s.		
Yes	83 (83)				
No	8 (8)				
Not available	9 (9)				
Smoker			n.s.		
Yes, currently	22 (22)				
No, but in the past	34 (34)				
No, never	37 (37)				
Not available	7 (7)				

(B)					
	Female pwMS (n = 100)		Female Non-MS Controls (n = 26)		p-value
Variables	N		N		
VO _{2peak} kg ⁻¹	100	26.40 ± 7.23	26	31.56 ± 10.10	0.020*
P _{max}	100	138.86 ± 37.85	26	191.73 ± 45.25	< 0.001***
Lactate _{peak}	90	6.35 ± 2.22	26	7.44 ± 1.98	0.026*
RER _{peak}	100	1.07 ± 0.07	26	1.17 ± 0.09	< 0.001***
HR _{max}	100	157.37 ± 33.75	26	169.08 ± 17.88	0.091

Performance markers: Lactate_{peak} (mmol l⁻¹), VO_{2peak} kg⁻¹ (ml min⁻¹ kg⁻¹), peak oxygen consumption, P_{max} (Watts) maximal workload; RE_{Rpeak}, maximal peak respiratory exchange ratio; HR_{max} (beats min⁻¹), maximal heart rate. Data given as mean (M) ± standard deviation (SD). Statistical analysis was performed by two-tailed student's *t*-test for independent samples. **p* < 0.05, ****p* < 0.001.

inactive (IA) (Figure 3). In comparison to baseline, the number of participants reporting being regularly active was higher at T1 (62.1%, *n* = 54; *p* < 0.001), which persisted until T2 (55.2%, *n* = 48; *p* < 0.001, Figure 3). Correspondingly the number of participants reporting being irregularly active was lower at T1 (29.9%, *n* = 26; *p* < 0.014) and T2 (23%, *n* = 20; *p* < 0.001, Figure 3). At T1, less participants reported being completely inactive than at baseline (8%, *n* = 7; *p* < 0.001), however, there was only a trend at T2 in comparison to baseline (21.8%, *n* = 19; *p* = 0.523) (Figure 3). These results indicate that the activity program increases physical activity in pwMS in short- and long-term.

The individualized physical activity promotion program leads to an increase of physical activity in irregularly active as well as in inactive pwMS

We then further discriminated who of the pwMS maintained their baseline physical activity ("remained regularly active" or "remained irregularly active or inactive") and who changed their physical activity and became "activated" or "inactivated" at T1 and T2.

Almost all (*n* = 20, 95.2%) of the participants who were regularly active at baseline (*n* = 21) also remained regularly active at T1 and T2. Out of the irregularly active or inactive participants at baseline (*n* = 66) 25.8% (*n* = 17) remained in this activity stage at T1 and 36.4% (*n* = 24) at T2, whereas 47 of these participants (71.2%) reported increased

physical activity at T1 and 34 participants (51.5%) at T2. In contrast, of the irregularly active and regular active participants at baseline (*n* = 64), only 3 (4.7%) participants were less physically active at T1 and 9 (14%) at T2 compared to baseline. The increase of participants being activated at T1 or T2 in comparison to participants being inactivated or remaining in their baseline activity stage was statistically significant (T1: *p* < 0.001; T2: *p* < 0.001).

Participants who increased their physical activity level at T2 also showed higher MET-values at T2 compared to baseline (*p* = 0.004) (see Table 3). There was also a trend to higher MET-values at T2 in those who remained regularly active (*p* = 0.071), suggesting that participants who were already regularly active even increased their frequency and/or intensity of physical activity.

These results indicate that both groups—irregularly active and inactive pwMS—were activated by the activity program. However, as some participants were not activated or only activated in the short-term, we investigated possible reasons. No significant differences were found between subjects of the four subgroups on any of the demographic or clinical baseline characteristics (see Supplementary Table 3). Furthermore, no difference regarding the time period between participation in the activity program and the time of quality control was detected between the four groups (*p* = 0.791). To evaluate the perception of the activity program by pwMS, an evaluative questionnaire was provided. The activity program was assessed with a mean score of 1.92 ± 0.97 (Likert Scale 1–6) (*n* = 87). Most participants considered the activity program as a strong (*n* = 55, 63.2%) or moderate (*n* = 27, 31%) impulse to engage

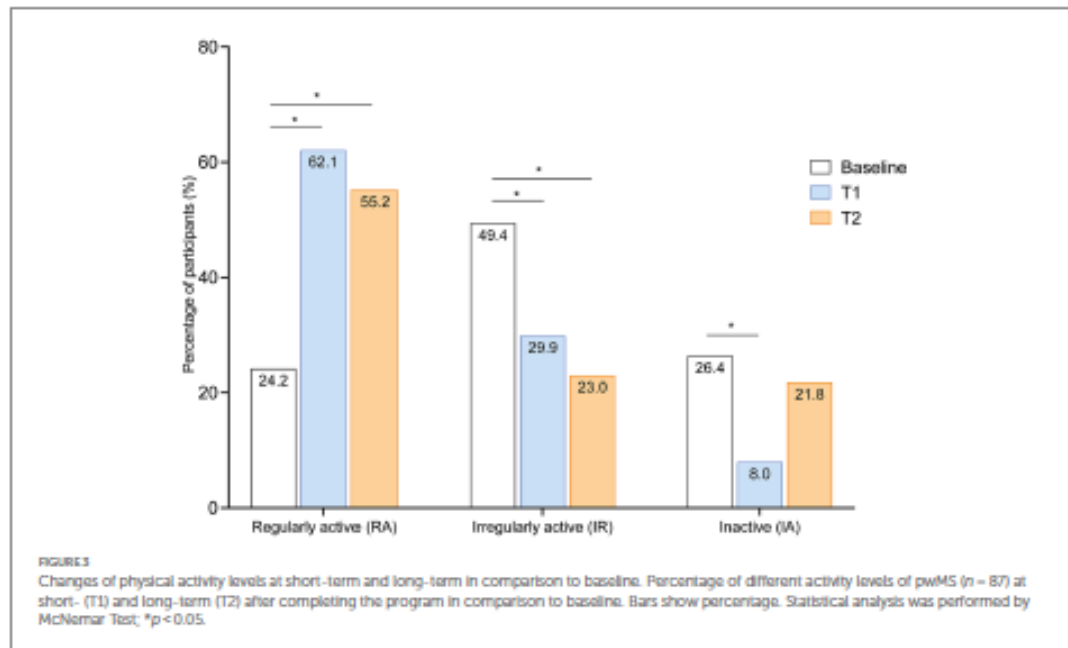


TABLE 3 Metabolic equivalents (MET) per week of the different subgroups of the quality control cohort at T2.

	Baseline			T2			p-value
	N	Median	Range	N	Median	Range	
Quality control cohort	84	23.90	101.5	86	27.78	134.65	0.001
Group 1: remained RA	20	35.28	94.85	19	44.40	121.72	0.071
Group 1: remained IA/I	23	22.78	58.91	24	20.78	85.60	0.858
Group 2: activated	32	19.22	78.0	34	27.71	100.13	0.004
Group 3: inactivated	9	23.95	42.08	9	22.05	77.34	0.859

RA, regularly active; IA, irregularly active; I, inactive. N = numbers of available MET values per group at respective timepoint. Data are presented as median and range.

with physical activity in MS. No differences in the evaluation of the program were found between the four subgroups (see Supplementary Table 4).

The individualized physical activity promotion program increases the intrinsic self-concordance and decreases the perceived barriers in the activated participants

In order to determine whether the physical activity changes of the participants are linked to behavioral determinants, we analyzed

differences of behavioral determinants between the four subgroups at baseline and within each group from baseline to T2.

At baseline, there were no differences between the four groups regarding the extrinsic, identified and introjected self-efficacy values and the social support they received. However, the intrinsic self-efficacy, the average rate of perceived barriers and the number of applied counterstrategies to overcome situational barriers differed significantly between the "remaining regularly active" and the other three groups at baseline (Table 4) (only the behavioral determinants with significant group differences at baseline are shown).

From baseline to T2, intrinsic self-concordance increased among "activated" participants after attendance of the program ($p = 0.002$) (Table 5), whereas the extrinsic self-concordance declined in the "remaining regularly active" ($p = 0.007$). Introjected and identified

TABLE 4 Differences of behavioral determinants between the different subgroups of the quality control cohort at baseline.

Behavioral determinants at baseline	Remained RA (N = 20)	Remained IA/I (N = 24)	Activated (N = 34)	Inactivated (N = 9)	p-value
Intrinsic Self-concordance	3.67 (2)	2.67 (2.67)	2.67 (3)	3.0 (1.67)	0.001
Extrinsic Self-concordance	1.67 (1.67)	1.67 (1.33)	1.67 (2.0)	1.0 (1.33)	0.339
Introjected Self-concordance	2.83 (2.67)	3.0 (2.67)	2.67 (2.67)	2.5 (2.0)	0.659
Identified Self-concordance	4.0 (1.0)	3.67 (1.33)	4.0 (1.67)	3.67 (1.33)	0.054
Barriers	1.53 (1.2)	1.97 (1.0)	1.90 (1.4)	1.95 (1.1)	0.006
Counterstrategies	11.5 (10.0)	8.0 (12.0)	8.0 (11.0)	8.0 (9.0)	0.025
Social support	2.07 (2.57)	2.29 (2.86)	2.14 (2.14)	1.86 (2.14)	0.352

RA, regularly active; IA, irregularly active; I, inactive. N = numbers of available behavioral model results per group at respective timepoint. Data are presented as median and range. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, p, Kruskal-Wallis-Test.

self-concordance did not change significantly in any group. The average number of perceived barriers declined in the overall group and the “activated” group ($p = 0.006$). In the “remained regularly active” and the “remained irregularly active/inactive” the average amount of applied counterstrategies decreased from baseline to T2 ($p = 0.041$ and $p = 0.004$ respectively). Changes in the received social support from baseline to T2 were not detected in any group (Table 5).

Discussion

This study was initiated as a retrospective analysis of our individualized physical activity promotion program for pwMS. PwMS are less physically active than the general population and show reduced physical fitness (3), which was confirmed by our study. Compared to our non-MS control cohort and healthy control cohorts from the literature (43, 44, 54–60) our minor disabled cohort showed lower physical fitness in all assessments.

As the female non-MS control group was matched to the MS-cohort regarding age, weight and height, the difference in the spirometric peak performance values cannot be explained by these variables. In addition, the participants of our female MS-group were not able to reach the age and weight adjusted peak performance values predicted for healthy untrained subjects in the literature (58, 59, 61). According to the defined thresholds for HR_{max} and RER_{max} (58, 62, 63), we can suppose the majority of our MS-cohort was at least approaching respiratory exhaustion as the mean of these values were above or close to the thresholds. We found an association between EDSS and peak blood lactate levels, P_{max} , VO_{2max} and HR_{max} , which confirms findings from other studies showing a link between the reduced aerobic capacity in pwMS and disease severity (31, 60, 64). Our findings underscore the necessity of establishing programs motivating pwMS to engage in physical activity.

Participation in our program resulted in an overall increase of self-rated physical activity in pwMS with different baseline physical activity levels. While almost all participants who were regularly active at baseline maintained or even increased their physical activity in short and long-term, the percentage of activated participants who

were irregularly active or inactive at baseline was higher in short- than in long-term, which could be explained by different aspects. The participants who were already regularly active at baseline possibly benefitted much from the detailed physical assessment results which refined and specialized the training recommendation at baseline, resulting as a fine-tuning of previous training settings. Those participants who were physically inactive or irregularly active at baseline possibly experienced more benefit from general advice and encouragement to be physically active than from detailed physical assessment results. A recent survey study of our research group indicates that self-efficacy and motivation are major health psychological drivers for physical activity (25). The evaluation of the actual activity program showed that the majority of participants perceived the program as an impulse to engage in physical activity, supposing that intention and motivation could be enhanced. As action planning is considered a key behavior change and adherence technique (25, 65) this idea was implemented in our activity program in the form of an individual plan that was provided to each participant. This plan included time schedules, locations and different kinds of recommended physical activities. In the evaluation of the activity program, the provided training recommendations were rated as helpful in regard of “individuality” and “concreteness” so that we assume that the planning of physical activity succeeded. Moreover, our study provides evidence that the activity program leads to changes in self-determined motivational variables (intrinsic self-concordance) (25). This is in line with a small study which could show that an individual exercise intervention could stabilize self-efficacy and increase exercise motivation in pwMS (66). Furthermore, in our study physical activation was associated with a reduction in perceived barriers. The relevance of barriers on long-term physical activity has been shown as well in earlier studies (19, 27, 67).

Exercise adherence remains a major complex issue in the general population as well as in pwMS (11, 68) and the main driving factors are still unclear (69). Behavioral interventions targeting behavioral determinants of physical activity successfully increased physical activity in pwMS (1, 23, 68) and are presumed to have possible long-term effects (25) but data beyond 6 months are largely lacking. In our study we also assessed the desires and needs of participants, which

TABLE 5 Changes of behavioral determinants intrinsic self-concordance identified self-concordance, introjected self-concordance, extrinsic self-concordance, barriers, counterstrategies and social support of different subgroups of the quality control cohort from baseline to T2.

	Baseline			T2			
	N	Median	Range	N	Median	Range	p-value
Intrinsic self-concordance							
Quality control cohort	80	3.0	3.0	84	3.0	3.0	0.139
Group 1: remained RA	20	3.66	2	19	3.33	3	0.145
Group 1: remained IR/LA	21	2.67	2.67	23	2.33	3.0	0.550
Group 2: activated	30	2.67	3	33	3.0	2.67	0.002* *
Group 3: inactivated	9	3.0	1.67	9	2.67	1.67	0.327
Extrinsic self-concordance							
Quality control cohort	80	1.5	2.0	84	1.33	3.0	0.157
Group 1: remained RA	20	1.67	1.67	19	1.0	0.67	0.007* *
Group 1: remained IR/LA	21	1.67	1.33	23	1.33	2.0	1.00
Group 2: activated	30	1.67	2.0	33	1.67	3.0	0.632
Group 3: inactivated	9	1.0	1.33	9	1.33	1.0	0.595
Introjected self-concordance							
Quality control cohort	80	2.67	3.0	84	2.67	3.0	0.410
Group 1: remained RA	20	2.83	2.67	19	2.33	2.33	0.059
Group 1: remained IR/LA	21	3.0	2.67	23	3.0	3.0	0.674
Group 2: activated	30	2.67	2.67	33	2.67	3.0	0.082
Group 3: inactivated	9	2.5	2.0	9	3.0	2.33	0.054
Identified self-concordance							
Quality control cohort	80	4.0	1.67	83	4.0	2.33	0.957
Group 1: remained RA	20	4.0	1	19	4.0	1.33	0.617
Group 1: remained IR/LA	21	3.67	1.33	23	3.67	2.33	0.679
Group 2: activated	30	4.0	1.67	32	4.0	1.33	0.916
Group 3: inactivated	9	3.67	1.33	9	3.67	1.0	0.589
Barriers							
Quality control cohort	82	1.87	1.37	86	1.71	1.74	0.005* *
Group 1: remained RA	20	1.53	1.2	19	1.47	1.0	0.073
Group 1: remained IR/LA	22	1.97	1.0	24	1.84	1.2	0.661
Group 2: activated	31	1.90	1.4	34	1.68	1.7	0.006* *
Group 3: inactivated	9	1.95	1.1	9	2.05	1.1	0.484

(Continued)

TABLE 5 (Continued)

	Baseline			T2			
	N	Median	Range	N	Median	Range	p-value
Counterstrategies							
Quality control cohort	82	8.0	12.0	86	8.0	15.0	0.072
Group 1: remained RA	20	11.5	10.0	19	9.0	10.0	0.041*
Group 1: remained IR/IA	22	8.0	12.0	24	5.50	13.0	0.004**
Group 2: activated	31	8.0	11.0	34	9.0	15.0	0.061
Group 3: inactivated	9	8.0	9.0	9	7.0	10.0	0.306
Social support							
Quality control cohort	82	2.14	2.86	87	2.29	2.86	0.742
Group 1: remained RA	20	2.07	2.57	20	2.43	2.43	0.549
Group 1: remained IR/IA	22	2.29	2.86	24	2.00	2.43	0.185
Group 2: activated	31	2.14	2.14	34	2.43	2.86	0.592
Group 3: inactivated	9	1.86	2.14	9	2.0	1.86	0.635

RA, regularly active; IA, irregularly active; I, inactive. N = numbers of available behavioral model results per group at respective timepoint. Data are presented as median and range. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, p, McNemar-Test.

should be considered for refinements of the program to achieve long-term adherence. A frequently mentioned suggestion for improvement was the implementation of follow-up checks of the physical fitness. Studies including follow-up phone calls or the completion of activity logs into physical activity programs have shown beneficial effects (69) and could be implemented in future programs. It is conceivable that a repeated physical assessment could increase motivation to maintain improved physical activity behavior at least until follow-up and thereby increase maintenance self-efficacy. Follow-up interviews could also be helpful to identify possible reasons for decreases in physical activity or could possibly motivate pwMS to resume after a physical activity break (recovery self-efficacy).

Additionally, many participants would welcome a more intense practice of recommended exercises together with an expert at the last appointment. As supervised training generally provides better results than non-supervised training (70), we need to clarify which kind and amount of supervision is needed. Furthermore, many pwMS requested an MS sports group, which would probably have an effect on behavioral determinants such as social support.

There are some limitations in this study, one is the dropout rate. From 166 participants who started the activity program, 30 participants dropped out in the beginning and 49 did not answer the quality control questionnaires. The reasons for study drop-outs can be diverse and can be related to adverse events, study related factors or can lie in the exercise intervention itself (69). In our study, pwMS who dropped out (non-follow-up cohort) showed no difference in baseline characteristics and fitness levels compared to the adherent group (quality control cohort). Thus, it cannot be assumed that the dropouts were less physically active at baseline. Thus, it cannot

be assumed that the dropouts were less physically active at baseline. However, people who were activated by the program might have responded more frequently. Further aspects of the activity program, e.g., expenditure of time, could have been a reason for the high dropout rate.

Furthermore, the size of our non-MS control group was small and consisted of only females. However, the spirometric performance values of our non-MS-cohort is in line with reference values in the literature (58, 59, 61). Another limitation is that people with a specific interest in the topic, here physical activity, are more motivated to participate which might create a selection bias. Though, in our study participants showed different physical activity levels. Additionally, the analysis was largely based on self-rated levels of physical activity which might be biased by wrong self-perception. However, the self-rated levels at baseline correlated with objectively measured values at baseline. While the few former studies in MS (71, 72) have claimed a good correlation of self-reported and objective PA levels studies in the general PA literature investigating the correlation of self-reported and objectively measured PA and physical fitness are inconsistent and partially demonstrate a low validity of self-reported physical activity.

Furthermore, in perspective of longer follow-ups possibly addressing disease evolution the impact of disease modifying drugs (DMDs) needs to be considered. Information on DMT usage or change was not available in the current study. The goal of this study was not to assess if the individualized activity promotion program improves classical MS outcomes but rather to assess if it improves the physical activity in pwMS which we could show.

In summary, our activity program was perceived as informative, individualized and motivating by pwMS and led to an increased

short- and long-term physical activity level. This effect might be based on the increased intrinsic self-concordance and the decrease of perceived barriers. These behavioral determinants are considered as important prerequisites for increasing physical activity in pwMS (68, 70).

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

EV: Writing – original draft, Investigation, Formal analysis, Data curation. SP: Writing – review & editing, Data curation. KR-L: Writing – review & editing. KK: Writing – review & editing. KF-S: Data curation, Writing – review & editing. GW: Data curation, Conceptualization, Writing – review & editing. NK: Writing – review & editing. CH: Writing – original draft, Supervision, Project administration, Funding acquisition, Conceptualization, Writing – review & editing. SR: Writing – original draft, Project administration, Conceptualization.

References

1. Motl RW, Dugonitski D, Platti LA, Kären RE. Does the effect of a physical activity behavior intervention vary by characteristics of persons with multiple sclerosis? *Int J MS Care*. (2014) 17:40903145137009
2. Veldhuijzen van Zanten JJ, Platti LA, Duda JL, Motl RW. Sedentary behaviour in people with multiple sclerosis is it time to stand up against MS? *Mult Scler*. (2016) 22:1250–6. doi: 10.1177/1352458516644340
3. Halabchi F, Altrideh Z, Sahranat MA, Abohauser M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis: potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*. (2017) 17:185–5. doi: 10.1186/s12883-017-0960-9
4. Dalgas U, Langenkov-Christensen M, Stenager E, Riemenachneider M, Hvid LG. Exercise as medicine in multiple sclerosis—time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. (2019) 19:88. doi: 10.1007/s11910-019-1002-3
5. Latimer-Cheung AE, Martin Ginto KA, Hicks AL, Motl RW, Platti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. (2013) 94:1829–36. doi: 10.1016/j.apmr.2013.05.005
6. Gann H, Markkveit S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Systematic review: the effectiveness of interventions to reduce falls and improve balance in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. (2015) 96:1898–912. doi: 10.1016/j.apmr.2015.05.018
7. Latimer-Cheung AE, Platti LA, Hicks AL, Martin Ginto KA, Feriati AM, MacKibben KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*. (2013) 94:1800–28. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.020

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. SCR was supported by an Advanced Clinician–Scientist Fellowship from the BMBF (iSTAR, 01EO2106) and the Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience of the Gemeinnützige Hertie-Stiftung. We acknowledge financial support from the Open Access Publication Fund of UKE – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Conflict of interest

CH has received research grants, speaker honoraria and travel grants from Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, and Roche, all outside of this work.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2024.1428712/full#supplementary-material>

8. Petajan JH, Gappmeyer F, White AT, Spencer MK, Miro L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. (1996) 39:432–41. doi: 10.1002/ana.410390405
9. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. (2015) 96:1339–48. doi: 10.1016/j.apmr.2015.02.011
10. Kjaelbø T, Stenager S, Wenzel D, Stellmann JP, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler*. (2018) 24:1356–65. doi: 10.1177/1352458517722645
11. Betken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*. (2014) 20:382–90. doi: 10.1177/1352458513507358
12. Sandroff BM, Motl RW, Scudler MR, DeLuca J. Systematic, evidence-based review of exercise, physical activity, and physical fitness effects on cognition in persons with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev*. (2016) 26:271–94. doi: 10.1007/s11065-016-9324-2
13. Hoesen C, Rosenkranz SC. Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy; it has a disease-modifying effect: no. *Mult Scler*. (2022) 28:861–2. doi: 10.1177/13524585211064968
14. Dalgas U, Stenager E, Hvid LG. Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy; it has a disease-modifying effect: commentary. *Mult Scler*. (2022) 28:863–4. doi: 10.1177/13524585211072702
15. Motl RW, Sandroff BM. Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy; it has a disease-modifying effect: yes. *Mult Scler*. (2022) 28:859–61. doi: 10.1177/13524585211061651

16. Torres-Castano A, Martínez-Vizcaino V, Reina-Gutiérrez S, Álvarez-Buono C, Guzmán-Pavón MJ, Pozado-Carrascosa DJ, et al. Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a network Meta-analysis comparing different types of exercise. *Arch Phys Med Rehabil*. (2021) 103:970–987. doi: 10.1016/j.apmr.2021.08.008
17. Herring MP, Fleming KM, Hayes SP, Moir RW, Coote SB. Moderators of exercise effects on depressive symptoms in multiple sclerosis: a meta-regression. *Am J Prev Med*. (2017) 53:508–18. doi: 10.1016/j.amepre.2017.04.011
18. Edwards T, Michelson AS, Fokolade AO, Dalgas U, Pilutti LA. Exercise training improves participation in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*. (2022) 11:393–402. doi: 10.1016/j.jsbs.2021.07.007
19. Learmonth YC, Moir RW. Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences. *Disabil Rehabil*. (2016) 38:1227–42. doi: 10.3109/09638288.2015.1077397
20. Flachsencker P, Bares AK, Gawlik A, Wetland AC, Kuld S, Gusewitsch K, et al. Efficacy of an internet-based program to promote physical activity and exercise after treatment in persons with multiple sclerosis: a randomized, single-blind, controlled study. *Int J Environ Res Public Health*. (2020) 17:544. doi: 10.3390/ijerph17124544
21. Silvestri SL, Huynh T, Kidwell A, Sadeghi-Bahmani D, Moir RW. Behavior change techniques in physical activity interventions for multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. (2021) 102:1788–800. doi: 10.1016/j.apmr.2021.01.071
22. Fetschstein A, Amato MP, Brichetto G, Chataway J, Chiaravallotti ND, Gattor G, et al. Cognitive rehabilitation and aerobic exercise for cognitive impairment in people with progressive multiple sclerosis (Cogfix): a randomised, blinded, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. (2023) 22:912–24. doi: 10.1016/S1473-4422(23)00280-6
23. Dlugosz D, Moir RW, Mohr DC, Sandroff BM. Internet-delivered behavioral intervention to increase physical activity in persons with multiple sclerosis: sustainability and secondary outcomes. *Psychol Health Med*. (2012) 17:536–51. doi: 10.1080/13548506.2011.652640
24. Daniel N, Brans I, Casey B, Coote S, Daubmann A, Heesen C, et al. "Activity matters was great - I now realize: if I move, I'm fitter": development and process evaluation of a web-based program for persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. (2023) 24:1–10. doi: 10.1080/09638288.2023.2269845
25. Riemann-Lorenz K, Moir RW, Casey B, Coote S, Daubmann A, Heesen C, et al. Possible determinants of long-term adherence to physical activity in multiple sclerosis: theory-based development of a comprehensive questionnaire and results from a German survey study. *Disabil Rehabil*. (2020) 43:1–14.
26. Huynh TLT, Silvestri SL, Moir RW. Physical activity behavior in persons newly diagnosed with multiple sclerosis: applying the capability - opportunity - motivation - behavior (COM-B) model. *Mult Scler Relat Disord*. (2023) 69:104432. doi: 10.1016/j.msard.2022.104432
27. Ploughman M. Breaking down the barriers to physical activity among people with multiple sclerosis – a narrative review. *Phys Ther Rev*. (2017) 22:124–32. doi: 10.1080/10833196.2017.1315212
28. Corrales L, Martins L, Tavares F, Pedalá L, Malhaad G, Brichetto G, et al. Barriers to exercise and the role of general practitioners: a cross-sectional survey among people with multiple sclerosis. *Front Neurol*. (2022) 13:1016143. doi: 10.3389/fneur.2022.1016143
29. Mousdjan L, Smedal T, Arntsen EC, van der Linden ML, Learmonth Y, Pedalá L, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on physical activity and associated technology use in persons with multiple sclerosis: an international RIMS-SIG mobility survey study. *Arch Phys Med Rehabil*. (2022) 103:2009–15. doi: 10.1016/j.apmr.2022.06.001
30. Moir RW, Pekmezci D, Wingo BC. Promotion of physical activity and exercise in multiple sclerosis: importance of behavioral science and theory. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. (2018) 4:2055217318786745. doi: 10.1177/2055217318786745
31. Heesen C, Romberg A, Gold S, Schulz KH. Physical exercise in multiple sclerosis: supportive care or a putative disease-modifying treatment. *Expert Rev Neurother*. (2006) 6:347–55. doi: 10.1586/14737175.6.3.347
32. Thompson AJ, Barwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Cochrane T, Crichton G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. (2018) 17:162–73. doi: 10.1016/S1473-4422(17)30470-2
33. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. (1983) 33:1444–52. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
34. Frey I, Bieg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung Sozial- und Präventivmedizin. (1999) 44:55–64. doi: 10.1007/BF01667127
35. Fuchs R, Sedg H. Messung der sport- und bewegungsbezogenen Selbstkonkordanz. In: J Stiller and D Allermann, editors. *Zeitschrift für Sportpsychologie*. Frankfurt: Hofgrefe Verlag. (2006). 121–39.
36. Fuchs R, Gühner W, Mahler C, Krümer L, Wanner H, Wehrstein S. (2008). Endbericht zum forschungsvorhaben, aufbau eines körperlich-aktiven lebensstils im kontext der medienförmlichen reha: ein motivational-volitionaler interventionskonzept. MoVo-LISA Projekt.
37. Fuchs R. Psychologie und körperliche Bewegung: Grundlage für theoriegeleitete Interventionen. Göttingen: Verlag für Psychologie, Hofgrefe (1997).
38. Krümer LUFR. Barrieren und barriere management im prozess der sportteilnahme. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. (2010) 18:170–82. doi: 10.1026/0943-8149/a000026
39. Trotano. Wear time validation parameters. (2022) Available at: <https://actigraphcorp.com/support/a/article/Trotano-2007-Wear-Time-Validation-Parameters>
40. Colley R, Connor Gorber S, Tremblay MS. Quality control and data reduction procedures for accelerometry-derived measures of physical activity. *Health Rep*. (2010) 21:s3–9.
41. Freedson PS, Melanson E, Strath J. Calibration of the computer science and applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. (1998) 30:777–81. doi: 10.1097/00005768-199805000-00021
42. ActiGraph. What's the difference among the cut points available in ActiLife? (2022) Available at: <https://actigraphcorp.my.site.com/support/a/article/What-s-the-difference-among-the-Cut-Points-available-in-ActiLife>
43. Bohannon RW, Babala DJ, Magaz SR, Wang YC, Gershon RC. Sit-to-stand test: performance and determinants across the age span. *Isokinet Exerc Sci*. (2010) 18:235–40. doi: 10.3233/JES-2010-0389
44. Tilcher H, Gruber D, Lember S, Rauchner C. Auswirkungen von Bootstrichtungen am Bewegungsapparat auf das Ergebnis des 53-Körpertätigkeitstests. *Man Med*. (2007) 45:409–14. doi: 10.1007/s00337-007-0558-1
45. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. (2002) 166:111–7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
46. Kleider BC, Pozzilli C. Ascending walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2012) 18:914–24. doi: 10.1177/1352458512444498
47. Smith S, Madden AM. Body composition and functional assessment of nutritional status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques. *J Hum Nutr Diet*. (2016) 29:714–32. doi: 10.1111/jhn.12372
48. DIERS. Ganzheitliche muskelaufbau: DIERS myoline. (2022) Available at: <https://diers.eu/de/produkte/muskelaufbau/diers-myoline/>
49. Kyle UG, Bosmaus I, de Lorenz AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. (2004) 23:1226–43. doi: 10.1016/j.clnu.2004.06.004
50. ActiGraph. ActiGraph wGT3X-BT. (2022) Available at: <https://actigraphcorp.com/actigraph-wgt3x-bt/>
51. Borg G. (1998). Borg's perceived exertion and pain scales.
52. Atkinson RE, Haake WJ, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. (2000) 32:5498–516. doi: 10.1097/00005768-200009000-00009
53. Penbury Smith MQR, Ruxton GD. Effective use of the McNemar test. *Behav Ecol Sociobiol*. (2020) 74:133. doi: 10.1007/s00265-020-02916-y
54. Trocens T, Gouletink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. (1999) 14:270–4. doi: 10.1034/1399-3003.1999.14b06.a
55. Phan-Ba R, Pace A, Calay P, Grodant P, Deschamps F, Hyde R, et al. Comparison of the timed 25-foot and the 100-meter walk as performance measures in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. (2011) 25:672–9. doi: 10.1177/1545968310397204
56. Dadds RM, Syddall HE, Cooper R, Benaoui M, Deary IJ, Denison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*. (2014) 9:e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637
57. Bony-Westphal A, Danilchik S, Dörhöfer RP, Latz W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr*. (2006) 30:309–16. doi: 10.1177/0148607106230004309
58. Rost R. Lehrbuch der sportmedizin. 1st ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag (2001).
59. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. (2001) 104:1694–740. doi: 10.1161/hc3901.095960
60. Schlüter K, Maier J, Patra S, Gold SM, Heesen C, Schulz KH. Aberrant peak lactate response in MS. *NeuroRehabilitation*. (2017) 41:811–22. doi: 10.3233/NRE-172182
61. Kenney WL, Wilmore JH, Coitill DL. Physiology of sport and exercise. 5th ed. Champaign, IL: Human Kinetics (2012).
62. Lillig HEE, Gitt A. Ergometrie. 3rd ed. Heidelberg: Springer Verlag (2010).
63. Such U.M.T. Die maximale herzfrequenz. (2010) Available at: <https://www.germanjournalofsportsmedicine.com/archiv/archiv-2010/heft-12/die-maximale-herzfrequenz/>
64. Langoskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. (2015) 45:905–23. doi: 10.1007/s00279-015-0307-z

65. Milne S, Orbell S, Shoran P. Combining motivational and volitional interventions to promote exercise participation: protection motivation theory and implementation intentions. *Br J Health Psychol.* (2002) 7:163–84. doi: 10.1348/135910702169420
66. Geertz W, Dechow AS, Petra S, Heesen C, Gold SM, Schulz KH. Changes of motivational variables in patients with multiple sclerosis in an exercise intervention: associations between physical performance and motivational determinants. *Behav Neurol.* (2015) 2015:248193.
67. Riemann-Lorenz K, Wienen J, Streber R, Meil RW, Coote S, Heesen C. Long-term physical activity in people with multiple sclerosis: exploring expert views on facilitators and barriers. *Disabil Rehabil.* (2020) 42:3059–71. doi: 10.1080/09638288.2019.1584253
68. Heesen C, Bruce J, Gearing R, Moss-Morris R, Weinmann J, Hemäläinen P, et al. Adherence to behavioural interventions in multiple sclerosis: follow-up meeting report (AD@MS-2). *Mult Scler J Exp Transl Clin.* (2015) 1:2055217315585333. doi: 10.1177/2055217315585333
69. Dennett R, Madsen LT, Connolly L, Hosking J, Dalgas U, Freeman J. Adherence and drop-out in randomized controlled trials of exercise interventions in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* (2020) 43:102169. doi: 10.1016/j.msard.2020.102169
70. Kalls R, Brown TR, Coote S, Castillo K, Dalgas U, Garmon E. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler J.* (2020) 26:135245852091562. doi: 10.1177/1352458520915629
71. Gossney JL, Scott JA, Snook EM, Meil RW. Physical activity and multiple sclerosis: validity of self-report and objective measures. *Fam Commun Health.* (2007) 30:144–50. doi: 10.1097/01.FCH.0000264411.20766.0c
72. Meil RW, McAuley E, Snook EM, Scott JA. Validity of physical activity measures in ambulatory individuals with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* (2006) 28:1151–6. doi: 10.1080/09638280600551476
73. Poole DC, Rometter HB, Brooks GA, Gladden LB. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *J Physiol.* (2021) 599:737–67. doi: 10.1113/JP279963

3. Zusammenfassung

Hintergrund:

Durch körperliche Aktivität können bei Personen mit Multipler Sklerose (MS) physische Parameter, wie Muskelkraft, Ausdauer, und Balance, sowie auch Fatigue und Depression verbessert werden. Trotz dieser Erkenntnisse sind Personen mit MS zumeist weniger körperlich aktiv als die Allgemeinbevölkerung. Um die körperliche Aktivität bei Menschen mit MS nachhaltig zu steigern, hat die MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) im Jahr 2016 ein individualisiertes Programm zur Steigerung körperlicher Aktivität entwickelt, welches sich aus 4 Terminen zusammensetzt. Die Studie dient als retrospektive Qualitätskontrollstudie des entwickelten Programms zur Erfassung der körperlichen Fitness der Probanden und zur Evaluierung einer möglichen Änderung der körperlichen Aktivität und von Verhaltensdeterminanten durch die Teilnahme an dem Programm.

Methoden:

Die Spiroergometrie-Ergebnisse unserer weiblichen MS-Kohorte wurden mit einer Kontrollgruppe ohne MS verglichen. Mithilfe eines entwickelten Follow-up Fragebogens, der die Kurzversion des Freiburger Fragebogens zur körperlichen Aktivität, den Physical activity screening questionnaire (PASQ) und selbst entwickelte Fragen beinhaltete, wurden die körperlichen Aktivitätslevel zum Zeitpunkt des Programms (baseline), 3 Monate nach dem Programm (kurzfristig) und zum Zeitpunkt des Follow-ups (mittelfristig) erhoben. Veränderungen von Verhaltensdeterminanten wurden mit Hilfe weiterer Fragen zur Baseline und im Follow-up erhoben.

Ergebnisse:

Unsere weibliche MS-Kohorte wies in der Spiroergometrie eine niedrigere kardiorespiratorische Fitness im Vergleich zu den Nicht-MS-Kontrollen auf (Maximale Belastung (Watt): 138.86 ± 37.85 vs. 191.73 ± 45.25 , $p < 0.001$, maximaler Sauerstoffverbrauch ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$): 26.40 ± 7.23 vs. 31.56 ± 10.10 , $p = 0.020$). Von den 87 Teilnehmern, die den Follow-up Fragebogen beantworteten, konnten 62,1% ($n=54$) kurzfristig und 55,2% ($n=48$) mittelfristig im Vergleich zu Baseline ihr körperliche Aktivität steigern. Die Teilnehmer, die aktiviert werden konnten, wiesen zum Zeitpunkt des Follow-ups eine höhere interne Motivation und eine geringere Wahrnehmung von Barrieren auf.

Fazit:

Unsere weibliche MS-Kohorte zeigte im Vergleich zu Personen ohne MS eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit auf. Insgesamt konnte nach der Teilnahme an unserem Programm eine erhöht kurz- und mittelfristigen Aktivitätssteigerung beobachtet werden, welche möglicherweise auf einer Erhöhung der intrinsischen Selbstkonkordanz und einer Verringerung von wahrgenommenen Barrieren beruht.

Summary

Background:

Physical activity can improve physical parameters such as muscle strength, endurance and balance, as well as fatigue and depression in people with multiple sclerosis (pwMS). Despite these findings, pwMS are less physically active than the general population. In order to increase physical activity in pwMS, the MS outpatient clinic at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE) developed an individualized activity promotion program consisting of 4 appointments in 2016. The study serves as a retrospective quality control study of the developed program to assess the physical fitness of the pwMS and the impact of the program on a possible change in physical activity and in behavioral determinants.

Methods:

Spiroergometric test results of our female MS cohort were compared with a control group without MS. We developed a follow-up questionnaire, which included the short version of the Freiburger physical activity questionnaire, the physical activity screening questionnaire (PASQ) and self-developed questions, to assess the physical activity levels at the time of the program (baseline), 3 months after the program (short-term) and at the time of follow-up (mid-term). Changes in behavioral determinants were assessed with additionally established questions at baseline and follow-up.

Results:

Our female MS cohort showed lower physical fitness compared to our non-MS controls (maximal workload (Watts): 138.86 ± 37.85 vs. 191.73 ± 45.25 , $p < 0.001$; peak oxygen consumption ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$): 26.40 ± 7.23 vs. 31.56 ± 10.10 , $p = 0.020$).

Out of the 87 participants who completed the follow-up questionnaire, 62.1% increased their physical activity in the short-term and 55.2% in the mid-term compared to baseline. The participants who could be activated showed higher internal motivation and lower perception of barriers at the time of follow-up.

Conclusion:

Our female MS-cohort showed a lower physical performance compared to people without MS. Overall, after participation in our activity program we observed increased physical activity levels in short- and mid-term in pwMS. This change in behavior might be due to an increase in intrinsic self-concordance and a reduction in perceived barriers.

4. Literaturverzeichnis

1. Browne, P., et al., *Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity*. Neurology, 2014. **83**(11): p. 1022-4.
2. Noseworthy, J.H., et al., *Multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2000. **343**(13): p. 938-52.
3. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
4. Organization, W.H. *Neurological disorders: public health challenges*. 2006; Available from: https://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/.
5. Veldhuijzen van Zanten, J.J., et al., *Sedentary behaviour in people with multiple sclerosis: Is it time to stand up against MS?* Mult Scler, 2016. **22**(10): p. 1250-6.
6. Halabchi, F., et al., *Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations*. BMC Neurol, 2017. **17**(1): p. 185.
7. Dalgas, U., et al., *Exercise as Medicine in Multiple Sclerosis-Time for a Paradigm Shift: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019. **19**(11): p. 88.
8. Latimer-Cheung, A.E., et al., *Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 2013. **94**(9): p. 1829-1836.e7.
9. Kjolhede, T., et al., *Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis?* Mult Scler, 2018. **24**(10): p. 1356-1365.
10. Briken, S., et al., *Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial*. Mult Scler, 2014. **20**(3): p. 382-90.
11. Sandroff, B.M., et al., *Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis*. Neuropsychol Rev, 2016. **26**(3): p. 271-294.
12. Heesen, C. and S.C. Rosenkranz, *Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy, it has a disease-modifying effect: No*. Mult Scler, 2022: p. 13524585211064968.
13. Dalgas, U., E. Stenager, and L.G. Hvid, *Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy, it has a disease-modifying effect: Commentary*. Mult Scler, 2022: p. 13524585211072702.
14. Motl, R.W. and B.M. Sandroff, *Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy: It has a disease-modifying effect-Yes*. Mult Scler, 2022. **28**(6): p. 859-861.
15. Torres-Costoso, A., et al., *Effect of Exercise on Fatigue in Multiple Sclerosis: A Network Meta-analysis Comparing Different Types of Exercise*. Arch Phys Med Rehabil, 2022. **103**(5): p. 970-987.e18.
16. Herring, M.P., et al., *Moderators of Exercise Effects on Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis: A Meta-regression*. Am J Prev Med, 2017. **53**(4): p. 508-518.
17. Edwards, T., et al., *Exercise training improves participation in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. J Sport Health Sci, 2022. **11**(3): p. 393-402.
18. Gunn, H., et al., *Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults With Multiple Sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 2015. **96**(10): p. 1898-912.
19. Heine, M., et al., *Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(9): p. Cd009956.

20. Latimer-Cheung, A.E., et al., *Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development*. Arch Phys Med Rehabil, 2013. **94**(9): p. 1800-1828 e3.
21. Petajan, J.H., et al., *Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 1996. **39**(4): p. 432-41.
22. Motl, R.W., et al., *Descriptive epidemiology of physical activity rates in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 2015. **131**(6): p. 422-5.
23. Riemann-Lorenz, K., et al., *Possible determinants of long-term adherence to physical activity in multiple sclerosis-theory-based development of a comprehensive questionnaire and results from a German survey study*. Disabil Rehabil, 2020: p. 1-14.
24. Huynh, T.L.T., S.L. Silveira, and R.W. Motl, *Physical activity behavior in persons newly diagnosed with multiple sclerosis: Applying the Capability - Opportunity - Motivation - Behavior (COM-B) model*. Mult Scler Relat Disord, 2023. **69**: p. 104432.
25. Learmonth, Y.C. and R.W. Motl, *Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences*. Disabil Rehabil, 2016. **38**(13): p. 1227-42.
26. Ploughman, M., *Breaking down the barriers to physical activity among people with multiple sclerosis – a narrative review*. Vol. 22. 2017.
27. Correale, L., et al., *Barriers to exercise and the role of general practitioner: A cross-sectional survey among people with multiple sclerosis*. Front Neurol, 2022. **13**: p. 1016143.
28. Motl, R.W., D. Pekmezi, and B.C. Wingo, *Promotion of physical activity and exercise in multiple sclerosis: Importance of behavioral science and theory*. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2018. **4**(3): p. 2055217318786745.
29. Flachenecker, P., et al., *Efficacy of an Internet-Based Program to Promote Physical Activity and Exercise after Inpatient Rehabilitation in Persons with Multiple Sclerosis: A Randomized, Single-Blind, Controlled Study*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(12).
30. Silveira, S.L., et al., *Behavior Change Techniques in Physical Activity Interventions for Multiple Sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 2021. **102**(9): p. 1788-1800.
31. Feinstein, A., et al., *Cognitive rehabilitation and aerobic exercise for cognitive impairment in people with progressive multiple sclerosis (CogEx): a randomised, blinded, sham-controlled trial*. Lancet Neurol, 2023. **22**(10): p. 912-924.
32. Dlugonski, D., et al., *Internet-delivered behavioral intervention to increase physical activity in persons with multiple sclerosis: Sustainability and secondary outcomes*. Psychology, health & medicine, 2012. **17**: p. 636-51.
33. Daniel, N., et al., *"Activity Matters was great - I now realize: if I move, I'm fitter.": development and process evaluation of a web-based program for persons with multiple sclerosis*. Disabil Rehabil, 2023: p. 1-10.
34. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
35. Frey I, B.A., Grathwohl D, Keul J, *Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - Entwicklung, Prüfung und Anwendung*. Soz Präventivmed, 2009: p. 44:55-64.
36. Ainsworth, B.E., et al., *Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(9 Suppl): p. S498-504.
37. Fuchs, R., Seelig, H., *Messung der sport-und bewegungsbezogenen Selbstkonkordanz*, in *Zeitschrift für Sportpsychologie*. 2006, Hofgrefe Verlag. p. 121-139.
38. Fuchs, R., Göhner, W., Mahler, C. et. al., *Endbericht zum Forschungsvorhaben, Aufbau eines körperlich-aktiven Lebensstils im Kontext der medizinischen*

- Rehabilitation: Ein motivational-volitionales Interventionskonzept, MoVo-LISA Projekt.* 2008.
39. Fuchs, R., *Psychologie und körperliche Bewegung: Grundlage für theoriegeleitete Interventionen.* 1997, Verlag für Psychologie, Hofgrete: Göttingen.
 40. Krämer, L.u.F., R., *Barrieren und Barrieremanagement im Prozess der Sportteilnahme*, in *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. 2010. p. 170-182.
 41. Rost, R., *Lehrbuch der Sportmedizin (1st ed.)*. 2001, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
 42. Löllgen H. , E.E., Gitt A., *Ergometrie*. 3.rd ed. 2010, Heidelberg: Springer Verlag.
 43. Such U., M.T. *Die maximale Herzfrequenz*. 2010; Available from: <https://www.germanjournalsportsmedicine.com/archive/archive-2010/heft-12/die-maximale-herzfrequenz/>.
 44. Pembury Smith, M.Q.R. and G.D. Ruxton, *Effective use of the McNemar test.* Behavioral Ecology and Sociobiology, 2020. **74**(11): p. 133.
 45. Bohannon, R.W., et al., *Sit-to-stand test: Performance and determinants across the age-span.* Isokinet Exerc Sci, 2010. **18**(4): p. 235-240.
 46. Tilscher, H., Gruber, D., Lember, S. et. al, *Auswirkungen von Beeinträchtigungen am Bewegungsapparat auf das Ergebnis des S3-Körperstabilitätstests.* Manuelle Medizin 45, 2007: p. 409-414.
 47. Troosters, T., R. Gosselink, and M. Decramer, *Six minute walking distance in healthy elderly subjects.* Eur Respir J, 1999. **14**(2): p. 270-4.
 48. Phan-Ba, R., et al., *Comparison of the timed 25-foot and the 100-meter walk as performance measures in multiple sclerosis.* Neurorehabil Neural Repair, 2011. **25**(7): p. 672-9.
 49. Dodds, R.M., et al., *Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies.* PLoS One, 2014. **9**(12): p. e113637.
 50. Bosy-Westphal, A., et al., *Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2006. **30**(4): p. 309-16.
 51. Fletcher, G.F., et al., *Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation, 2013. **128**(8): p. 873-934.
 52. Schlüter, K., et al., *Aberrant peak lactate response in MS.* NeuroRehabilitation, 2017. **41**(4): p. 811-822.
 53. Langeskov-Christensen, M., et al., *Aerobic Capacity in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Sports Medicine, 2015. **Epub ahead of print.**
 54. Milne, S., S. Orbell, and P. Sheeran, *Combining motivational and volitional interventions to promote exercise participation: protection motivation theory and implementation intentions.* Br J Health Psychol, 2002. **7**(Pt 2): p. 163-84.
 55. Riemann-Lorenz, K., et al., *Long-term physical activity in people with multiple sclerosis: exploring expert views on facilitators and barriers.* Disabil Rehabil, 2020. **42**(21): p. 3059-3071.
 56. Heesen, C., et al., *Adherence to behavioural interventions in multiple sclerosis: Follow-up meeting report (AD@MS-2).* Mult Scler J Exp Transl Clin, 2015. **1**: p. 2055217315585333.
 57. Dennett, R., et al., *Adherence and drop-out in randomized controlled trials of exercise interventions in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses.* Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2020. **43**: p. 102169.
 58. Motl, R., et al., *Does the Effect of a Physical Activity Behavior Intervention Vary by Characteristics of Persons with Multiple Sclerosis?* International Journal of MS Care, 2014. **17**: p. 140903145137009.

59. Heesen, C., et al., *Adherence to behavioural interventions in multiple sclerosis: Follow-up meeting report (AD@MS-2)*. Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical, 2015. **1**.
60. Kalb, R., et al., *Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course*. Multiple Sclerosis Journal, 2020. **26**: p. 135245852091562.
61. Kenney, W.L., Wilmore, J.H., & Costill, D.L., *Physiology of Sport and Exercise*. 5 ed. 2012, Champaign IL, USA: Human Kinetics.
62. Gosney, J.L., et al., *Physical activity and multiple sclerosis: validity of self-report and objective measures*. Fam Community Health, 2007. **30**(2): p. 144-50.

5. Abkürzungsverzeichnis

MS	Multiple Sklerose
PmMS	Personen mit MS/people with MS
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
p	p-Wert / Signifikanzwert
Pmax	Maximale Arbeitsbelastung
VO ₂ peak	Maximaler Sauerstoffverbrauch
RERpeak	Maximales Atemaustauschverhältnis, maximaler respiratorischer Quotient
Lactatepeak	Maximaler Laktatwert
HRmax	Maximale Herzfrequenz

6. Erklärung des Eigenanteils

Eva van der Ven führte nach Rücksprache mit Prof. Dr. med. Christoph Heesen und Fr. Dr. Karin Riemann-Lorenz mit 12 Teilnehmern des Sportmoduls Telefoninterviews. Gemeinsam mit Prof. Dr. med. Christoph Heesen und Fr. Dr. Karin Riemann-Lorenz erstellte Eva van der Ven auf der Grundlage der Ergebnisse von Telefoninterviews einen Follow-up Fragebogen. Eva van der Ven begleitete für 4 Wochen Stefan Patra und Katrin Freese-Schwarz, um die Abläufe der 4 Termine des Sportmoduls und die Abläufe der Datenerhebung kennenzulernen. Die Auswahl der zu untersuchenden physischen Parameter erfolgte mit Prof. Dr. med. Christoph Heesen und Stefan Patra. Die Auswertung der Daten erfolgte in Rücksprache mit Prof. Dr. med. Christoph Heesen und Fr. Dr. med. Sina Rosenkranz aus der MS-Ambulanz, mit Stefan Patra aus dem Athleticum und Amra Hot aus dem Institut für Epidemiologie. Eva van der Ven und Dr. med. Sina Rosenkranz entwarfen das Manuskript des Papers, welches durch Prof. Dr. med. Christoph Heesen, Dr. Karin-Riemann-Lorenz, Stefan Patra und Nicole Krause überarbeitet wurde. Das finale Manuskript wurde von Eva van der Ven bei „Frontiers in Neurology“ eingereicht. Während des Reviewprozesses erstellte Eva van der Ven gemeinsam mit Dr. med. Sina C. Rosenkranz und im engen Austausch mit Prof. Dr. med. Christoph Heesen ein überarbeitetes Manuskript.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen. Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum, 09.03.2025


Unterschrift

8. Danksagung

Ich möchte allen Mitarbeiter:Innen des Instituts für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose mit der dazugehörigen Tagesklinik und den Mitarbeiter:Innen des Athleticums danken. Ich danke den administrativen Mitarbeiter:Innen und Study Nurses für die Hilfe bei der Kontaktaufnahme der Teilnehmer:Innen.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Heesen für den Austausch über meine Arbeit und das Feedback. Ich möchte ausdrücklich Prof. Dr. med. Heesen, Dr. Karin Riemann-Lorenz und Dr. med. Sina C. Rosenkranz für die gute Betreuung und den regen Kontakt danken. Weiterhin möchte ich mich bei Stefan Patra für die Betreuung und Unterstützung bedanken.

Ebenso danke ich Frau Amra Hot vom Institut für Epidemiologie und Biometrie für die Beantwortung einiger Fragen. Abschließend bedanke ich mich bei allen Teilnehmer:Innen der Interviews und der Umfrage, die diese Arbeit ermöglicht haben.