

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose

Prof. Dr. med. Manuel A. Friese

**Feasibility of a smartphone app to enhance  
physical activity in progressive MS: a pilot  
randomized controlled pilot trial over  
three months**

**Machbarkeitsstudie zur Steigerung von körperlicher Aktivität in  
progressiver MS mittels Smartphone App: Eine randomisierte  
kontrollierte Pilotstudie über drei Monate**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Navina Nelly Nasseri  
aus Hamburg

Hamburg 2020

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:  
28.04.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:  
Prof. Dr. Thomas Oertner**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:  
Prof. Dr. Christoph Heesen**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:**

## **Inhaltsverzeichnis**

I.	Artikel in gedruckter Originalversion: " Feasibility of a smartphone app to enhance physical activity in progressive MS: a pilot randomized controlled pilot trial over three months"	4
II.	Darstellung der Publikation mit Literaturverzeichnis	25
III.	Zusammenfassung	37
IV.	Erklärung des Eigenanteils an der Promotion	38
V.	Danksagung	39
VI.	Lebenslauf	40
VII.	Eidesstattliche Versicherung	41

# Feasibility of a smartphone app to enhance physical activity in progressive MS: a pilot randomized controlled pilot trial over three months

Navina N. Nasseri<sup>1,\*</sup>, Eghbal Ghezelbash<sup>1,2,\*</sup>, Yuyang Zhai<sup>1</sup>, Stefan Patra<sup>3</sup>, Karin Riemann-Lorenz<sup>1</sup>, Christoph Heesen<sup>1,4</sup>, Anne C. Rahn<sup>1</sup> and Jan-Patrick Stellmann<sup>1,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>2</sup> Academy for Training and Career, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>3</sup> Universitäres Kompetenzzentrum für Sport- und Bewegungsmedizin (Athleticum) und Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>4</sup> Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

<sup>5</sup> Hôpital de la Timone, CEMEREM, APHM, Marseille, France

<sup>6</sup> CNRS, CRMBM, UMR 7339, Aix Marseille University, Marseille, France

\* These authors contributed equally to this work.

## ABSTRACT

**Background:** People with chronic progressive multiple sclerosis (CPMS) have limited options in medical treatment. Enhancing physical activity (PA) might promote neuroregeneration in multiple sclerosis (MS) and positively influence disability, thus providing an alternative to medical treatment. Previous studies indicate that evidence-based patient information (EBPI) is essential for inducing behavioral change, e.g. enhancing PA.

**Objective:** To investigate feasibility of a smartphone app providing EBPI about the benefit of PA and a simple activity feedback to enhance PA in people with CPMS in a pilot randomized controlled trial over 3 months.

**Methods:** Thirty-eight people with CPMS (mean age 51 years, median Expanded Disability Status Scale 4.0) were 1:1 randomized into either a control group ( $n = 20$ ) or an intervention group ( $n = 18$ ). The intervention group received access to a multimedia EBPI app including activity feedback, texts, figures and videos. In the control group, participants received a leaflet with unspecific information about exercising in general. The EBPI itself was designed based on a systematic review. At baseline and after 3 months, all participants underwent clinical performance tests, filled in questionnaires and received an activity monitor (Actigraph<sup>®</sup>) for 7 days. The primary endpoint was the rate of responders defined as participants with a 20% increase of physical activity (time of moderate or vigorous PA—MVPA) or 20% increase of the number of steps, both assessed with the activity monitor. As secondary endpoints, we compared accelerometry, performance and questionnaires adjusted for baseline measurements between the groups (ANCOVA). Moreover, we used questionnaires to compare knowledge about exercise (activity requiring physical effort, carried out to improve or improve health and fitness) in

Submitted 21 October 2019

Accepted 15 May 2020

Published 23 June 2020

Corresponding author

Jan-Patrick Stellmann,  
jan-patrick.stellmann@univ-amu.fr

Academic editor

Michelle Ploughman

Additional Information and  
Declarations can be found on  
page 16

DOI 10.7717/peerj.9303

© Copyright  
2020 Nasseri et al.

Distributed under  
Creative Commons CC-BY 4.0

**OPEN ACCESS**

**How to cite this article** Nasseri NN, Ghezelbash E, Zhai Y, Patra S, Riemann-Lorenz K, Heesen C, Rahn AC, Stellmann J-P. 2020. Feasibility of a smartphone app to enhance physical activity in progressive MS: a pilot randomized controlled pilot trial over three months. PeerJ 8:e9303 DOI 10.7717/peerj.9303

MS, usability of the app in general and motivation towards a more active lifestyle after 3 months in both groups.

**Results:** The groups showed significant differences in disease duration and PA according to the Godin–Leisure Time Exercise Questionnaire at baseline. After 3 months, we detected no difference in the rate of responders, which was an overall 22%. However, MVPA significantly increased in both groups ( $p < 0.001$ ) and the intervention group tended to have a higher motivation towards a more active lifestyle (Cohens  $D = 0.7$ ,  $p = 0.09$ ) as measured by the questionnaire. Responses also showed, that participants appreciated the app but claimed a lack of interactivity as a shortcoming.

**Conclusion:** Just providing information in a multimedia smartphone app did not enhance physical activity more than a simple leaflet in this small pilot trial in CPMS. However, the group of app users tended to have a higher motivation towards a more active lifestyle. Overall, the concept of a smartphone app to support an active lifestyle in MS is highly appreciated by participants.

**Subjects** Clinical Trials, Neurology

**Keywords** Multiple sclerosis, Physical activity, Evidence based patient information, Smartphone, RCT

## INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is one of the most common disabling neurological diseases of adults. The accumulation of disability is driven by inflammation and neurodegeneration (Aarli *et al.*, 2014; Dendrou, Fugger & Fries, 2015). While there are several treatment options for the relapsing-remitting disease course and its associated inflammatory activity, there is no medication targeting neurodegeneration. As neurodegeneration, opposed to inflammatory activity, makes up the main pathomechanism and correlate for symptoms of persons with progressive or long-standing MS and yet has no direct treatment available, the clinical findings resemble a chronic and less variant disease progression (Ontaneda *et al.*, 2017). A possible treatment approach for progressive or long-standing MS might be lifestyle interventions, particularly those enhancing physical activity (PA) (Motl, 2014). While animal research has sufficiently proven the neuroprotective potential of exercise (Tari *et al.*, 2019), clinical research in humans also indicates the promotion of neuroregeneration and plasticity through exercise (Hötting & Röder, 2013; Reynolds *et al.*, 2018). Proof for these indications is yet to be found amongst ongoing research. PA, defined as any skeletal muscle body movement that results in energy expenditure, extends the concept of exercising to a generally more active life style, including also occupational work, transportation and housework (Motl, 2014). Conceptually, a more active life style depends on all kinds of self-chosen activities and also planning and integration of activities in daily life. Especially short but regular activity bouts rather than selected long high intensity exercises define the difference between the broader reference of the phrase active life style in comparison to the word activity. In this definition walking, as a means of transportation, represents an essential part of managing an anticipated decrease in

mobility and an active lifestyle as it is depicted in this study (*Motl et al., 2011*). It is well known that even in less disabled relapsing remitting MS, only 20% of individuals meet the WHO criteria for an active lifestyle (compared to 40% in the general population) and show a rapid further decrease (*Motl, 2014*). Specific information about activity levels in progressive or long-standing MS are lacking but can be estimated to be even lower. However, reduced mobility is a key symptom of long-standing or progressive MS (*Ebers et al., 2008; Orbach et al., 2012; Kinnett-Hopkins et al., 2017*). Moreover, very few studies have addressed exercising effects in progressive or long-standing MS in particular. The few studies found show that enhanced PA through regular exercising over a time frame from a few weeks to 6 months improves cardiorespiratory fitness, muscular strength, endurance, walking ability, cognition, fatigue and health-related quality of life in MS (*Romberg, Virtanen & Ruutainen, 2005; Hebert et al., 2011; McDonnell, Smith & MacKintosh, 2011; Kuspinar, Rodriguez & Mayo, 2012; Paltamaa et al., 2012; Pilutti et al., 2013; Latimer-Cheung et al., 2013; Medina-Perez et al., 2014; Plow et al., 2014; Dalgas, Stenager & Sloth, 2014*). As short-term clinical studies researching both exercise and PA in general have already shown feasibility of keeping patients with MS adherent to a treatment regimen, substantial neuroprotective effects might only be achievable through long-term adherence and behavioral change (*Motl, 2014; Casey, Coote & Byrne, 2019*).

Evidence-based patient information (EBPI) is increasingly recognized as a useful approach to enable shared decision-making and fulfilling patients' requests for autonomy and self-management (*Hofmann et al., 2013*). In parallel with that, internet-based, cognitive-behavioural interventions (*Fischer et al., 2015; Pöttgen et al., 2018*) have also been proven as effective in MS (*Motl et al., 2011; Moss-Morris et al., 2012; Casey, Coote & Byrne, 2019*). However, several aspects about the design of complex interventions such as the theoretical framework, are still a matter of discussion (*Casey, Coote & Byrne, 2019*). In light of these findings, a smartphone-based study can therefore be viewed as the next logical step as the smartphone appears to be the most commonly used device to access to the internet nowadays (*Eurostat Press Office, 2016*). The flexible usability of a smartphone and the ability to continuously update content are particularly advantageous for users when compared to traditional information-delivery strategies such as brochures or conventional pamphlets. This approach furthermore especially matches the change in information strategies within the last decade towards young adults, who make up the greatest group of people with MS (rapid increase between 20 and 35 years resulting in a peak prevalence at 45 years) (*Dilokthornsakul et al., 2016*). In addition, the demand for explanatory multimedia content such as videos and animations can be satisfied (*Swallow et al., 2014*). Another benefit is the resulting low barrier to accessibility for people with MS who have limited mobility or live far away from MS centers or neurological practices.

In terms of content, previous EBPI programs for MS focused in particular on therapeutic decisions, risk management of therapies and early phases of MS (*Kasper, Heesen & Mühlhauser, 2009*), while information programs for people with long-standing or chronic progressive multiple sclerosis (CPMS) are rare (*Heesen et al., 2009, 2010, 2011; Hofmann et al., 2013*). The underlying application focuses specifically on information on chronic progressive MS while embedding this in information on MS in general.

Another aspect embodied in the application is accelerometry, which offers the possibility to enable the quantification and feed-back of real-life mobility (*Stellmann et al., 2015*). Through its ubiquitous deployment in smartphones, accelerometry could serve as a feedback mechanism of an app-based intervention program to capture PA. It furthermore ensures objective measures of participants' activity to validate possible effects of the intervention. Monitoring and enhancing mobility links its well-known loss in pwMS with an essential part of PA that is also commonly addressed in behavioral interventions (*Motl et al., 2011; Kinnett-Hopkins et al., 2017*). Thus, combining EBPI via an internet-based intervention, an easy accessible feed-back mechanism with contemporary information services that is, movies delivered on smartphones might be a feasible approach to enhance PA in progressive or long-standing MS. In the present pilot-randomized controlled trial (RCT), we aimed to investigate the feasibility and ability of a contemporary internet-based EBPI/feedback smartphone application to effectuate PA in people with chronic progressive MS over 3 months.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

We conducted a rater-blinded RCT (NCT03114293) with people with chronic progressive MS 1:1 randomly assigned to the intervention group or a control group. The intervention group received access to a customized mobile app including the EBPI and basic feedback on PA. The control group received a very simple two page leaflet with general information about the health effects of exercising without any EBPI content (see *Supplemental Material*). Allocation to the intervention or control groups was exercised by handing participants an envelope at baseline (40 opaque envelopes had been prepared, 20 with an access code to the app and 20 with a faux code). Participants of both groups had to meet diagnostic criteria for clinically definite MS with a primary or secondary progressive disease course (*Montalban, 2012*), mild to moderate disability defined by an Expanded Disability Status Scale score (EDSS) (*Kurtzke, 1983*) below 6.5 and an age of 18–60 years. Participants were excluded if they had any serious illness other than MS, serious cognitive deficits (known Symbol Digit Modality Test (SDMT)  $<-2.5$  SD or participants who failed to understand the aim or timeline of the study) or serious restriction of upper limb motor skills, which impair the use of a smartphone. All participants received identical smartphones (Samsung-S4 Mini, same production series) with built-in accelerometer and the app, which was only activated in the intervention group. Participants were instructed not to share their accessibility of the application during visits or unprecedeted contact with the study conductors (Participants flow chart—*Fig. 1*).

### Measures and endpoints

At baseline and after 3 months, participants underwent a clinical assessment including expanded disability status scale (EDSS) (*Kurtzke, 1983*), 2 and 6-Min walking tests (2MWT and 6MWT) (*Gijbels, Eijnde & Feys, 2011*), a Timed Tandem Walk (*Stellmann et al., 2014*), Five Times Sit to Stand Test (*Möller et al., 2012*), and the Multiple Sclerosis functional composite (MSFC) (*Ontaneda et al., 2012*) with Timed 25 Foot walk (T25FW), Nine Hole

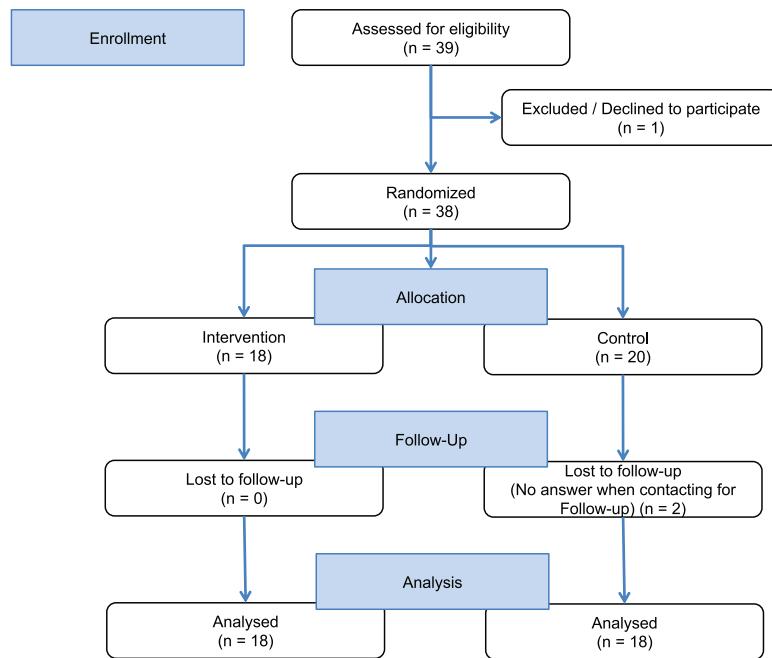


Figure 1 Study flow chart.

Full-size DOI: 10.7717/peerj.9303/fig-1

Peg Test (NHPT) and SDMT. Their weight and waist width were also obtained. Patient reported outcome measures (PROMs) addressed mobility with the motor scale of the “Hamburg Quality of Life Questionnaire Multiple Sclerosis” (HAQUAMS) (Gold *et al.*, 2001) and the MS Walking Scale (MSWS) (Motl *et al.*, 2014). In addition, activities of daily life (Frenchay activity index, FAI) (Schulung *et al.*, 1993) and free time activities (Godin–Leisure Time Exercise Questionnaire, GLTEQ) (Godin & Shephard, 1985) were assessed (all questionnaires as pen and paper version filled out by the participants). Participants received an Actigraph® accelerometer ([actigraphcorp.com](http://actigraphcorp.com)) to measure PA over 7 days, and we extracted mean steps per minute, daily average metabolic equivalent of task (MET) and the proportion of moderate to vigorous PA (MVPA) during the measurement, listed in percentage. At the end of the study, all participants received a questionnaire tailored to check for group differences concerning the ability to interpret medical information based on the Medical Data Interpretation Test (Schwartz, Woloshin & Welch, 2005), to test their knowledge about exercise in MS and to estimate their motivation towards a more active lifestyle (lifestyle with higher-than-necessary amounts of PA). In addition, the participants rated comprehensibility, usability, and other app contents such as pictures and videos on graphical continuous rating scales (1 signifying no comprehensibility respectively usability and 5 signifying the highest

possible comprehensibility respectively usability). For this purpose questions were directly addressing the participants' satisfaction regarding their individual level of overall comprehension, perceived usefulness of the app and its components.

The study was conducted at the MS Day clinic of the university medical center Hamburg—Eppendorf. Recruitment took place between April and December 2016. All assessments were performed under the same conditions and by the same rater (medical students NNN and YZ, trained and supervised by an experienced neurologist JPS) to reduce the variability, especially the known inter-rater variability for the EDSS. Appointments were scheduled after hours to avoid interference with ongoing business and to facilitate participation for full-time employees. Pseudonymized data was stored in an electronic case report form. All participants gave written informed consent prior to study entry and the protocol was approved by the local ethics committee (PVN 5001; Ärztekammer Hamburg, Hamburg, Germany).

The primary endpoint was defined as a higher rate of responders in the intervention group defined by a 20% increase of mean steps per minute or a 20% increase of PA (METs). A sample size of  $n = 36$  yielded a power of 80% to detect an effect size of 0.47. With a lack of clinically meaningful cut-offs for our outcomes of interest, we used the best available cut-off from the T25FW. It can be considered the most widely used walking test in MS and it is consensus to accept 20% as a significant change for this test (*Motl et al., 2017*). Even though we followed a feasibility approach in this study, we included a clinical endpoint as putative strongest read out for feasibility. However, real-life accelerometry is not yet accepted as an endpoint for clinical trials in MS and we included also commonly used clinical outcomes and PROMs. All secondary endpoints were also screened as putative outcomes for a later confirmatory trial and if they are feasible to determine confirmatory sample sizes. These secondary endpoints included improvement of other accelerometer activity measures, as well as the measures introduced above (clinical assessment including MSFC). To evaluate feasibility of the smartphone more specifically, we included the questionnaire about usability, comprehensibility and content rating as additional secondary endpoints. As exploratory outcomes, the effects on the participants' motivation to adhere to a more active lifestyle in comparison to baseline and other subjective developments were calculated.

### EBPI and app development

The production of the EBPI and of the app followed a predefined development plan: (1) Systematic literature search. (2) Preparation of EBPI. (3) Constructing the patient information app (PIA).

#### Systematic literature search

A systematic literature search in PubMed was conducted using the following keywords: "exercise" OR "PA" OR "rehabilitation" AND "progressive MS" OR "CPMS". Eligibility criteria: The research was limited to English-language studies and meta-analyses (published between 2000 and 2014) that evaluated the effects of exercising on the following domains: Muscle strength, fitness, mobility, balance, cognition, depression, fatigue, safety

and health-related quality of life. Studies without a pure exercise intervention, for example, robotic supported gait programs or complex interventions were excluded. Because most RCTs concerning the above mentioned criteria were conducted on people with relapsing-remitting MS, studies with accordingly classified participants were also regarded for general conclusions on the subject. Further, eligibility criteria for inclusion of RCTs in the review were used as follows:

- Participants with relapsing or chronic-progressive MS,  $n > 35$ .
- Treatment (aerobic or resistance training) vs. control (no treatment).
- Intervention period  $>8$  weeks.
- Non-randomized and non-controlled pre-experimental studies, studies with a single session design, abstracts and review articles were excluded.

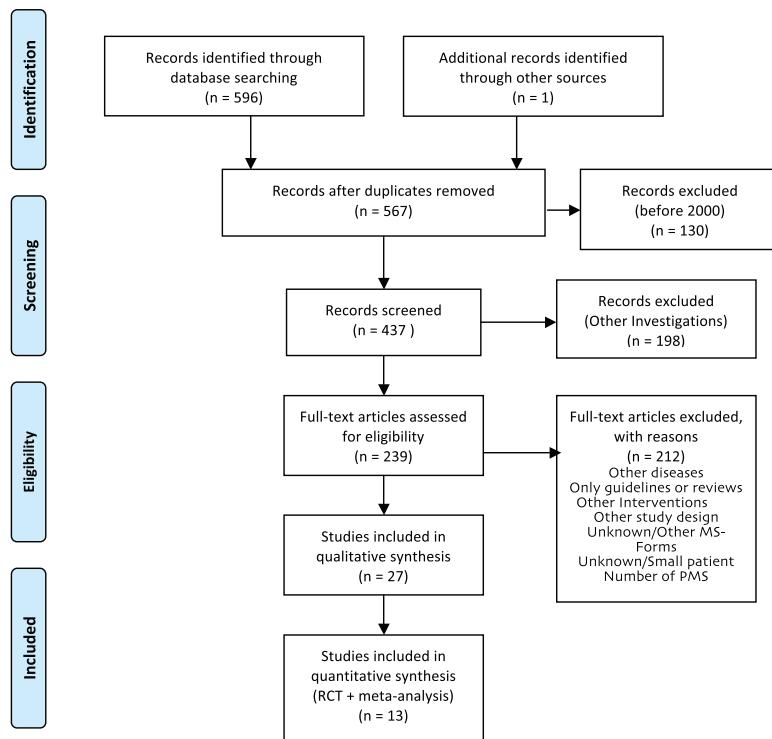
For the production of the EBPI, we aimed to identify the most recent meta-analysis for each domain, if available, and added studies published afterwards. Two researchers (EG, JPS) screened 437 titles and abstracts to identify RCTs and meta-analyses. Out of the resulting 239 full-text articles, six meta-analyses that fulfilled the inclusion criteria were identified and served as the basis for the EBPI. The reference lists of these 6 publications as well as the authors' personal databases were checked for further relevant publications that were not captured by the initial search, because the effect of PA on some symptoms such as balance or quality of life in meta-analyses was only marginally investigated. The search for current relevant RCTs not yet included in the meta-analyses or not covering the above mentioned domains identified seven further RCTs. Finally, a total of 13 studies (meta-analyses and RCTs) were selected for inclusion in the EBPI ([Fig. 2](#)).

#### ***Preparation of EBPI in German language***

The EBPI was written (EG) to describe the evidence concerning the effect of exercising along the following domains: Muscle strength, fitness, mobility, balance, cognition, depression, fatigue, safety and health-related quality of life. Further topics lacking RCT data included effects on MRI and physiology and were reported and clearly labeled as expert opinion. [Table 1](#) summarizes the key information for each domain of the EBPI. Figures, texts and the structure of the EBPI followed EBPI development pathways established in recent years at the institute of neuroimmunology and MS. All content was edited by JPS, CH and AR to guarantee readability ([Heesen et al., 2004, 2009](#); [Kasper et al., 2006](#); [Kasper, Heesen & Mühlhauser, 2009](#); [Köpke et al., 2009](#); [Hofmann et al., 2013](#); [Brand et al., 2014](#)).

#### ***Constructing the mobile app***

A private company was engaged which set up a content management system (CMS) to develop the app. The CMS was then equipped with a total of 50 diagrams and about 25 short film clips. Videos contained short interviews with different medical staff such as neurologists, physiotherapists and MS-patients sharing their experience with exercise. Overall, the CMS was analogously structured as a common wiki with embedded figures and videos with options for adapting font size and luminosity. The final EBPI contained



**Figure 2** PRISMA flow diagram of literature review process for the EBPI.

[Full-size](#) DOI: [10.7717/peerj.9303/fig-2](https://doi.org/10.7717/peerj.9303/fig-2)

385 pages, it provided comprehensive information on various forms of training, their correct implementation, the risk of adverse events and side effects. Due to the similarity to common internet-based information systems, individual training on how to use the EBPI was not implemented.

For activity feedback, we used the not yet validated approach of calculating the smartphone accelerometry data (vector magnitude, VM, that is, the square root of accelerations over all three axes) ([Yang & Hsu, 2010](#)). The app presented a graphically processed statistic with monthly, weekly and daily mean values of VM as a barplot where the x-axis represented the time and the height of the bars represented the average value for the bouts. The PIA-app of our study was created using the Android programming language and matching applets in the most suitable version. Two important aspects were taken into account: Content management usability for timely content updates and protection of user data.

**Table 1** Summary of key information about exercising effects in the EBPI.

Strength and fitness	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 54 studies with 900 participants</li> <li>Strength improves</li> <li>Endurance improves</li> <li>Normal training for patients with MS possible</li> </ul>	<i>Latimer-Cheung et al. (2013)</i>
Mobility	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 25 Studies with 80 participants</li> <li>Improvement through sport</li> <li>Longer walking</li> <li>Faster walking</li> </ul>	<i>Latimer-Cheung et al. (2013)</i>
Cognition	<ul style="list-style-type: none"> <li>Only two studies with 77 participants</li> <li>Improvement of reaction speed</li> <li>No proven effect on learning or memory</li> </ul>	<i>Briken et al. (2014)</i>
Balance	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 6 studies with 230 participants</li> <li>Individual balance training may be more effective than strength or endurance training alone.</li> </ul>	<i>Paltamaa et al. (2012)</i>
Depression	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 12 studies with 476 participants</li> <li>Exercising improves mood</li> <li>Exercising may protect against depression</li> </ul>	<i>Dalgas, Stenager &amp; Sloth (2014)</i>
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 45 studies with 2250 participants</li> <li>Exercising reduces fatigue</li> <li>Clearly no deterioration</li> </ul>	<i>Heine et al. (2015)</i>
Quality of life	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 39 studies with over 2900 participants</li> <li>Improvement of quality of life</li> <li>Superior to sole symptomatic therapies</li> </ul>	<i>Kuspinar, Rodriguez &amp; Mayo (2012)</i>
Yoga	<ul style="list-style-type: none"> <li>A total of 7 studies with over 670 participants</li> <li>Yoga improves depression and fatigue significantly</li> <li>Yoga tends to improve mobility and quality of life</li> </ul>	<i>Cramer et al. (2014)</i>
Safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>No negative impact on relapse rate</li> <li>No increased risk of injuries during endurance sports</li> <li>Questionable minimal increased risk for injuries with pure strength training</li> <li>Uhthoff</li> </ul>	<i>Pilutti et al. (2014)</i>

## Statistics

Statistical analyses were done using “Statistics in R”. Besides descriptive statistics, we compared groups at baseline with Chi Square or Student’s *t* test (Wilcoxon test for the ordinaly scaled EDSS). We computed changes from baseline to follow-up for each outcome. For the primary endpoint an increase of  $\geq 20\%$  for steps or PA (METs) defined responder and groups were compared via Chi Square test. For all other outcome measurements, we used ANCOVA corrected for baseline values to evaluate group differences. Besides per protocol results, we performed intention-to-treat analyses. An alpha level below 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

### Demographics

The intervention group had a shorter disease duration (mean: 13.1 years, controls: 20.1 years,  $p = 0.04$ ) and showed higher activity levels at baseline according to GLTEQ

**Table 2 Demographics.** Data as mean (sd) if not otherwise indicated.

	Intervention N = 18	Control N = 20	p-Value
Sex (female/male) n	9/10	11/9	0.87
Age (years)	49.6 (8.5)	52.5 (7.3)	0.26
Weight (kg)	78.7 (16.3)	72.1 (18.2)	0.25
Waist (cm)	97.1 (13.5)	94.0 (17.5)	0.55
Disease duration since first symptoms (years)	13.1 (5.6)	20.1 (13.0)	0.04*
EDSS median (range)	3.5 (2.5–6.0)	3.5 (3.0–6.0)	0.30

Note:

 $p < 0.05$ .

(mean: 27.3 points, controls: 13.1 points,  $p = 0.03$ ) than controls. Other measures taken at baseline showed no significant difference between study groups (Tables 2 and 3).

### Clinical endpoints and PROMS

The primary endpoint, defined as the responder rate (20% increase in steps or MET) did not differ between the groups: In the intervention group four out of 18 participants, compared to seven out of 18 in the control group ( $p = 0.47$ ) could be classified as responders. Secondary clinical endpoints addressed group differences at follow-up corrected for baseline values. Table 3 summarizes mean values at both time points, mean absolute changes and mean differences at follow-up and the corresponding  $p$ -values. We observed an increase of MVPA in both groups from baseline to follow-up, but no difference between the intervention and the control group (Fig. 3). Other actigraph metrics and all clinical performance tests remained stable in both groups and did not show any group differences. Similarly, we observed no group differences in PROMS addressing perceived mobility, PA and activities of daily living. Here, we report the per protocol results. Intention-to-treat analyses did not differ.

### Knowledge, motivation and app rating

General questions testing the participants' overall ability to understand statistical data and deriving correct conclusions were answered by both groups with a similar success ( $p = 0.94$ ). The knowledge about safety and efficacy of exercising in MS was similar for both groups after three months, but rather poor. The intervention group had 5.9 out of nine possible points and the control group scored an average of 5.4 points ( $p = 0.68$ ). When asked if participants in general felt motivated to start and consecutively maintain a more active lifestyle in the close future, the intervention group showed a tendency towards higher levels of motivation (mean: 4.8) than controls (mean: 3.8, Cohen's  $d = 0.7$ ,  $p = 0.09$ ). The intention to change one's behavior towards a more active lifestyle was equally high in both groups (4.9 vs. 4.8 on a six point Likert scale,  $p = 0.94$ ).

The overall usability of the PIA app was rated in seven questions about understandability and general usefulness on a continuous scale ranging from 1 = "not at all" to 5 = "absolutly" with a mean value of 3.7 points as helpful indeed (Fig. 4). The perceived support of the application in helping towards a more active lifestyle was

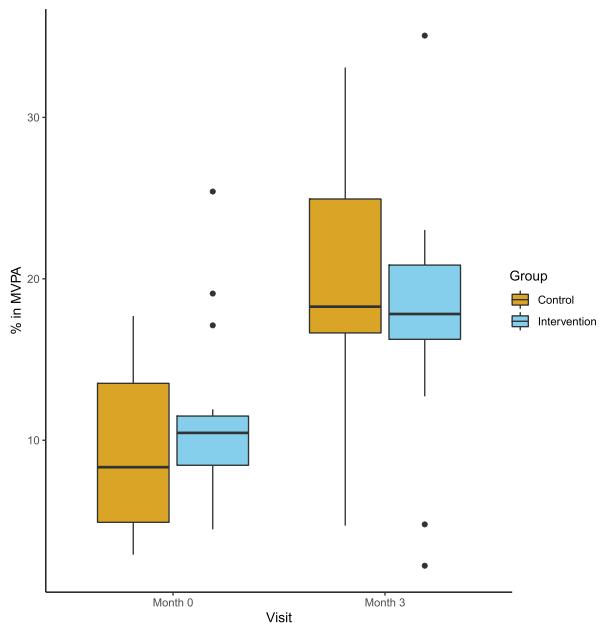
**Table 3 Primary and secondary endpoints at 12 weeks.** Summary for primary and secondary outcomes at baseline and follow-up: Absolute values, absolute difference between visits, difference of means between groups at follow-up and partial eta squared as effect size estimate from ANCOVA. Data as mean (sd) if not otherwise indicated.

		Intervention N = 18			Control N = 20			p-value	
Primary endpoint		4 (22%)			7 (37%)			0.47	
Secondary endpoints change from baseline mean (sd)	Baseline	Follow-up	Change from baseline	Baseline	Follow-up	Change from baseline	Baseline differences p-value	Difference of means (control-intervention) at follow up [95% CI]	Follow-up ANCOVA eta (p-value)
EDSS median (range)	3.5 (2.5–6.0)	3.5 (2.5–6.0)	+0.2 (0.4)	3.5 (3.0–6.0)	4.5 (2.5–6.5)	+0.3 (1.1)	0.30	0.3 [-0.29 to 0.89]	0.04 (0.28)
Clinical tests									
T25FW (s)	6.5 (3.6)	5.3 (1.8)	-0.6 (1.5)	7.3 (3.9)	6.3 (2.1)	0.0 (1.6)	0.51	0.79 [-0.15 to 1.73]	0.09 (0.10)
TTW (s)	13.5 (5.8)	12.5 (5.2)	-0.1 (3.1)	13.8 (3.5)	13.5 (4.0)	+0.1 (4.7)	0.87	0.41 [-2.47 to 3.29]	<0.01 (0.77)
2MWT (m)	154 (45)	159 (38)	-14 (20)	139 (34)	143 (31)	+14 (20)	0.27	-3.59 [-19.77 to 12.58]	0.01 (0.64)
6MWT (m)	447 (134)	465 (109)	-8 (55)	393 (120)	430 (92)	+14 (43)	0.22	13.79 [-24.48 to 52.06]	0.02 (0.45)
9HPT dominant (s)	22.9 (4.7)	22.1 (4.0)	-0.6 (2.5)	25.1 (5.9)	25.2 (5.7)	-0.4 (3.5)	0.22	0.77 [-1.12 to 2.67]	0.02 (0.40)
9HPT non dominant (s)	23.1 (3.3)	22.0 (2.7)	-0.9 (1.7)	25.3 (5.0)	25.5 (6.9)	+0.1 (4.6)	0.12	0.98 [-1.44 to 3.39]	0.02 (0.40)
FTSTST (s)	13.6 (6.4)	13.0 (6.2)	-0.6 (1.9)	14.2 (4.6)	12.3 (4.0)	-0.8 (2.9)	0.76	-0.23 [-2.01 to 1.56]	<0.01 (0.80)
SDMT	51.4 (10.9)	48.2 (10.3)	-2.7 (8.8)	44.3 (13.0)	45.0 (9.8)	-0.3 (8.7)	0.07	0.16 [-5.17 to 5.48]	<0.01 (0.95)
7-day accelerometry									
Steps per minute	7.3 (2.8)	6.7 (2.7)	-3.6 (3.6)	5.8 (2.3)	7.0 (2.4)	+0.9 (2.3)	0.12	0.53 [-1.29 to 2.35]	0.01 (0.54)
Mets per day	1.4 (0.2)	1.4 (0.2)	-0.04 (0.26)	1.3 (0.2)	1.4 (0.2)	+0.05 (0.13)	0.17	0.03 [-0.09 to 0.16]	0.01 (0.56)
% MVPA	11.0 (5.2)	17.6 (7.1)	+6.5 (7.3)	9.3 (5.0)	19.9 (7.3)	+7.2 (9.0)	0.34	2.9 [-1.92 to 7.75]	0.05 (0.22)
PROMS									
GLTEQ	27.3 (16.9)	25.4 (20.1)	-2.3 (11.0)	13.1 (18.4)	19.7 (13.7)	+4.4 (15.3)	0.03*	3.04 [-6.81 to 12.90]	0.02 (0.51)
MSWS	30.6 (10.9)	31.9 (12.4)	+1.8 (6.6)	36.6 (13.3)	38.2 (11.0)	-0.3 (8.3)	0.16	0.09 [-0.42 to 0.60]	<0.01 (0.82)
FAI	39.1 (9.0)	(36.1) 12.4	-2.9 (6.9)	36.3 (6.8)	34.5 (7.2)	-1.1 (6.3)	0.33	-0.58 [-6.17 to 5.00]	0.02 (0.50)
HAQUAMS motor scale	2.4 (0.7)	2.5 (1.0)	+0.2 (0.7)	2.7 (0.7)	2.9 (0.7)	+0.1 (0.7)	0.15	1.73 [-3.56 to 7.01]	0.01 (0.71)

Note:

\* p < 0.05.

estimated at four out of six points. Reported technical issues when using the app were such as a short battery life, occasional auto shut off of the app or phone and the feedback monitor failing to refresh according to a participants actual acitivity level. When given the opportunity to express their requirements for a good mobility feedback monitor with EBPI, participants requested more hyperlinks to relevant websites, more pictures and videos and more texts. Moreover, several participants demanded a more interactive format. In a feedback box, participants mentioned that the PIA app helped them in making lifestyle changes and the app supported their way of living.



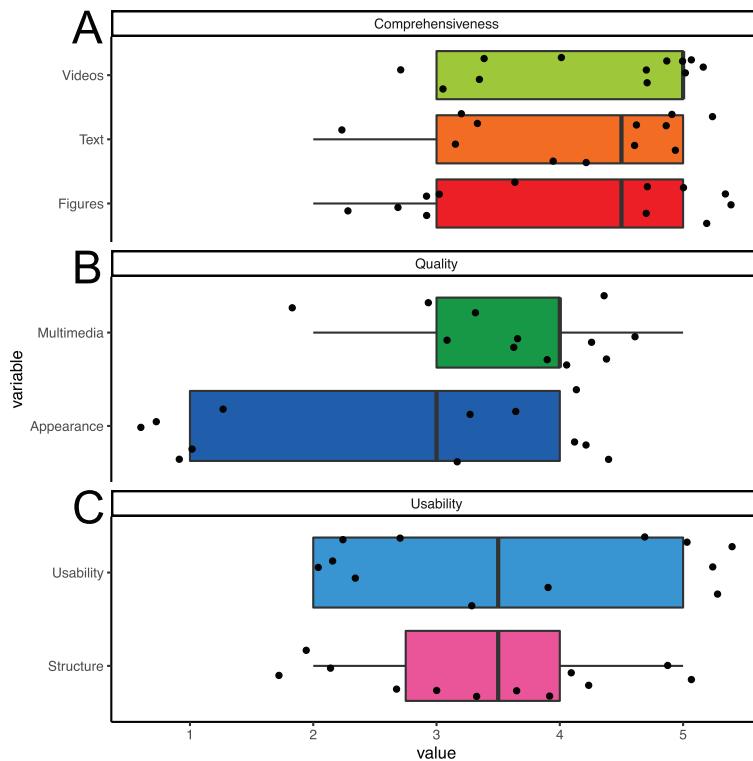
**Figure 3** Percentage of moderate or vigorous physical activity at baseline and follow-up. Boxplot (median and Quartals) with whiskers representing the 95% CI of the median  
[Full-size](#) DOI: 10.7717/peerj.9303/fig-3

## DISCUSSION

This study investigated the feasibility of a smartphone based multimedia approach to enhance PA in people with chronic progressive MS. Overall, participants appreciated the approach and found the app both easy to use and helpful towards a more active lifestyle. However, after three months the PA assessed with accelerometry did not differ between the app users and the control group in this small study. However, app users tended to be more motivated. Interestingly, we observed an increase in MVPA in participants from both groups.

### High acceptance of smartphone app for pwMS

In MS, the need for up-to-date information is high and an increasing number of people with MS already use electronic communication methods to access health related information, connect with fellow patients and their health care providers ([Haase et al., 2012](#)). Here, we designed a contemporary app-based EPBI including multimedia content such as expert videos and testimonials. The acceptance of our app is in line with previous research, indicating a high approval of internet-based solutions in MS—especially if the users report previous experience with electronic resources ([Apolinário-Hagen et al., 2018](#)).



**Figure 4** App rating. Boxplot (median and Quartils) with whiskers representing the 95% CI of the median. Single values jittered. Users rated (A) comprehensiveness, (B) quality and (C) usability with higher scores representing better ratings. [Full-size](#) DOI: [10.7717/peerj.9303/fig-4](https://doi.org/10.7717/peerj.9303/fig-4)

However, the intervention failed to indicate a tendency of physical activity enhancement in people with progressive MS in comparison to a simple two-page leaflet. Also, the knowledge about exercising effects in MS was identical in both groups.

#### Interaction as a key feature of app based interventions

One of the most commonly reported short-comings concerning our app was the lack of interactive features. The very simple and not validated activity feedback provided in the app cannot be rated as a tailored feed-back mechanism. This view of the participants is supported by several studies, indicating that efficacy of inducing behavioral change is greatest in multimodal approaches as opposed to standalone app interventions. For higher success rates they would have to include cognitive behavioral therapy or change strategies which were missing in our small study ([Scheppe et al., 2016](#); [Casey, Coote & Byrne, 2019](#)). Previous research addressing PA in MS showed an increased impact of

behavioral change interventions if combined with an internet based approach ([Motl et al., 2011](#)). Others indicated that empowerment and knowledge might be independent of interactive features in eHealth applications ([Camerini & Schulz, 2012](#)). However, future editions of our app should include a guided behavioral intervention ([Casey, Coote & Byrne, 2019](#)).

#### **Inclusion of digital natives beneficial for future studies**

Due to our focus on progressive MS thus targeting older individuals (due to the peak prevalence of PPMS/SPMS at the age of 40 years), most participants originate from non digitally native generations and thus might have less experience and/ or interest in using their smartphone regularly than younger MS groups. It is known that previous experience with electronic communication increases the acceptance for eHealth and internet-based approaches ([Apolinário-Hagen et al., 2018](#)). Thus, future studies might expect larger effect sizes, as they will naturally comprise higher numbers of “digital natives” and therefore greater general susceptibility for mobile applications.

#### **Increased PA is independent from allocated cohort**

Interestingly, the amount of moderate to vigorous PA increased significantly in both groups based on the accelerometer, while this change was not reflected in the PROMS. This discrepancy might be explained by the previously shown tendency towards overestimation of PA in self-reporting settings compared to objective measures ([Duncan et al., 2001](#); [Troiano et al., 2008](#)). As the reliability of the accelerometer has been researched and proven ([Aadland & Ylvisåker, 2015](#)) we interpret the accelerometric findings as more reliable than PROMS findings in the context of our study. An underlying overestimation might also have been the cause for above mentioned large differences at baseline. This might also explain the consecutive decrease of GLT reported activity in the intervention group. Participants of this group might have been more realistic at follow-up. Moreover, simple changes in real-life behavior such as using stairs instead of elevators are not detected by GLT, but are considered to be important for an active life style. In conclusion some PA increases were detected by the accelerometer but could not have been detected by the GLT. Overall our findings indicate that short interventions like those of our study might have an effect towards a more active lifestyle. Even only briefly mentioning positive effects of exercising in MS in the routine counseling of people with MS might have a reasonable effect.

#### **Limitations**

Besides the lack of interactive features and a structured behavioral intervention, other aspects of our study limited the chance to detect group differences. First, by chance the randomization led to significant differences in the composition of the two groups, such as the control group had a longer disease duration and a lower self-reported activity level. Secondly, the small sample size of this pilot study was only capable of detecting large effects. When responding to the question concerning the magnitude of motivation to begin a new PA, stick to their new PA and still being active several months after the study, the

intervention group reached a higher cumulative score than the control group representing a moderate to large effect size of Cohen's  $d = 0.7$ , but without reaching statistical significance. However, we did not measure the motivation at baseline and we cannot estimate the true effect on motivation. In addition, the short follow-up time might also explain the missing effects on clinical performance tests such as walking speed. Even under supervised exercising, a time frame of three months might be too short to improve clinical performance test in less disabled MS participants ([Baquet et al., 2018](#)). Lastly, the EBPI was constructed based on the available literature about exercising in MS. Most of these studies included only relapsing-remitting MS and our EBPI might have missed specific needs and concerns of the older and more disabled progressive MS populations. However, even performance estimates for semi-professionals are often extrapolated from young adults and do not take age and sex differences into account sufficiently ([Huebner, Meltzer & Perperoglou, 2019](#)). As long as there are no specific studies available, the communication of the available knowledge seems acceptable.

### Conclusions and recommendations for future studies

Overall, this small pilot study proved the feasibility of our approach and supports the current strategy to establish electronic behavioral interventions in MS. Our study provides some useful findings for future confirmatory trial ([Kaur et al., 2017](#)). Even in this already moderately impaired cohort, we observed a high acceptance of smartphones as a platform for delivering such an intervention and for monitoring the disease. Moreover, our study indicates the special usefulness of smartphones as they might integrate direct feedback on PA and allow interaction with the user during the whole day. For future studies larger cohorts along with a longer duration ( $\geq 6$  months) might be beneficial towards reaching a significant increase of the everyday PA in people with MS. Conceptually, this endpoint seems to be the most valuable as clinical performance and disability outcomes lack ecological validity and are probably not predictive for real-life changes. However, based on this study, we cannot define a best endpoint or provide a reliable sample size estimate for a confirmatory trial. At last, the fast recruitment in a single center indicates that recruitment for a larger trial will be feasible in a multicenter setting within a reasonable time frame. Randomization should be adjusted for baseline PA reducing the risk for baseline disbalances as observed in our cohort after randomization.

## CONCLUSIONS

Just providing information in a multimedia smartphone app did not enhance physical activity more than a simple leaflet in progressive MS. However, the group of app users tended to have a higher motivation towards leading a more active lifestyle. Overall, the concept of a smartphone app to support an active lifestyle in MS is highly appreciated by participants.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Liljana Gutman for her support.

## ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

### Funding

The study was supported by a grant from Biogen. There was no additional external funding received for this study. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

### Grant Disclosures

The following grant information was disclosed by the authors:  
Biogen.

### Competing Interests

Jan-Patrick Stellmann received research grants and speaker honoraries from Biogen, Genzyme and Alexion. Christoph Heesen received research grants and speaker honoraries from Biogen, Genzyme, Novartis and Merck. The other authors have no competing interests.

### Author Contributions

- Navina N. Nasseri conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Eghbal Ghezelbash conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Yuyang Zhai conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Stefan Patra conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Karin Riemann-Lorenz conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Christoph Heesen conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Anne C. Rahn conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Jan-Patrick Stellmann conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

### Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The protocol was approved by the local ethics committee (Ärztekammer Hamburg, PVN 5001).

**Clinical Trial Ethics**

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The protocol was approved by the local ethics committee (Ärztekammer Hamburg).

**Clinical Trial Registration**

The following information was supplied regarding Clinical Trial registration:  
NCT03114293

**Data Availability**

The following information was supplied regarding data availability:  
The visit data are available in the [Supplemental Files](#).

**Supplemental Information**

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.9303#supplemental-information>.

**REFERENCES**

- Aadland E, Ylvisåker E. 2015. Reliability of the actigraph GT3X+ accelerometer in adults under free-living conditions. *PLOS ONE* **10**(8):e0134606 DOI [10.1371/journal.pone.0134606](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134606).
- Aarli JA, Abramsky O, Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. 2014. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* **83**(11):1022–1024 DOI [10.1212/WNL.0000000000000768](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768).
- Apolinário-Hagen J, Menzel M, Hennemann S, Salewski C. 2018. Acceptance of mobile health apps for disease management among people with multiple sclerosis: web-based survey study. *JMIR Formative Research* **2**(2):e11977 DOI [10.2196/11977](https://doi.org/10.2196/11977).
- Baquet L, Hasselmann H, Patra S, Stellmann J-P, Vettorazzi E, Engel AK, Rosenkranz SC, Poettgen J, Gold SM, Schulz K-H, Heesen C. 2018. Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *PeerJ* **6**(6):e6037 DOI [10.7717/peerj.6037](https://doi.org/10.7717/peerj.6037).
- Brand J, Köpke S, Kasper J, Rahn A, Backhus I, Poettgen J, Stellmann J-P, Siemonsen S, Heesen C. 2014. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis—patients' experiences, information interests and responses to an education programme. *PLOS ONE* **9**(11):e113252 DOI [10.1371/journal.pone.0113252](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113252).
- Briken S, Gold S, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, Ketels G, Schulz K, Heesen C. 2014. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Multiple Sclerosis Journal* **20**:382–390 DOI [10.1177/1352458513507358](https://doi.org/10.1177/1352458513507358).
- Camerini L, Schulz PJ. 2012. Effects of functional interactivity on patients' knowledge, empowerment, and health outcomes: An experimental model-driven evaluation of a web-based intervention. *Journal of Medical Internet Research* **14**(4):e105 DOI [10.2196/jmir.1953](https://doi.org/10.2196/jmir.1953).
- Casey B, Coote S, Byrne M. 2019. Activity matters: a web-based resource to enable people with multiple sclerosis to become more active. *Translational Behavioral Medicine* **9**(1):120–128 DOI [10.1093/tbm/biy028](https://doi.org/10.1093/tbm/biy028).
- Cramer H, Lauche R, Azizi H, Dobos G, Langhorst J. 2014. Yoga for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* **9**(11):e112414 DOI [10.1371/journal.pone.0112414](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112414).

- Dalgas U, Stenager E, Sloth M. 2014. The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 22(3):443–e34 DOI [10.1111/ene.12576](https://doi.org/10.1111/ene.12576).
- Dendrou CA, Fugger L, Fries MA. 2015. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 15(9):545–558 DOI [10.1038/nri3871](https://doi.org/10.1038/nri3871).
- Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. 2016. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology* 86(11):1014–1021 DOI [10.1212/WNL.0000000000002469](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002469).
- Duncan GE, Sydeman SJ, Perri MG, Limacher MC, Martin AD. 2001. Can sedentary adults accurately recall the intensity of their physical activity? *Preventive Medicine* 33(1):18–26 DOI [10.1006/pmed.2001.0847](https://doi.org/10.1006/pmed.2001.0847).
- Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH. 2008. Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 71(9):624–631 DOI [10.1212/01.wnl.0000313034.46883.16](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313034.46883.16).
- Eurostat Press Office.** 2016. *Almost 8 out of 10 internet users in the EU surfed via a mobile or smart phone in 2016...Different patterns across Member States in managing personal information.* Luxembourg: European Commission, Eurostat.
- Fischer A, Schröder J, Vettorazzi E, Wolf OT, Pöttgen J, Lau S, Heesen C, Moritz S, Gold SM. 2015. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2(3):217–223 DOI [10.1016/S2215-0366\(14\)00049-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00049-2).
- Gijbels D, Eijnde BO, Feys P. 2011. Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17(10):1269–1272 DOI [10.1177/1352458511408475](https://doi.org/10.1177/1352458511408475).
- Godin G, Shephard RJ. 1985. A simple method to assess exercise behavior in the community. *Canadian Journal of Applied Sport Sciences: Journal Canadien des Sciences Appliquées au Sport* 10:141–146.
- Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J, Buhmann C, Schulz KH. 2001. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the hamburg quality of life questionnaire in multiple sclerosis (HAQUAMS). *Multiple Sclerosis Journal* 7(2):119–130 DOI [10.1177/135245850100700208](https://doi.org/10.1177/135245850100700208).
- Haase R, Schultheiss T, Kempcke R, Thomas K, Ziemssen T. 2012. Use and acceptance of electronic communication by patients with multiple sclerosis: a multicenter questionnaire study. *Journal of Medical Internet Research* 14(5):e135 DOI [10.2196/jmir.2133](https://doi.org/10.2196/jmir.2133).
- Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M. 2011. Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. *Physical Therapy* 91(8):1166–1183 DOI [10.2222/ptj.20100399](https://doi.org/10.2222/ptj.20100399).
- Heesen C, Kasper J, Segal J, Köpke S, Mühlhauser I. 2004. Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 10(6):643–650 DOI [10.1191/1352458504ms1112oa](https://doi.org/10.1191/1352458504ms1112oa).
- Heesen C, Kleiter I, Nguyen F, Schäffler N, Kasper J, Köpke S, Gaissmaier W. 2010. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. *Multiple Sclerosis Journal* 16(12):1507–1512 DOI [10.1177/1352458510379819](https://doi.org/10.1177/1352458510379819).
- Heesen C, Schäffler N, Kasper J, Mühlhauser I, Köpke S. 2009. Suspected multiple sclerosis—what to do? Evaluation of a patient information leaflet. *Multiple Sclerosis Journal* 15(9):1103–1112 DOI [10.1177/1352458509106508](https://doi.org/10.1177/1352458509106508).

- Heesen C, Solari A, Giordano A, Kasper J, Köpke S. 2011. Decisions on multiple sclerosis immunotherapy: new treatment complexities urge patient engagement. *Journal of the Neurological Sciences* 306(1–2):192–197 DOI [10.1016/j.jns.2010.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.012).
- Heine M, Rietberg Marc B, van Wegen Erwin EH, Port Ingrid van D, Kwakkel G. 2015. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9:CD009956 DOI [10.1002/14651858.CD009956](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009956).
- Hofmann A, Stellmann JP, Kasper J, Ufer F, Elias WG, Pauly I, Repentin J, Rosenkranz T, Weber T, Köpke S, Heesen C, on behalf of the MS Network Hamburg. 2013. Long-term treatment risks in multiple sclerosis: risk knowledge and risk perception in a large cohort of mitoxantrone-treated patients. *Multiple Sclerosis Journal* 19(7):920–925 DOI [10.1177/1352458512461967](https://doi.org/10.1177/1352458512461967).
- Huebner M, Meltzer DE, Perperoglou A. 2019. Age-associated performance decline and sex differences in olympic weightlifting. *Medicine & Science in Sports and Exercise* 51(11):2302–2308 DOI [10.1249/MSS.0000000000002037](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002037).
- Hötting K, Röder B. 2013. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37(9):2243–2257 DOI [10.1016/j.neubiorev.2013.04.005](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005).
- Kasper J, Heesen C, Mühlhauser I. 2009. Evidence-based patient information: the example of immunotherapy for patients with multiple sclerosis. *Bundesgesundheitsblatt—Gesundheitsforschung—Gesundheitsschutz* 52(1):77–85 DOI [10.1007/s00103-009-0751-6](https://doi.org/10.1007/s00103-009-0751-6).
- Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, Heesen C. 2006. Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis—a phase one study on comprehension and emotional responses. *Patient Education and Counseling* 62(1):56–63 DOI [10.1016/j.pec.2005.06.002](https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.06.002).
- Kaur N, Figueiredo S, Bouchard V, Morello C, Mayo N. 2017. Where have all the pilot studies gone? A follow-up on 30 years of pilot studies in Clinical Rehabilitation. *Clinical Rehabilitation* 31(9):1238–1248 DOI [10.1177/0269215517692129](https://doi.org/10.1177/0269215517692129).
- Kinnett-Hopkins D, Adamson B, Rougeau K, Motl RW. 2017. People with MS are less physically active than healthy controls but as active as those with other chronic diseases: an updated meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 13:38–43 DOI [10.1016/j.msard.2017.01.016](https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.016).
- Kurtzke JF. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444–1452 DOI [10.1212/wnl.33.11.1444](https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444).
- Kuspinar A, Rodriguez AM, Mayo NE. 2012. The effects of clinical interventions on health-related quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(12):1686–1704 DOI [10.1177/1352458512445201](https://doi.org/10.1177/1352458512445201).
- Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, Nübling M, Heesen C. 2009. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal* 15(1):96–104 DOI [10.1177/1352458508095921](https://doi.org/10.1177/1352458508095921).
- Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbon KA, Motl RW. 2013. 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. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 94(9):1800–1828.e3 DOI [10.1016/j.apmr.2013.04.020](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.020).
- McDonnell MN, Smith AE, MacKintosh SF. 2011. Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: a systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 92(7):1044–1052 DOI [10.1016/j.apmr.2011.01.021](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.01.021).
- Medina-Perez C, De Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, De Paz-Fernandez JA. 2014. Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and

- muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation* **34**(3):523–530  
DOI [10.3233/NRE-141062](https://doi.org/10.3233/NRE-141062).
- Montalban X.** 2012. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Journal of Neurology* **259**:S8 DOI [10.1002/ana.206703](https://doi.org/10.1002/ana.206703).
- Moss-Morris R, McCrone P, Yardley L, Van Kessel K, Wills G, Dennison L.** 2012. A pilot randomised controlled trial of an internet-based cognitive behavioural therapy self-management programme (MS Invigor8) for multiple sclerosis fatigue. *Behaviour Research and Therapy* **50**(6):415–421 DOI [10.1016/j.brat.2012.03.001](https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.03.001).
- Motl RW.** 2014. Lifestyle physical activity in persons with multiple sclerosis: the new kid on the MS block. *Multiple Sclerosis Journal* **20**(8):1025–1029 DOI [10.1177/1352458514525873](https://doi.org/10.1177/1352458514525873).
- Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, Larocca N, Hudson LD, Rudick R, Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium.** 2017. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* **23**(5):704–710 DOI [10.1177/1352458517690823](https://doi.org/10.1177/1352458517690823).
- Motl RW, Dlugonski D, Wójcicki TR, McAuley E, Mohr DC.** 2011. Internet intervention for increasing physical activity in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* **17**(1):116–128 DOI [10.1177/1352458510383148](https://doi.org/10.1177/1352458510383148).
- Motl RW, Learmonth YC, Pilutti LA, Dlugonski D, Klaren R.** 2014. Validity of minimal clinically important difference values for the multiple sclerosis walking scale-12? *European Neurology* **71**(3–4):196–202 DOI [10.1159/000356116](https://doi.org/10.1159/000356116).
- Møller AB, Bibby BM, Skjærbaek AG, Jensen E, Sorensen H, Stenager E, Dalgas U.** 2012. Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* **34**(26):2251–2258 DOI [10.3109/09638288.2012.683479](https://doi.org/10.3109/09638288.2012.683479).
- Ontaneda D, LaRocca N, Coetze T, Rudick RA.** 2012. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the national multiple sclerosis society (NMSS) task force on clinical disability measures. *Multiple Sclerosis Journal* **18**(8):1074–1080 DOI [10.1177/1352458512451512](https://doi.org/10.1177/1352458512451512).
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA.** 2017. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet* **389**(10076):1357–1366 DOI [10.1016/S0140-6736\(16\)31320-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31320-4).
- Orbach R, Zhao Z, Wang Y-C, O'Neill G, Cadavid D.** 2012. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLOS ONE* **7**(10):e45409 DOI [10.1371/journal.pone.0045409](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045409).
- Paltamaa J, Sjögren T, Peurula SH, Heinonen A.** 2012. Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Rehabilitation Medicine* **44**(10):811–823 DOI [10.2340/16501977-1047](https://doi.org/10.2340/16501977-1047).
- Pilutti LA, Greenlee TA, Motl RW, Nickrent MS, Petruzzello SJ.** 2013. Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* **75**(6):575–580 DOI [10.1097/PSY.0b013e31829b4525](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31829b4525).
- Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE.** 2014. The safety of exercise training in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences* **343**(1–2):3–7 DOI [10.1016/j.jns.2014.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.016).
- Plow M, Bethoux F, McDaniel C, McGlynn M, Marcus B.** 2014. Randomized controlled pilot study of customized pamphlets to promote physical activity and symptom self-management in women with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* **28**(2):139–148 DOI [10.1177/0269215513494229](https://doi.org/10.1177/0269215513494229).

- Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg J-M, Feddersen L, Lau S, Köpke S, Meyer Börn, Friede T, Penner I-K, Heesen C, Gold SM. 2018. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 89(9):970–976 DOI 10.1136/jnnp-2017-317463.
- Reynolds ER, Ashbaugh AD, Hockenberry BJ, McGrew CA. 2018. Multiple sclerosis and exercise: a literature review. *Current Sports Medicine Reports* 17(1):31–35 DOI 10.1249/JSR.0000000000000446.
- Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen R. 2005. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 252(7):839–845 DOI 10.1007/s00415-005-0759-2.
- Schoeppe S, Alley S, Van Lippevelde W, Bray NA, Williams SL, Duncan MJ, Vandelanotte C. 2016. Efficacy of interventions that use apps to improve diet, physical activity and sedentary behaviour: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 13(1):345 DOI 10.1186/s12966-016-0454-y.
- Schuling J, De Haan R, Limburg M, Groenier KH. 1993. The Frenchay activities index: assessment of functional status in stroke patients. *Stroke* 24(8):1173–1177 DOI 10.1161/01.STR.24.8.1173.
- Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. 2005. Can patients interpret health information? An assessment of the medical data interpretation test. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making* 25(3):290–300 DOI 10.1177/0272989X05276860.
- Stellmann JP, Neuhaus A, Götze N, Briken S, Lederer C, Schimpl M, Heesen C, Daumer M. 2015. Ecological validity of walking capacity tests in multiple sclerosis. *PLOS ONE* 10(4):e0123822 DOI 10.1371/journal.pone.0123822.
- Stellmann JP, Vettorazzi E, Poettgen J, Heesen C. 2014. A 3 meter timed tandem walk is an early marker of motor and cerebellar impairment in fully ambulatory MS patients. *Journal of the Neurological Sciences* 346(1-2):99–106 DOI 10.1016/j.jns.2014.08.001.
- Swallow VM, Hall AG, Carolan I, Santacroce S, Webb NJA, Smith T, Hanif N. 2014. Designing a web-application to support home-based care of childhood CKD stages 3–5: qualitative study of family and professional preferences. *BMC nephrology* 15(1):34 DOI 10.1186/1471-2369-15-34.
- Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, Kobro-Flatmoen A, Storm-Mathisen J, Bergersen LH, Wrann CD, Selbæk G, Kivipelto M, Moreira JBN, Wisloff U. 2019. Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated? *Progress in Cardiovascular Diseases* 62(2):94–101 DOI 10.1016/j.pcad.2019.02.003.
- Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Masse LC, Tilert T, McDowell M. 2008. Physical activity in the United States measured by accelerometer: comment. *Medicine & Science in Sports and Exercise* 40(1):181–188 DOI 10.1249/mss.0b013e31815a51b3.
- Yang CC, Hsu YL. 2010. A review of accelerometry-based wearable motion detectors for physical activity monitoring. *Sensors* 10(8):7772–7788 DOI 10.3390/s100807772.

## Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündlich-neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems mit heterogenem Bild. Unterschieden werden die schubförmig-remittierenden von den primär oder sekundär chronisch-progredienten Verlaufsformen. Die chronisch-progredienten Formen unterscheiden sich von solchen mit schubförmigem Verlauf durch das Patientenalter zu Beginn der Erkrankung je nach Quelle sind sie ca. 10-15 Jahre älter. Für die schubförmige MS sind verschiedene Immuntherapien mit Effekt auf das Schubrisiko verfügbar. Die Diagnose einer chronisch-progredienten MS stellt Betroffene hinsichtlich Behandlungsoptionen dagegen vor eine große Herausforderung: Medikamentöse Ansätze gibt es aktuell nur wenige, wovon wiederum nur ein Teil das verlangsamte Voranschreiten der Krankheit als Ziel hat. Die Medikamente mit dieser Zielsetzung sind erst seit kurzem für die Behandlung von progredienter MS zugelassen. Der Effekt auf eine Behinderungsprogression ist dabei als eher gering zu werten (Walker et al., 2019; Solari, Uitdehaag, et al., 2002).

Grundsätzlich beruht eine gesteigerte Progression der MS auf gesteigerter Neurodegeneration, und zwar mehr als auf Inflammation (Elliot, Belachew, et al., 2019). Ein hoher Grad neurologischer Defizite geht mit ausgeprägter Neurodegeneration einher (Schirmer et al. 2011; Tallantyre et al. 2010; Trapp et al. 1998). Unterschiedlich sind die beiden Pathomechanismen in der Frage ob und falls ja, wie die Symptome sich möglicherweise anschließend zurückbilden (Friese, Schattling, Fugger, 2014).

Allerdings ist seit wenigen Jahren bekannt, dass regelmäßige körperliche Aktivität positive Auswirkungen auf entzündliche Prozesse in chronischen Erkrankungen haben kann (Motl et al., 2017). Im Tiermodell finden sich auch Hinweise auf einen neuroprotektiven Effekt (Pryor et al., 2015). Daher könnte gesteigerte körperliche Aktivität über zwei zentrale Mechanismen der MS einen positiven Effekt haben. Zudem steigt die Anzahl der Studien, die spezifische Symptome / Symptomgruppen der MS als Endpunkt setzt und ebenfalls positive Schlüsse oder Hinweise zieht. Für positive Effekte von gesteigerter Aktivität auf Neuroplastizität (funktionell und strukturell) zeigen sogar erste Metastudien Hinweise (Prosperini, Piatella, et al., 2015). Bislang gibt es hierbei aber nur wenige Studien, welche diesen Effekt speziell anhand chronisch-progredienter MS untersuchen. Insgesamt reichen die bislang gewonnenen Erkenntnisse aber für einen Paradigmenwechsel. Das langjährige Dogma der MS-Therapie sich als erkrankte Person möglichst wenig zu bewegen, wurde durch die Empfehlung zu regelmäßiger körperlicher Aktivität ersetzt. Ziel ist mittlerweile, durch mehr gesteigerte körperliche Aktivität ein Voranschreiten der Krankheit zu verhindern. Das ist besonders für die chronisch-progredienten MS Formen wichtig, weil hier wie eingangs erwähnt nur wenige medikamentöse Therapiealternativen bestehen. Eine nicht-medikamentöse Therapie könnte, wie oben angedeutet, körperliche Aktivität im weitesten Sinne sein. Um körperliche

Aktivität unter MS Betroffenen zu steigern ist Motivation mittels einer App auf dem Smartphone denkbar - wie zum Beispiel die PIA:

PIA steht dabei für "Patienten Informations App". Sie ist ein Programm, das evidenzbasierte Patienteninformation (EBPI) beinhaltet. Außerdem gibt sie dem Nutzenden eine Rückmeldung über das Ausmaß der eigenen körperlichen Aktivität. Beide Mechanismen, die EBPI und die Rückmeldung, können sich motivationssteigernd auf das Aktivitätsniveau auswirken. Die These, ob eine Intervention per Smartphone zur Steigerung der körperlichen Aktivität führt, kann am besten in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht werden. Primäres Studienziel bleibt hierbei die Machbarkeit dieser Intervention.

## Material und Methoden

### Studiendesign

Diese randomisierte kontrollierte Studie mit Verblindung der Datenerhebenden wurde an 38 diagnostizierten MS PatientInnen mit primär oder sekundär progredienter MS durchgeführt. Einschlusskriterien waren ein Alter von 18-60 Jahren, ein EDSS von <=6,5 und die durch einen Neurologen erfolgte Diagnose einer PPMS oder SPMS. Ein EDSS Ergebnis bis 6,5 umfasst körperliche Beeinträchtigungen, die noch eigenständiges Gehen zulassen. Studienteilnehmer wurden anschließend randomisiert einem Arm der Studie zugewiesen: Nach der Einschlussuntersuchung erhielten ProbandInnen einen zufällig ausgewählten Briefumschlag (im Vorwege waren 40 Stück mit jeweils 20 korrekten Codes und 20 inkorrekten Codes zum Freischalten der App gefüllt und verschlossen worden). Ein Blatt mit Informationen zu Sport und den Auswirkungen auf Multiple Sklerose bzw. die Gesundheit wurde allen Teilnehmenden ausgeteilt (vgl. Information leaflet for the control group - <https://doi.org/10.7717/peerj.9303/supp-4>). Hiernach erfolgte die Herausgabe baugleicher Smartphones (Samsung Galaxy S4 mini) und die Anweisung während der Studie zu keinem Zeitpunkt Hinweise auf die Funktionsfähigkeit der PIA-App, also der Zugehörigkeit zu Interventions- oder Kontrollgruppe, an die Doktoranden zu geben. ProbandInnen erhielten des Weiteren eine Fragebogenbatterie mit der Bitte, diese nach 7 Tagen postalisch an das INIMS zu senden. Die Aktivität der Teilnehmer wurde mit dem wissenschaftlich etablierten Actigraph gemessen (Aadland, Ylvisåker, 2015; Welk, 2002). Nach drei Monaten fand eine Follow-up Untersuchung statt.

### Rekrutierung

Die Rekrutierung von Probanden wurde auf zwei Arten vorgenommen. Erstens wurden Patienten der MS-Tagesklinik am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf während ihres Aufenthaltes im Wartezimmer angesprochen. Sie erhielten, falls nicht während der Anmeldung zum Termin geschehen, eine Informationsbroschüre und wurden persönlich zur Studienteilnahme eingeladen. Auf der Broschüre standen als Kontaktdata u.a. eine eigens für diese Studie eingerichtete Email Adresse, worunter

sich Interessierte mit Angabe einer Telefonnummer melden konnten. Zweitens wurden der MS-Tagesklinik bereits bekannte Patienten, welche in Voraufenthalten eine Einwilligung zur Kontaktaufnahme zwecks Studienteilnahme abgegeben hatten, telefonisch akquiriert. Es fanden Informationsgespräche statt, an deren Ende bei Einwilligung Termine für die Aufnahmevereinbarung vereinbart werden konnten.

### Messungen und Endpunkte

#### Messungen

Zu Erstuntersuchung und Follow-Up Untersuchung wurden folgende Daten der ProbandInnen erhoben: Das aktuelle Körpergewicht, der Taillenumfang sowie theoretische und praktische Tests (im Folgenden Abschnitt dargestellt) und schließlich eine körperliche Untersuchung. Hierzu zählen die Erhebung des Expanded Disability Status Scale (EDSS; Kurtzke, 1983), der 2 Minute Walking Test (2MWT) und 6 Minute Walking Test (6MWT; Gijbels, Eijnde & Feys, 2011) und Five Times Sit to Stand Test (FTSTST; Møller et al., 2012). Auch der Timed Tandem Walk (TTW; Stellmann et al., 2014) und der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC; Ontaneda et al., 2012) wurden erhoben. Der MSFC enthält den Timed 25 Foot Walk (T25FW), Nine Hole Peg Test (NHPT) und den Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Außerdem erhielten die TeilnehmerInnen als Fragebögen das Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument (HALEMS, international als HAQUAMS bekannt; Gold et al., 2019), den Frenchay Activities Index (FAI; Schuling et al., 1993), den Godin Leisure Time (GLT; Godin, Shepard; 1985) sowie den MS Walking Scale (MSWS; Motl et al., 2014). Beim Follow-Up wurden die ausgehändigten Bögen um eine Teilnehmerberbefragung sowie einen an den Medical Data Interpretation angelehnten Test ergänzt. Jeweils zu Beginn und nach drei Monaten wurden ProbandInnen für sieben Tage mit einem Actigraph Armband am nicht-dominanten Handgelenk ausgestattet (<https://actigraphcorp.com/>). Um eine routinierte Erhebung der klinischen Ergebnisse, insbesondere der Geh- und praktischen Tests (z.B. SDMT, NHPT) zu gewährleisten, wurde der Ablauf der Untersuchung zunächst an Gesunden geprobt. Termine wurden, um den Ablauf der Tagesklinik möglichst wenig zu beeinträchtigen, in den Abendstunden oder am Wochenende abgehalten. Hierdurch wurde besonders für berufstätige PatientInnen eine niederschwelligere Teilnahme an der Studie ermöglicht.

#### Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die Rate der Responder in den beiden Gruppen. Responder waren definiert als diejenigen, die im Vergleich zu Studienbeginn eine um 20% gesteigerte Aktivität erreicht hatten: Entweder mehr Schritte pro Minute oder mehr Metabolische Äquivalente (MET) pro Tag gemessen mittels des Actigraph. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten klinische Leistungsparameter, Ergebnisse der Actigraph Messung und der Fragebögen zur Selbsteinschätzung. Die Durchführbarkeit einer Studienintervention mit einer App wurde außerdem mit der

Teilnehmerbefragung beim Austritt aus der Studie erfasst. Bewertet wurden Benutzbarkeit, Verständlichkeit und inhaltliche Qualität der App Inhalte. Ein Fragebogen zu Wissen rund um das Thema MS überprüft, wie gut der EBPI Bereich der App Informationen vermittelt und diese verstanden bzw. erinnert wurden.

### App Entwicklung

Die Patienten Informations App besteht aus einem informativen Teil, der in Form und Aufbau einem sogenannten Wiki entspricht. Es enthält aktuelle Informationen zu körperlicher Ertüchtigung bei MS, Forschungsergebnissen zu MS und grundsätzliches Wissen über die Erkrankung. Die erwähnten Erkenntnisse stammen aus Quellen für evidenzbasierte Medizin (=EBM). Inhalte werden in für medizinische Laien verständlicher Sprache dargestellt. Hinzu kommen, im Sinne eines multimedialen Ansatzes, Kurzfilme, die den Text ergänzen. Interviews mit Behandlern, Forschern und Patienten stehen den Nutzenden an entsprechender Stelle in der App zur Verfügung.

Vom Startbildschirm des Programms gelangt man zu einem Diagramm, welches Feedback über die eigene körperliche Aktivität gibt. Hierfür stehen verschiedene, graphisch dargestellte Zeitabschnitte zur Wahl: ein Aktivitätsmonitoring der Bewegung der letzten sieben Tage, des letzten Monats oder der vergangenen sechs Monate. Die Validierung des Aktivitätsmonitors fand im Rahmen einer anderen Studie statt (Zhai et al., 2020).

### Datenanalyse

Die statistischen Berechnungen wurden mittels der Software "Statistics in R" durchgeführt(cran.r-project.org).

### Demographie

Die demographischen Daten der Gruppen wurden zunächst auf signifikante Unterschiede getestet. Für die Geschlechterprävalenz mittels Chi-Quadrat-Test, für Krankheitsdauer und Alter wurden Mittelwert, Standardabweichung und T-Test erhoben.

### Klinische Daten

Für den EDSS bei Studieneintritt wurde zunächst mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test die Gleichheit der Studienpopulation untersucht. Bei Baseline und nach drei Monaten erhobene Daten wurden zunächst in ihrem Mittelwert, der Standardabweichung und per T-Test auf signifikante Gruppenunterschiede berechnet. Schließlich wurden die binnen drei Monaten aufgetretenen

Veränderungen (=Deltas) dieser drei Messgrößen zwischen den Gruppen miteinander verglichen.

### Fragebögen

Die Antworten bzw. Antwortmöglichkeiten der Fragebögen wurden zunächst so moduliert, dass ein Vergleich auf einem Punktewertniveau stattfinden kann. Hierbei wurden zum Beispiel handgemalte Kreuze auf einer Linie zwischen zwei Antwortmaxima mit Lineal erfasst und ähnlich einer Likertskaala einem Wert zwischen 1-5 zugeordnet. Für negativ formulierte Fragen erfolgte vorher eine Betragsumkehr zu einem positiven Wert. Antworten des Godin Leisure Time wurde entsprechend etablierter Methoden mit Faktoren und Multiplikation in Zahlenwerte umgewandelt (Amireault, Godin, et al., 2015). Anschließend wurden für den jeweiligen Fragebogen kumulierte Werte errechnet. Mittelwert, Standardabweichung und T-Test zwischen den Gruppen wurden somit verglichen, sowohl zu den Erhebungszeitpunkten als auch deren Delta im Studienverlauf.

### Actigraph

Für die Metabolischen Äquivalente und Schrittzahlen pro Minute wurden zunächst als Cutoff Wert eine 20% Steigerung errechnet und die Erhebungen nach drei Monaten aus beiden Gruppen als Responder oder Non-Responder eingeteilt. Danach konnten Unterschiede mit Chi-Quadrat-Test berechnet werden. Sämtliche anderen Actigraph Messungen wurden, als fakultative sekundäre Endpunkte, wie andere klinische Parameter auch in Mittelwert, Standardabweichungen und T-Test zwischen den Gruppen und als deren Deltas berechnet. Hierbei handelt es sich um: Schritte pro Tag, absolut gemessene Schrittzahl, durchschnittlicher Kalorienverbrauch pro Tag/ Stunde, sitzend verbrachte Zeit, Zeitdauer leichter/ moderater / exzessiver Bewegung, Zahl von Freedson Bouts und Zeit während der Leistung von Freedson Bouts (Freedson Bout = 10 Minuten in leichter bis starker körperlicher Ertüchtigung, sog. MVPA- Moderate to Vigorous Physical Activity), absolute Zeit in MVPA, durchschnittliche MVPA pro Tag, durchschnittlich geleistete Freedson Bouts pro Tag/ Stunde/ Minute, durchschnittlich täglich/ insgesamt im Sitzen verbrachte Zeit.

### Abschlussfragebogen und Teilnehmerbefragung

Die korrekten Antworten zum medizinischen Verständnis (in Anlehnung an den Medical Data Interpretation Test; Schwartz et al., 2005) wurden zusammengefasst und die Kohorten mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen. Hier fand ein Gruppenvergleich mit dem Chi-Quadrat-Test statt.

Die Abfrage von Wissen aus der App erfolgte anhand von multiple Choice Fragen. Die hieraus entstandenen Summen der Gruppen wurden per T-Test verglichen.

Antworten aus dem Teil zu Motivation und Absicht für ein Leben mit mehr körperlicher Aktivität wurden inhaltlich gruppiert und in ihren Summen verglichen (Mittelwert, Standardabweichung, T-Test).

Bezüglich der Bewertung der App wurden die Antworten ebenfalls zu inhaltlich passenden Gruppen zusammengefasst und in ihren Punktsummen verglichen (Mittelwert, Standardabweichung, T-Test).

Bei der Frage, ob die PIA Patienten zu mehr Bewegung motivieren konnte wurde ein Gruppenvergleich mit dem Exakten Test nach Fisher gezogen.

## Ergebnisse

### Demographie

Zum Ausgangspunkt der Studie unterschieden sich die Interventions- und Kontrollgruppe bereits signifikant in der Erkrankungsdauer (Mittelwerte 13,1 Jahre zu 20,1 Jahre in der Kontrollgruppe, p-Wert: 0,04). Weitere Unterschiede ergaben sich zu diesem Zeitpunkt nur im GLT mit einem Summenwert von 27,3 Punkten in der Interventionsgruppe und 13,1 Punkten in der Kontrollgruppe (p-Wert: 0,03).

### Primärer Endpunkt

Der mit einem 20%-igen Anstieg von Schritten pro Minute oder METs pro Tag festgelegte primäre Endpunkt unterschied sich nicht zwischen der Interventions- (4 von 18 Teilnehmern) und Kontrollgruppe (7 von 18 Teilnehmern) (p-Wert: 0,47).

### Sekundäre Endpunkte

In beiden Gruppen kam es zu einem Anstieg der MVPA (Moderate to Vigorous Physical Activity - nach Actigraph Messungen), jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede (Interventionsgruppe + 6,5 %, Kontrollgruppe + 7,2 %, p-Wert: 0,34). Weitere Messpunkte aus der Actigraph-Erhebung aber auch aus den PROMS (Patient reported outcome measures) blieben im Studienverlauf stabil.

### Machbarkeitserhebung

Im Interpretieren von medizinischen Informationen zeigten beide Gruppen gemäß Bewertungsmaßstab des deutschen Schulsystems "ausreichende" Ergebnisse mit 5,9 von 9 Punkten in der Interventionsgruppe und 5,4 von 9 Punkten in der Kontrollgruppe (p-Wert: 0,68).

Die Fragen zur Motivation zu vermehrter körperlicher Aktivität bei Austritt aus der Studie wurden von beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede beantwortet: In der Interventionsgruppe lag die Zuversicht, eine neu begonnene sportliche Aktivität im Anschluss an die Studie über mehrere Monate hinweg weiterhin auszuführen bei 4,9 von 6 Punkten; die Kontrollgruppe lag bei 3,9 Punkten (p-Wert: 0,097).

Die Absicht in den folgenden Wochen und Monaten regelmäßig sportlich aktiv zu sein, wurde in der Interventionsgruppe mit 4,9 von 6 Punkten, in der Kontrollgruppe mit 4,8 von 6 Punkten angegeben (p-Wert: 0,94).

Ob sich Probanden grundsätzlich zutrauen, mit einer sportlichen Aktivität neu zu beginnen, beantwortete die Interventionsgruppe im Durchschnitt mit 4,6 von 6, die Kontrollgruppe mit 3,7 von Punkten (p-Wert: 0,12).

Bei der Bewertung der PIA-App und ihrer potentiell förderlichen Auswirkung auf die Motivation der ProbandInnen, zukünftig einen aktiveren Lebensstil zu führen, antworteten 9 von 14 Befragten, dass die App "eher ja" oder "auf jeden Fall" zu einer höheren Motivation führe. Negativ anzumerken war, dass die Aktivitätsanzeige oft verfälschte Ergebnisse zur tatsächlich durchgeführten Aktivität anzeigte oder sich nach einem kurzen Zeitraum nicht erneut aktualisierte, die App durch hohen Stromverbrauch teilweise zu einem Abschalten des Smartphones führte und die App sich manchmal selbst ausschaltete.

## Diskussion

Diese Pilotstudie hatte als Ziel, die Machbarkeit einer Smartphonenuutzung in Studien zu belegen indem durch ihre Nutzung die Aktivität der ProbandInnen gesteigert wurde. Durch die Nähe und ständige Verfügbarkeit eines Smartphones im Alltag sollte im Idealfall auch die App eine große Rolle im Leben der Probanden einnehmen. Etwa, indem beim Blick auf das Smartphone eine Erinnerung an die App immer auch wie ein Appel wirkt, sich mehr zu bewegen. Durch den doppelten Ansatz des Programms, Patienteninformation und Feedback, ist theoretisch von einem größeren Erfolg als bei einer unimodalen Intervention auszugehen (Schoeppe et al., 2016). Hinzu kommt die weit verbreitete Akzeptanz von Smartphones, die eine solche Intervention als niederschwelligen Ansatz qualifiziert (Apolinário-Hagen et al., 2018). Eine Ausnahme bildeten die sogenannten non-digital natives, wovon eine ganze Reihe ebenfalls an der Studie teilnahmen. Für sie stellte die regelmäßige Benutzung eines Smartphones eine Neuigkeit oder Herausforderung dar. Hierdurch entstand womöglich sogar eine gegenüber der Mehrheit erhöhte Hürde bzw. erniedrigte Akzeptanz des App-Programms.

## Fazit der Teilnehmerbefragung

In der Entwicklung einer Nachfolge-App wäre gemäß des Feedbacks der Probanden ein Fokus auf höhere Interaktionsmöglichkeiten sowie ein größerer Anteil an multimedialen Elementen wichtig (vgl. Knowledge, motivation and app rating). Auch die Qualität des Aktivitätsmonitors im Allgemeinen sowie seine Individualisierbarkeit und Aktualisierbarkeit müsste für nachfolgende Studien erhöht werden um der Bezeichnung gänzlich gerecht zu werden. Insgesamt waren die StudienteilnehmerInnen mit der optischen Darstellung, Schriftgröße und

Bedienbarkeit der App zufrieden (vgl. Figure 4, App rating), sodass diese Elemente zukünftig übernommen werden könnten.

### PROMS und Akzelerometrie

Über die gesamte Studie fiel eine Diskrepanz zwischen selbst angegebener und mittels Actigraph objektiv erfasster Aktivität auf. Diese ist durch Studien bereits als bekannt vorauszusetzen (Howland et al., 2017; Matthews, Freedson, 1995, Troiano et al., 2008). Jedoch kehrt sich diese Diskrepanz während des Studienverlaufs dahingehend um, dass beide Kohorten nach drei Monaten eine Steigerung ihrer MVPA erreichten, jedoch die PROMS stabile Ergebnisse lieferten. Hier eröffnen sich verschiedene Interpretationsmöglichkeiten (gesteigerte MVPA durch stete Erinnerung an die Thematik; falsche Angabe der eigenen Aktivität wegen Vergesslichkeit; Actigraph misst auch Treppensteigen, durch PROMS kaum erfasst). Insgesamt ließ sich durch unsere Beobachtungen während der Präsenzphasen als Teilursache auch eine kognitive Komponente (z.B. nicht-erinnern der Aktivität; falsch-erinnern der Aktivität; vergessen einzutragen) zumindest nicht ausschließen.

### Ausblick für die Zukunft

Kaur et al. haben 2017 sieben Anforderungen an eine gute Pilot- bzw. Machbarkeitsstudie aufgestellt (Kaur N, Figueiredo S, Bouchard V, Moriello C, Mayo N. Where have all the pilot studies gone? A follow-up on 30 years of pilot studies in Clinical Rehabilitation. *Clin Rehabil.* 2017;31(9):1238-1248. doi: 10.1177/0269215517692129). Im folgenden werden diese Punkte jeweils einzeln mit den Erkenntnissen aus der vorliegenden Pilotstudie verglichen:

1. Evaluation der Integrität des Studienprotokolls: Das vorliegende Protokoll hat eine hohe Integrität und kann somit voraussichtlich problemlos in größeren Stichproben benutzt werden. Es wird jedoch abhängig von der Anzahl an TeilnehmerInnen bei der Terminvereinbarung für Studienvisiten zwangsläufig zu einer Auslastung der Datenerhebenden kommen. Außerdem sollte die Intervention über einen längeren Zeitraum erfolgen. Das Protokoll müsste dafür erweitert werden. So können die Anzahl der Visiten erhöht werden oder mehrere Modalitäten parallel eingesetzt werden. Ein positiver Nebeneffekt der längeren Studiendauer wird sein, dass der Wechsel der Jahreszeiten weniger stark ins Gewicht fiele. Besonders bei Studien zu Sport und Bewegung gibt es einen allgemeinen Unterschied, z.B. beim Spazierengehen oder Joggen, zwischen Sommer- und Wintermonaten. Die oben genannte Vorgehensweise würde diesen Effekt verringern.
2. Formulieren einer vorläufigen Schätzung für die Berechnung der Stichprobengröße: Um bessere Effekte zu erzielen, sollte in zukünftigen Studien eine größere Teilnehmerzahl eingeschlossen werden. Die sogenannte Power der Studie wäre dadurch vergrößert. So könnten auch Auswirkungen

einer signifikanten Unterscheidung zu Studienbeginn zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verringert werden. Eine größere Menge TeilnehmerInnen ermöglicht außerdem das Korrigieren von Daten für eine Variable, falls diese im Studienverlauf unabsichtlich zu signifikanten Unterschieden führt. Die Teststärke der statistischen Aussagekraft von Studienergebnissen wäre ebenfalls gesteigert.

3. Testen von Fragebögen zu Datengewinnung: Die Fragebögen dieser Untersuchung waren bereits vor Beginn für wissenschaftliche Zwecke anerkannt und waren problemlos anwendbar.
4. Testen der Randomisierungstechnik: Es ergaben sich in der vorliegenden Studie keine Probleme. Sicherheitshalber wäre jedoch eine Dokumentation der Zuordnung von StudienteilnehmerInnen zu den jeweiligen Armen denkbar. Dies kann im Rahmen von z.B. Studienabbrüchen hilfreich sein. Dabei müsste die Verblindung der Untersuchenden als oberste Priorität erhalten bleiben.
5. Voraussagen der Erfolgsrate des Rekrutierungsprozesses (genauer: Zustimmungsraten im Vergleich zu kontaktierten potentiellen Teilnehmern): Aufgrund des schnellen Erfolgs bei der Rekrutierung von TeilnehmerInnen kann man auf Erfolg bei einem multizentrierten Ansatz schließen.
6. Die Akzeptanz der Intervention zu testen: Die in die Studie aufgenommenen MS Betroffenen schätzen die App insgesamt sehr (siehe Fazit, siehe Bild 4 "App rating" im Originalartikel).  
Festlegen der am besten geeigneten Endpunkte: Eine Steigerung der körperlichen Aktivität um 20 % hat sich als primärer Endpunkt nicht bewährt. Sogenannte real-life Parameter (Messwerte aus dem Alltag der Probanden statt aus klinischen Untersuchungen in einer künstlichen Atmosphäre) eignen sich aufgrund ihrer ökologischen Validität, also ihrer Übertragbarkeit auf den Alltag, gut. Trotz der in dieser Studie negativen Ergebnisse sollten diese Art von Messgrößen weiterhin als erste Wahl gelten.

Wie bereits in mehreren Studien angedeutet, wird die Veränderung von Lebensgewohnheiten bestmöglich durch multimodale Ansätze erzielt (Michie et al., 2011). Eine App kann dabei nur einen Baustein einer Intervention darstellen. Es ist denkbar zukünftig die App mit einer multimodalen Kontrollgruppe zu vergleichen. Hierfür würden sich eine psychosoziale Begleitung, Biofeedback oder auch ein körperliches Training unter Anleitung eignen. Mehrere der genannten Methoden zusammen wären für eine Intervention denkbar und würden mit dem Nutzen der Smartphon App verglichen werden.

### Studienfazit

Eine Intervention mit singulärem Ansatz einer App scheint nicht besser zu sein als ein Informationsblatt mit evidenzbasierten Informationen, um die Steigerung der Aktivität im Alltag und damit Änderung der Lebensgewohnheiten hervorrufen. Insgesamt schienen beide Kohorten jedoch interessiert an einer Verbesserung ihres

Lebensstils und wirkten empfänglich für die Idee einer Smartphone App als modus operandi.

Die alleinige Intervention anhand einer multimedial konzipierten App zeigt im Ergebnis dieser Studie keinen signifikanten Unterschied bzw. Verbesserung gegenüber herkömmlichen, evidenzbasierten Informationen. Dennoch neigte die Gruppe der App-Nutzer zu einem aktiveren Lebensstil. Im Allgemeinen wurde die Nutzung einer Smartphone App zur Unterstützung eines aktiveren Lebensstils bei MS von den TeilnehmerInnen sehr geschätzt.

- Aadland, E., & Ylvisåker, E. (2015). Reliability of the Actigraph GT3X+ Accelerometer in Adults under Free-Living Conditions. *PLOS ONE*, 10(8), e0134606-.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134606>
- Amireault, S., Godin, G., Lacombe, J., & Sabiston, C. M. (2015). The use of the Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire in oncology research: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology*, 15(1), 60.  
<https://doi.org/10.1186/s12874-015-0045-7>
- Apolinário-Hagen, J., Menzel, M., Hennemann, S., & Salewski, C. (2018). Acceptance of Mobile Health Apps for Disease Management Among People With Multiple Sclerosis: Web-Based Survey Study. *JMIR Formative Res*, 2(2), e11977.  
<https://doi.org/10.2196/11977>
- Elliott, C., Belachew, S., Wolinsky, J. S., Hauser, S. L., Kappos, L., Barkhof, F., Bernasconi, C., Fecker, J., Model, F., Wei, W., & Arnold, D. L. (2019). Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 142(9), 2787–2799. <https://doi.org/10.1093/brain/awz212>
- Friese, M. A., Schattling, B., & Fugger, L. (2014). Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 10(4), 225–238.  
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.37>
- Gijbels, D., Eijnde, B. O., & Feys, P. (2011). Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(10), 1269–1272.  
<https://doi.org/10.1177/1352458511408475>
- Godin, G., & Shephard, R. J. (1985). A simple method to assess exercise behavior in the community. *Canadian Journal of Applied Sport Sciences. Journal Canadien Des Sciences Appliquées Au Sport*, 10(3), 141–146.  
<http://europepmc.org/abstract/MED/4053261>
- Gold, S. M., Heesen, C., Schulz, H., Guder, U., Mönch, A., Gbadamosi, J., Buhmann, C., & Schulz, K. H. (2001). Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 7(2), 119–130.  
<https://doi.org/10.1177/135245850100700208>
- Howland, M., Allan, K. C., Carlton, C. E., Tatsuoka, C., Smyth, K. A., & Sajatovic, M. (2017). Patient-rated versus proxy-rated cognitive and functional measures in older adults. *Patient Related Outcome Measures*, 8, 33–42.  
<https://doi.org/10.2147/PROM.S126919>
- Kaur, N., Figueiredo, S., Bouchard, V., Moriello, C., & Mayo, N. (2017). Where have all the pilot studies gone? A follow-up on 30 years of pilot studies in Clinical Rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, 31(9), 1238–1248. <https://doi.org/10.1177/0269215517692129>

- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 33(11), 1444. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
- Lassmann, H. (2019). Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10, Issue JAN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03116>
- Mathur, N., & Pedersen, B. K. (2008). Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2008, 109502. <https://doi.org/10.1155/2008/109502>
- Michie, S., Ashford, S., Sniehotta, F. F., Dombrowski, S. U., Bishop, A., & French, D. P. (2011). A refined taxonomy of behaviour change techniques to help people change their physical activity and healthy eating behaviours: The CALO-RE taxonomy. *Psychology & Health*, 26(11), 1479–1498. <https://doi.org/10.1080/08870446.2010.540664>
- Møller, A. B., Bibby, B. M., Skjerbæk, A. G., Jensen, E., Sørensen, H., Stenager, E., & Dalgas, U. (2012). Validity and variability of the 5-repetition sit-to-stand test in patients with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, 34(26), 2251–2258. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.683479>
- Motl, R. W., Learmonth, Y. C., Pilutti, L. A., Dlugonski, D., & Klaren, R. (2014). Validity of Minimal Clinically Important Difference Values for the Multiple Sclerosis Walking Scale-12? *European Neurology*, 71(3–4), 196–202. <https://doi.org/10.1159/000356116>
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, C. J. (2017). Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*, 389(10076), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31320-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31320-4)
- Ontaneda, D., LaRocca, N., Coetzee, T., & Rudick, R. A. (2012). Revisiting The Multiple Sclerosis Functional Composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(8), 1074–1080. <https://doi.org/10.1177/1352458512451512>
- Prosperini, L., Piattella, M. C., Gianni, C., & Pantano, P. (2015). Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plasticity*, 2015, 481574. <https://doi.org/10.1155/2015/481574>
- Pryor, W. M., Freeman, K. G., Larson, R. D., Edwards, G. L., & White, L. J. (2015). Chronic exercise confers neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience Research*, 93(5), 697–706. <http://doi.wiley.com/10.1002/jnr.23528>
- Schoeppe, S., Alley, S., Van Lippevelde, W., Bray, N. A., Williams, S. L., Duncan, M. J., & Vandelanotte, C. (2016). Efficacy of interventions that use apps to improve diet, physical activity and sedentary behaviour: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 13(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0454-y>
- Schuling, J., R., de H., Limburg, M., & Groenier, K. H. (1993). The Frenchay Activities Index. Assessment of functional status in stroke patients. *Stroke*, 24(8), 1173–1177. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.8.1173>
- Schwartz, L. M., Woloshin, S., & Welch, H. G. (2005). Can Patients Interpret Health Information? An Assessment of the Medical Data Interpretation Test. *Medical Decision Making*, 25(3), 290–300. <https://doi.org/10.1177/0272989X05276860>
- Solari, A., Uitdehaag, B. M., Giuliani, G., Pucci, E., & Taus, C. (2002). Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001330>
- Stellmann, J. P., Neuhaus, A., Götze, N., Briken, S., Lederer, C., Schimpl, M., Heesen, C., & Daumer, M. (2015). Ecological Validity of Walking Capacity Tests in Multiple Sclerosis. *PLOS ONE*, 10(4), e0123822-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123822>
- Tremlett, H., & Zhao, Y. (2017). Primary and secondary progressive MS have a similar age at

- onset of progression - NO. *Multiple Sclerosis*, 23(5), 640–642.  
<https://doi.org/10.1177/1352458516684559>
- TROIANO, R. P., BERRIGAN, D., DODD, K. W., MÂSSE, L. C., TILERT, T., & McDOWELL, M. (2008). Physical Activity in the United States Measured by Accelerometer. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(1).  
[https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2008/01000/Physical\\_Activity\\_in\\_the\\_United\\_States\\_Measured\\_by.25.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2008/01000/Physical_Activity_in_the_United_States_Measured_by.25.aspx)
- Walker, L. A. S., Lindsay-Brown, A. P., & Berard, J. A. (2019). Cognitive Fatigability Interventions in Neurological Conditions: A Systematic Review. *Neurology and Therapy*, 8(2), 251–271. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-00158-3>
- Zhai, Y., Nasseri, N., Pöttgen, J., Gezhelbash, E., Heesen, C., & Stellmann, J.-P. (2020). Smartphone Accelerometry: A Smart and Reliable Measurement of Real-Life Physical Activity in Multiple Sclerosis and Healthy Individuals. *Frontiers in Neurology*, 11, 688. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00688>

### **III. Zusammenfassung**

#### Deutsch

Zum Ausgangspunkt der Studie unterschieden sich die Interventions- und Kontrollgruppe bereits signifikant in der Erkrankungsdauer (Mittelwerte 13,1 Jahre zu 20,1 Jahre in der Kontrollgruppe, p-Wert: 0,04). Weitere Unterschiede ergaben sich zu diesem Zeitpunkt nur im GLT mit einem Summenwert von 27,3 Punkten in der Interventionsgruppe und 13,1 Punkten in der Kontrollgruppe (p-Wert: 0,03).

Der mit einem 20%-igen Anstieg von Schritten pro Minute oder METs pro Tag festgelegte primäre Endpunkt unterschied sich nicht zwischen der Interventions- (4 von 18 Teilnehmern) und Kontrollgruppe (7 von 18 Teilnehmern) (p-Wert: 0,47).

In beiden Gruppen kam es zu einem Anstieg der MVPA (Moderate to Vigorous Physical Activity - nach Actigraph Messungen), jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede (Interventionsgruppe + 6,5 %, Kontrollgruppe + 7,2 %, p-Wert: 0,34). Bei der Bewertung der PIA-App und ihrer potentiell förderlichen Auswirkung auf die Motivation der ProbandInnen, zukünftig einen aktiveren Lebensstil zu führen, antworteten 9 von 14 Befragten, dass die App "eher ja" oder "auf jeden Fall" zu einer höheren Motivation führe.

Eine Intervention mit singulärem Ansatz einer App scheint nicht besser zu sein als ein Informationsblatt, um mit evidenzbasierten Informationen die Steigerung der Aktivität im Alltag und damit Änderung der Lebensgewohnheiten hervorrufen. Insgesamt schienen beide Kohorten jedoch interessiert an einer Verbesserung ihres Lebensstils und wirkten empfänglich für die Idee einer Smartphone App als modus operandi.

Die alleinige Intervention anhand einer multimedial konzipierten App zeigt im Ergebnis dieser Studie keinen signifikanten Unterschied bzw. Verbesserung gegenüber herkömmlichen, evidenzbasierten Informationen. Dennoch neigte die Gruppe der App-Nutzer zu einem aktiveren Lebensstil. Im Allgemeinen wurde die Nutzung einer Smartphone App zur Unterstützung eines aktiveren Lebensstils bei MS von den TeilnehmerInnen sehr geschätzt.

#### Englisch

The groups showed significant differences in disease duration and PA according to the Godin–Leisure Time Exercise Questionnaire at baseline. After 3 months, we detected no difference in the rate of responders, which was an overall 22%. However, MVPA significantly increased in both groups ( $p < 0.001$ ) and the intervention group tended to have a higher motivation towards a more active lifestyle (Cohens  $D = 0.7$ ,  $p = 0.09$ ) as measured by the questionnaire. Responses also showed, that participants appreciated the app but claimed a lack of interactivity as a short-coming.

Just providing information in a multimedia smartphone app did not enhance physical activity more than a simple leaflet in this small pilot trial in CPMS. However, the group of app users tended to have a higher motivation towards a more active lifestyle. Overall, the concept of a smartphone app to support an active lifestyle in MS is highly appreciated by participants.

#### **IV. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation**

Hiermit versichere ich, Navina Nelly Nasseri, dass ich die folgenden Anteile für die Erstellung der Publikationspromotion „Feasibility of a smartphone app to enhance physical activity in progressive MS: a pilot randomized controlled pilot trial over three months“ selbständig erarbeitet habe:

- Datenerhebung und -aufbereitung
- Deskriptive Datenauswertung
- Erstentwurf und Bearbeitung des Manuskripts
- Statistische Datenauswertung

#### **IV. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei PD Dr. Jan Patrick Stellmann für seine ständige Motivation, seine unerschöpfliche positiv-empathische Unterstützung und seine pausenlose Ansprechbarkeit sowie für die wissenschaftliche Betreuung bedanken.

Herrn Prof. C. Heesen danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und seine aufrichtigen und aufmunternden Worte.

Ich danke Frau Nuria Wieskotten und Herrn Drew Heard für das kritische Begutachten des Manuskripts und Verbesserung der sprachlichen Ausdrucksweise auf Deutsch, respektive Englisch.

Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der MS-Tagesklinik, die mir insbesondere während der Datenerhebung mit Rat und Tat beiseite standen und mich freundlich aufgenommen haben.

## **V. Lebenslauf**

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.**

## **VI. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe 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.

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

Unterschrift: .....