

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose

Prof. Dr. med. Manuel A. Friese

**Armergometrie zur Verbesserung der Mobilität bei chronischer Multipler
Sklerose (AMBOS) – Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten
Pilotstudie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Inga Heinrich
aus Aschaffenburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.06.2022**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Manuel Frieze

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Tim Magnus

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. Martin Scherer

Datum der Disputation: 07.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Artikel in gedruckter Originalversion: “Arm Ergometry to Improve Mobility in Progressive Multiple Sclerosis (AMBOS) - Results of a Pilot Randomized Controlled Trial”	4
Einleitung	15
Material und Methoden	17
Studiendesign	17
Messungen und Endpunkte	18
Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (CG)	19
Datenanalyse	20
Genehmigung des Standardprotokolls, Rekrutierung und Patienteneinwilligung	21
Ergebnisse	22
Rekrutierung	22
Demographie	22
Training am Armergometer	22
Primärer Endpunkt	23
Sekundäre Endpunkte	23
Langfristige Nachbefragung der Teilnehmer	24
Diskussion	25
Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	29
Erklärung des Eigenanteils	31
Danksagung	32
Lebenslauf	33
Eidesstattliche Versicherung	34

Artikel in gedruckter Originalversion: “Arm Ergometry to Improve Mobility in Progressive Multiple Sclerosis (AMBOS) - Results of a Pilot Randomized Controlled Trial”



Arm Ergometry to Improve Mobility in Progressive Multiple Sclerosis (AMBOS)—Results of a Pilot Randomized Controlled Trial

Inga Heinrich¹, Friederike Rosenthal¹, Stefan Patra², Karl-Heinz Schulz², Götz H. Welsch², Eik Vettorazzi³, Sina C. Rosenkranz^{1,4}, Jan Patrick Stellmann^{1,5,6}, Caren Ramien¹, Jana Pöttgen^{1,4}, Stefan M. Gold^{1,7,8} and Christoph Heesen^{1,4*}

¹Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ²Universitäres Kompetenzzentrum für Sport- und Bewegungsmedizin (Athleticum) und Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ³Department of Biometry, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ⁴Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ⁵APHM, Hospital de la Timone, CEMEREM, Marseille, France, ⁶Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM, UMR 7339, Marseille, France, ⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany, ⁸Division of Psychosomatic Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medical Department, Berlin, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Emilio Portaccio,
Careggi University Hospital, Italy

Reviewed by:

Benjamin Victor Ineichen,
University of Zurich, Switzerland
Niklas Joisten,
Technical University
Dortmund, Germany

*Correspondence:

Christoph Heesen
heesen@uke.de

Specialty section:

This article was submitted to
Multiple Sclerosis and
Neuroimmunology,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 21 December 2020

Accepted: 31 May 2021

Published: 19 July 2021

Citation:

Heinrich I, Rosenthal F, Patra S,
Schulz K-H, Welsch GH, Vettorazzi E,
Rosenkranz SC, Stellmann JP,
Ramien C, Pöttgen J, Gold SM and
Heesen C (2021) Arm Ergometry to
Improve Mobility in Progressive
Multiple Sclerosis (AMBOS)—Results
of a Pilot Randomized Controlled Trial.
Front. Neurol. 12:644533.
doi: 10.3389/fneur.2021.644533

Background: Walking disability is one of the most frequent and burdening symptoms of progressive multiple sclerosis (MS). Most of the exercise intervention studies that showed an improvement in mobility performance were conducted in low to moderately disabled relapsing–remitting MS patients with interventions using the legs. However, MS patients with substantial walking disability hardly can perform these tasks. Earlier work has indicated that aerobic arm training might also improve walking performance and could therefore be a therapeutic option in already moderately disabled progressive MS patients.

Methods: Patients with progressive MS and EDSS 4–6.5 were randomized using a computer-generated algorithm list to either a waitlist control group (CG) or an intervention group (IG). The IG performed a 12-week home-based, individualized arm ergometry exercise training program. Maximum walking distance as measured by the 6-min walking test (6MWT) was the primary endpoint. Secondary endpoints included aerobic fitness, other mobility tests, cognitive functioning, as well as fatigue and depression.

Results: Of $n = 86$ screened patients, 53 with moderate disability (mean EDSS 5.5, SD 0.9) were included and data of 39 patients were analyzed. Patients in the IG showed strong adherence to the program with a mean of 67 (SD 26.4) training sessions. Maximum work load (P_{max}) increased in the training group while other fitness indicators did not. Walking distance in the 6MWT improved in both training and waitlist group but not significantly more in trained patients. Similarly, other mobility measures showed no differential group effect. Cognitive functioning remained unchanged. No serious events attributable to the intervention occurred.

Conclusion: Although maximum work load improved, 3 months of high-frequency arm ergometry training of low to moderate intensity could not show improved walking ability or cognitive functioning in progressive MS compared to a waitlist CG.

The study was registered at www.clinicaltrials.gov (NCT03147105) and funded by the local MS self-help organization.

Keywords: aerobic exercise, multiple sclerosis, progressive multiple sclerosis, arm ergometry, cognition

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory and degenerative disease of the central nervous system leading to substantial irreversible disability in 2/3 of patients (1). From a patient perspective, walking is among the three most relevant bodily functions (2). Thus, any treatment or approach to improve walking ability is highly relevant for people with MS (pwMS). Current immunotherapies have not conclusively been shown to improve impairments and benefits in progressive MS are very limited. While drug treatments such as fampridine have shown only limited effects as well (3), physiotherapy through gait and balance training is the key strategy to maintain safe mobility as long as possible (4). Rehabilitation studies have shown short-term effects on several MS symptoms, but implementing them in patients' everyday life has remained challenging (5).

In recent years, an increasing number of exercise intervention studies, using endurance exercise but also strengthening and balance trainings, has shown beneficial effects in pwMS as summarized in the systematic review by Latimer-Cheung et al. (5). However, here only 5 of 54 exercise intervention studies have explicitly addressed progressive MS. High-intensity training during short-term inpatient interventions has demonstrated impressive effects not only on mobility outcomes but also on cognitive functions in pwMS with advanced disability, i.e., EDSS 4–6 (6). In addition, a meta-analysis on exercise training in advanced MS showed significant improvement in physical fitness in pwMS with severe mobility disability in two out of five studies Edward and Pilutti (7).

In addition, MRI analysis indicated the potential of exercise interventions to slow down brain atrophy and possibly increase cortical thickness (8). Exercise intervention studies in healthy aging and early dementia indicate similar beneficial effects of exercise, although there is ongoing debate about the clinical relevance of observed effects (9). Despite encouraging in individual, small-scale studies (10), a recent meta-analysis did not find evidence that exercise improves cognitive function in MS (11).

PwMS in transition to secondary progressive MS or within the progressive phase are largely not eligible for disease-modifying drug interventions and may even be urged to stop an ineffective drug. They experience increased difficulties in mobility and thus problems to reach treatment facilities associated with fatigue, which may limit training capacity. On the other hand, continuous training three to five times/week might be the best available strategy to delay further motor impairments (5). As endurance training has gathered the most convincing evidence

on beneficial effects for motor function in MS, we asked which training form might be best suitable for pwMS with walking restrictions between 100 and 500 m. In a pilot study, we compared rowing and arm ergometry with bicycle ergometry (10). While bicycle ergometry showed the strongest effects, even arm ergometry appeared to improve walking performance in this study. However, the training two to three times/week was performed at the University Medical Center Hamburg Eppendorf (UMC) only for 8 weeks. Patients perceived traveling as a substantial burden and overall training session number was moderate. Arm ergometry has rarely been studied in MS. However, in patients with substantial paraparesis, arm ergometry could offer a chance to improve fitness and muscular function. Here, we present results from a pilot study set up to clarify if home-based intensive arm ergometry study is feasible in advanced pwMS and if this approach can influence mobility, fitness, and cognition.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

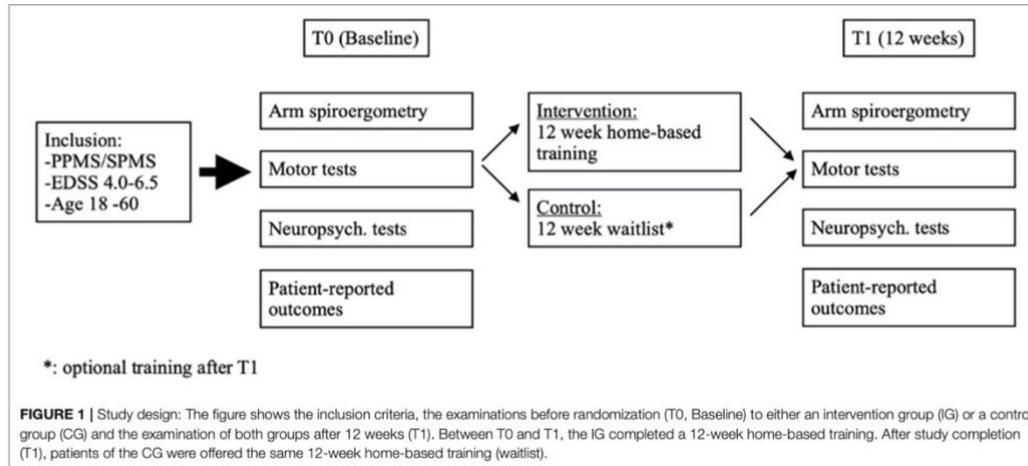
The study was designed as a randomized single blinded controlled trial of a 12-week daily home-based arm ergometry exercise training program compared to a waitlist control group (CG) (see [Figure 1](#)).

Participant Inclusion and Exclusion Criteria

Patients between the age of 18 and 60 were included if they met diagnostic criteria for clinically definite MS (12) with primary-progressive or secondary-progressive disease course and had moderate disability (Expanded Disability Status Scale EDSS 4–6.5) (13). Patients were included when they felt that they were able to perform an arm ergometry exercise training. Any medical conditions at risk during exercise training such as cardiac diseases as well a substantial cognitive deficit by clinical impression making patients presumably unable to understand and follow study rules were set as exclusion criteria. Patients with electronic implants, epilepsy, and pregnancy were excluded.

Recruitment

Patient recruitment was conducted by screening the registry database of the MS Day Hospital at the UMC for patients who met inclusion criteria and had indicated interest in information about new clinical studies. We also recruited patients through advertisements like the website of the local self-help society German Multiple Sclerosis Society (DMSG) and leaflets in neurological practices in Hamburg.



Randomization

Patients were consecutively randomized 1:1 using a computer-generated algorithm list. To ensure concealed allocation, the list was kept at an independent unit in another building and randomization codes were provided over the phone after determination of eligibility and assessment of baseline measures.

Outcome Measures

The primary endpoint of the study was the 6-min walking test (6MWT) (14). Patients could use a walking aid but were instructed to use the same aid through all assessments.

Exploratory endpoints included additional mobility parameters [5-time sit-to-stand test (5SST) (15), timed tandem walk (TTW) (16), 25-foot walking test (25FWT) (17), and timed up and go test (TUG) (18)]. Furthermore, the MS walking scale 12 (MSWS-12) was used as a patient-reported measure of walking ability (19).

In addition, we included Peak oxygen consumption (VO_{2peak} in ml/min and rel. VO_2 /Bodyweight in ml/min/kg) as secondary outcome, and exploratory maximum power was also determined (P_{max} in W and rel. P /bodyweight in W/kg). Spiroergometry was performed with the arm crank ergometer Ergoselect 200 (Ergoline, Bitz, Germany). The ventilatory measurements were implemented with the spirometry system Metalyser-3B (Cortex Biophysik, Leipzig, Germany). Spiroergometry was performed as a ramp test with a start power of 0 W and an increase of 5 W/min. Lactate, blood pressure, and work load perception [rate of perceived exertion (RPE), Borg Scale] were measured every 2 min (20). The Borg Scale includes a score from 6 to 20 points for the subjective assessment of the effort. Blood was taken from the hyperemized earlobe with a capillary tube to measure lactate. The heart rate was measured with a heart rate monitor.

The Verbal Learning and Memory Test [VLMT; (21)] was applied as a secondary neuropsychological outcome. Exploratory

neurocognitive measures were the “battery for Attentional Performance” (TAP; (22)) and other measures of the German adaptation of the BICAMS (23) such as the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R) (24) and the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (25). Neuropsychological tests were obtained by a trained medical student (who was not blinded to group assignment).

Additional exploratory measures were obtained: Quality of life was assessed by the Hamburg Quality of Life in MS Questionnaire 10.0 (26). To measure the possible intervention impact on fatigue and depression, we used the Fatigue Scale for Motor and Cognition (FSMC) (27), and the Beck Depression Inventory (BDI-II) (28–30). The Frenchay Activity Index (FAI) (31) was obtained to measure activities of daily living. EDSS was obtained as another control measure.

Other outcomes obtained but not reported here were accelerometry data, brain atrophy, and biomarkers.

All endpoints were obtained at the Multiple Sclerosis Day Hospital at the UMC at baseline (week 0 = T0) and after the intervention (week 12 = T1) by IH, who was not blinded to the trial group of a given patient. Adherence data were recorded by the Motomed tool and/or by written documentation of patients.

Intervention Group (IG): Individually Tailored Arm Ergometry Training

Spiroergometry results at baseline provided the anchor for the individualized training schedule. Specifically, the aerobic threshold as described earlier was determined (32). To validate the resulting training parameters, participants performed a briefing and familiarization session on the training tool Motomed (Reck, Betzenweiler, Germany) a few days later (see Figure 2). This training introduction was carried out in the Department of Sports Medicine under the supervision of trained staff. Based on the result of this session, the individual starting point for the



FIGURE 2 | Arm ergometer (Motomed, Reck). The figure shows the arm ergometer used in the trial.

home training plan was customized to reach the aim performing the training near the aerobic threshold level to improve aerobic capacity (33). The training concept, developed by an exercise physiologist, included one defined training interval of 6 min cranking including change of direction every minute and 2 min passive cranking by support of the device. The training plans incorporate an increase in the number of the described intervals of 8 min (see **Table 1**). Training at home took place for a total of 12 weeks. The overall goal was to increase both the performance (in watts) and the number of training intervals over 12 weeks.

Using the Borg Scale, the patients were able to subjectively evaluate the perceived training load. Every 4 weeks, the target performance was increased by 20%, starting from the initial performance. Subjects who rated the training to be “demanding” according to the Borg Scale (≥ 15 points) continued with lower performance goals and increased performance only after 4–6 or 8–10 weeks. Heart rate was continuously monitored during the training with an ear clip.

In order to increase feasibility of the training program, splitting a training session consisting of several intervals was allowed; i.e., patients were allowed to complete multiple sessions per day. The patients were asked to rate their effort on the Borg Scale for every session. The strain should be “light” to “moderate” (11–14 points) to keep the training adherence as high

as possible. For the exercise training, patients used the Motomed with an integrated chipcard box for program and performance documentation. To support and supervise the patients during their home-based training, telephone calls and, if necessary, house visits were provided according to individual needs.

Control Group (CG): Waitlist

Patients randomized to CG were offered the training intervention after the last assessment (3 months post randomization).

Sample Size Calculation

A previous pilot study (10) had shown an increase of 63 m (SD 60.5) in the 6MWT in the arm ergometry training group compared to a decrease of 6.5 m (SD 36.0) in the non-exercising CG. We estimated at least 66% of this effect with a similar SD. To detect an expected difference of 49 m with a SD of 46 m with a power of 80% by applying 5% alpha error, 19 participants would be required in each group (NCSS-PASS, 2008). Expecting a dropout rate of up to 33%, we aimed to recruit 60 patients.

Long-Term Follow-Up (FU) of the Cohort

All patients were telephone interviewed about a possible long-term impact of the study for their exercise behavior with self-developed Likert scale items and multiple choice items. Activity was estimated with 1 = not active, 2 = irregularly active, and 3 = regularly active. Motivation for being active (as a result of participating in the study) was rated on a scale ranging from 1 = very little to 4 = very much.

Statistical Analysis

The primary analysis compared changes from baseline to week 12 between the IG and the waitlist CG. According to guidelines for statistical analysis of clinical trials published by The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (CPMP/ICH/363/96 and CPMP/EWP/2863/99), we computed the primary statistical analysis for all outcomes using ANCOVA models adjusting for baseline measurements of the respective outcome variable to evaluate treatment effects (measured as change from baseline). No other covariates were included in this primary analysis. As recommended, this model did not include treatment by covariate interactions as well. All primary analyses were conducted as intention-to-treat (ITT) including all patients who had received group allocation. Every effort was made to obtain week 12 and week 24 data from all participants (even if they dropped out of the exercise program).

In case of missing data, primary ITT analyses were conducted using a Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) approach. In case of a significant effect in the ITT analysis, the same ANCOVA models were computed for the complete case sample as a sensitivity analysis.

Standard Protocol Approvals, Recruitment, and Patient Consent

The trial was approved by the ethics committee of the Chamber of Physicians, City of Hamburg (Registration Number PV5408). The study was registered at www.clinicaltrials.gov

TABLE 1 | Overview of training intervals.

Chip card	Week	Training intervals per session			
Chip card 1	1–4	1, 2, 3, 1, 2, 3, 1	3, 1, 3, 2, 4, 2, 4	2, 5, 3, 5, 3, 5, 3	5, 3, 5, 4, 5, 4, 5
Chip card 2 (P+ 20%)	5–8	2, 4, 2, 4, 2, 5, 2	6, 3, 6, 3, 6, 3, 6	4, 6, 4, 6, 4, 6, 4	6, 5, 6, 5, 6, 5, 6
Chip card 3 (P+30%)	9–12	3, 5, 3, 5, 3, 6, 3	6, 4, 6, 4, 6, 4, 6	5, 6, 5, 6, 5, 6, 5	7, 5, 7, 5, 7, 5, 7

One training interval on the arm ergometer consisted of 6 min load and 2 min rest. Patients received 3 chip cards for the arm ergometer with increasing power. Chip cards were exchanged every 4 weeks. Numbers listed in each column display the interval sessions for a 7-day period, where each number represents the numbers of training intervals on a given day. For example: The first day of week 2 shows indicates “3” which means that the patient has to repeat a training interval three times that day with chip card 1.

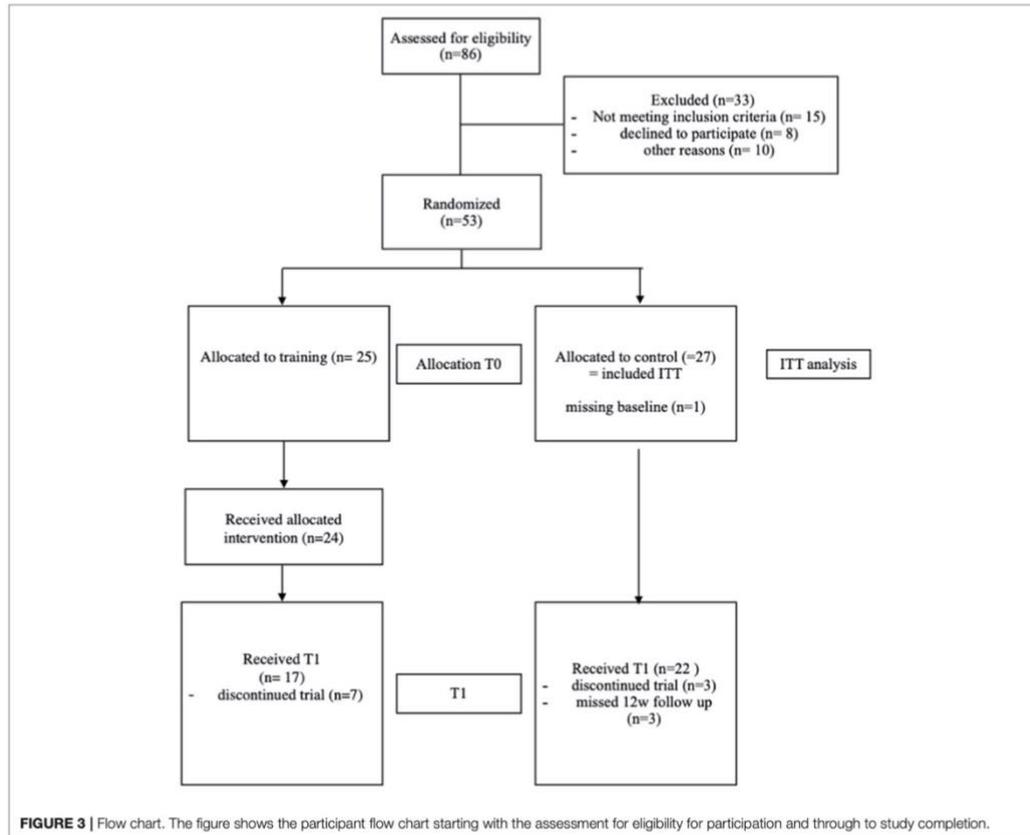


FIGURE 3 | Flow chart. The figure shows the participant flow chart starting with the assessment for eligibility for participation and through to study completion.

(NCT03147105). Informed consent was obtained in all patients before trial inclusion.

RESULTS

Recruitment started in December 2017 and the trial was completed in January 2019. Eighty-six patients were interested to participate in our study. After screening for eligibility, 53 patients

fulfilled the inclusion criteria (for patient attrition, see **Figure 3**). They were randomized 1:1 to the IG or CG. Patients in the IG completed a mean of 67 (SD 26.4) training sessions.

Forty-nine patients had complete data at baseline as well as the FU testing 12 weeks later. For the ITT analyses, all patients randomized with baseline parameters of at least the primary outcome measure were included (i.e., 25 patients in the IG and 26 in the CG). As intended, patients training intensity ratings

TABLE 2 | Clinical baseline characteristics.

	IG	CG
N	25	27
Age (years)	51.9 (7.9)	50.3 (6.9)
Sex (m/f)	8/17	12/15
Body weight (BMI)	22.4 (5.6)	22.9 (7.4)
Education (years)	11.7 (1.5)	11.0 (1.7)
EDSS	5.5 (0.9)	5.3 (0.9)
Disease duration (years)*	13.9 (6.0)	12.5 (5.2)
Disease courses (PP/SP)	5/20	5/22
On immunotherapy (%)**	7 (28%)	14 (52%)

The following data were collected during the baseline assessment (week 0). Afterwards, patients were randomized using a computer-generated algorithm list to either a waitlist control group (CG) or the intervention group (IG). Data shown as mean (standard deviations). *From diagnosis. **Glatirameracetat, Fingolimod, Rituximab, Alemtuzumab, Natalizumab, Teriflunomid.

based on the Borg Scale were around 13 (SD 1.9) on a scale from 6 to 20 points (20). Seven patients in the IG and three of the CG discontinued the study (see *Safety* section for details).

Overall, patients had moderate clinical disability (mean EDSS 5.5, SD 0.9, range 4.0–6.5) and a mean disease duration of 13.6 years (SD 6.2). Sex ratio was biased toward women (1.6:1) and both groups showed comparable distribution of demographic parameters (see **Table 2**). Cognitive deficits in at least one of the neuropsychological tests (defined by >1 SD below the normative data) were found in $n = 41$ participants, $n = 20$ of them in the IG. Seventeen participants (nine of them in the IG) showed three or more deficits in cognition.

Adherence and Feasibility

Overall training duration ranged from 10 to 48 h as documented by the Motomed and 8–48 h based on self-documentation (see **Supplementary Table 1**). Self-documented and Motomed documented training duration did substantially differ in some patients possibly due to difficulties in handling the chipcard reader system. Heart rate over all training sessions ranged from 87 to 109 (mean 94) while maximum heart rate ranged from 89 to 154 (mean 114). Mean Borg Scale over all training sessions ranged from 10.7 to 16.3 (mean 13.2). Six patients split training sessions throughout the day (mean 2.02 sessions/day).

Effects on Mobility and Arm Function

The primary endpoint, the 6MWT, increased by 18.2 m in the IG and 7.2 m in the CG. This difference was not significant according to the ITT analysis ($p = 0.604$, ANCOVA). IG and CG showed similar performance in all exploratory motor-oriented leg and arm function tests at baseline, and none of these tests showed significant treatment effects (see **Table 3**). Self-reported walking ability was measured by MSWS12, indicating moderate impairment at baseline and no relevant change throughout the study. We did not observe changes in EDSS over the course of the training. To see the treatment effects the difference in the 6MWT, T25W and MSWS12 are shown as change from baseline to T1 in the IG and the CG (see **Figure 4**).

Effects on Fitness Parameters

Although not significant, there was a trend toward a decrease of the VO_2 peak/kg CG and toward an increase in the IG (see **Figure 4**). Similarly, maximum power started from a higher level in CG but declined for 3.7 W while maximum power increased for 3.5 W in the IG. This effect was small but significant (ANCOVA, $p = 0.021$).

Effects on Quality of Life, Fatigue, Depression, and Daily Functioning

MS-specific quality of life improved in the IG compared to the CG, although the change again was small (0.1 points in IG and 0 points in CG, $p = 0.045$, ANCOVA) and could not be detected in subscales (see **Table 3** and **Figure 4**). Correspondingly, there was an improvement in depression ratings in the BDI although this was just a trend finding (ANCOVA $p = 0.091$). However, fatigue ratings that showed modest impairment at baseline were not altered throughout the study. Daily functioning as measured by the FAI in general did not change through the 3 months study period.

Effects on Cognitive Function

Measures of verbal learning, information processing and memory, spatial learning and memory, as well as attention remained stable throughout the study period (see **Table 4**).

Safety

At T1 (at 3 months) and T2 (at 6 months), patients reported no intervention-related injuries such as falls or accidents. General worsening of the overall condition was reported by one patient in the IG, which was not mirrored in EDSS change. One patient experienced a lower leg fracture due to an accident, which was not related to the training but led to the interruption of the study. Another patient developed neck–shoulder pain during the training, which resolved in the FU. Besides that, one patient developed pyelonephritis and had to stay in the hospital for a while, and another one started in-patient MS rehabilitation. Two patients had no motivation to exercise over 12 weeks and reported that the training took too much time.

Two patients of the CG noted that the waiting period was too long and some indicated decreasing motivation in the 12 weeks.

Long-Term FU

A telephone-administered survey 1–2 years after the original study asked patients about their activity level before the study and thereafter. Sixteen patients (94%) from 17 who participated in the IG could be contacted. Based on the applied three-point Likert scale, the IG turned from a level of being not regularly active (mean 2.1, SD 0.8) to a mean of being regularly active (2.7, SD 0.6). To maintain being active, all 16 respondents would have wished a telephone FU after the study. Nine participants indicated on request that a web-based interactive platform might be helpful. Also, all would recommend the study to other pwMS after having terminated the study.

TABLE 3 | Motor, fitness, and patient reported outcomes (ITT analyses with last-observation carried forward).

	IG		CG		P
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	
Motor function and aerobic fitness					
6MWT (m)	231.2 (106.6)	249.4 (124.9)	275.0 (102.6)	282.9 (115.3)	0.604
T25W (sec)	12.5 (10.1)	12.7 (10.2)	10.5 (12.1)	10.7 (12.8)	0.827
5SST (sec)	22.4 (9.4)	20.5 (7.8)	19.3 (11.3)	19.4 (11.7)	0.180
TTW (sec)	15.3 (6.6)	14.8 (6.9)	15.8 (8.8)	15.7 (8.9)	0.726
TUG (sec)	15.5 (8.4)	15.8 (9.2)	14.8 (13.9)	14.2 (11.8)	0.259
9HPT right (sec)	27.9 (8.2)	29.6 (14.6)	28.2 (12.6)	28.8 (13.0)	0.618
9HPT left (sec)	28.8 (7.8)	30.1 (12.8)	31.8 (20.2)	35.7 (39.9)	0.981
VO ₂ peak/kg (ml O ₂ /min)	1.01 (0.26)	1.1 (0.26)	1.20 (0.36)	1.16 (0.34)	0.174
Pmax (Watt)	47.5 (13.7)	51.0 (12.9)	53.80 (15.9)	50.08 (11.8)	0.021
EDSS	5.5 (0.9)	5.5 (0.8)	5.3 (0.9)	5.4 (0.9)	0.344
Patient-reported outcome measures					
BDI	9.4 (7.4)	8.8 (6.0)	10.9 (7.5)	11.9 (8.0)	0.091
FSMC	68.8 (13.2)	68.1 (17.1)	71.7 (11.5)	72.8 (11.7)	0.410
MSWS12	34.0 (8.1)	34.5 (7.2)	32.5 (8.9)	33.7 (9.7)	0.711
HAQUAMS					
Lower ex.	3.5 (0.7)	3.3 (0.8)	3.3 (0.8)	3.3 (0.7)	0.41
Upper ex.	2.2 (0.6)	2.3 (0.6)	1.9 (0.5)	1.9 (0.6)	0.376
Fatigue	2.8 (1.0)	2.6 (0.9)	3.0 (0.9)	3.0 (0.9)	0.149
Thinking	2.5 (1.0)	2.4 (1.0)	2.8 (0.9)	2.8 (0.9)	0.626
Comm.	2.2 (0.7)	2.2 (0.7)	2.0 (0.9)	2.2 (0.9)	0.092
Mood	2.7 (0.7)	2.5 (0.7)	2.6 (0.9)	2.6 (0.9)	0.165
Total	2.7 (0.4)	2.6 (0.4)	2.6 (0.5)	2.6 (0.5)	0.045
FAI (total)	29.0 (8.5)	28.2 (9.5)	33.3 (8.5)	32.4 (9.0)	0.919

The table shows results of motor function, aerobic fitness, and patient-reported outcome measures at baseline (week 0) and after 12 weeks both in the intervention group (IG) and the control group (CG). Mean values and standard deviation (in brackets) are shown. P-values are shown on the right according to ANCOVA. The bold values show significance.

6 MWT, Six minute walking test; 9 HPT, Nine-Hole Peg Test; T25FW, Timed 25-foot walk; P_{max}, maximal Power; BDI, Beck Depression Inventory; FSMC, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions; MSWS-12, 12-item MS Walking Scale; HAQUAMS, Hamburger Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis, higher scores indicate a worse quality of life; FAI, Frenchay Activity Inventory.

DISCUSSION

Although pwMS show substantial limitations in doing leg-based endurance exercise when they have entered the progressive phase of the disease, limited research has explored the potential of aerobic arm training in these patients. Based on an earlier trial (10), we conducted a pilot study for arm ergometry in pwMS. In contrast to previous center-based interventions (10, 32), AMBOS aimed to establish a high-frequency home-based training.

This study showed that a high frequency at home training is feasible for 3 months with a substantial number of 67 sessions. Of note, this trial enrolled a cohort of progressive pwMS with a mean EDSS of 5.5 referring to being able to walk 100 m without aid. As we included patients with an EDSS up to 6.5, more advanced disability in some patients might have contributed to the overall lack of a detectable treatment effect.

However, our trial clearly missed its primary endpoint as we could not detect treatment effects on our pre-specified measures of walking ability. Was the goal of improving walking by arm training too ambitious? Upper body training is firmly established in spinal cord injury showing improved aerobic capacity and also

functional benefit in enhanced wheelchair handling (34, 35). It has been argued that high training intensity cannot be achieved with upper limb training (36). This has been attributed to less muscle mass than in lower limb training. However, studies comparing hand and leg cycling ergometry in healthy female individuals have shown that after 7 weeks of training, 75% of VO₂ peak compared to leg ergometry can be reached (36). Central adaptations as mirrored in an increase in cardiac output and oxygen delivery to the muscles can be shown after upper body endurance training (37). However, leg cycling performance was not improved in the study of Hettinga et al. (36), indicating that systemic adaptation based on arm training might not be sufficient to improve aerobic training performance in the legs.

On the other hand, work in elderly people has shown that walking performance in patients with intermittent claudication (~70 years) and in patients with peripheral arterial disease improved after upper body endurance training, at least partly due to a better lower limb O₂ delivery (38, 39). Although pathomechanisms in spinal cord injury and claudication are very different from MS, these data are in line with putative systemic effects of arm ergometry. Thus, arm training might show transfer

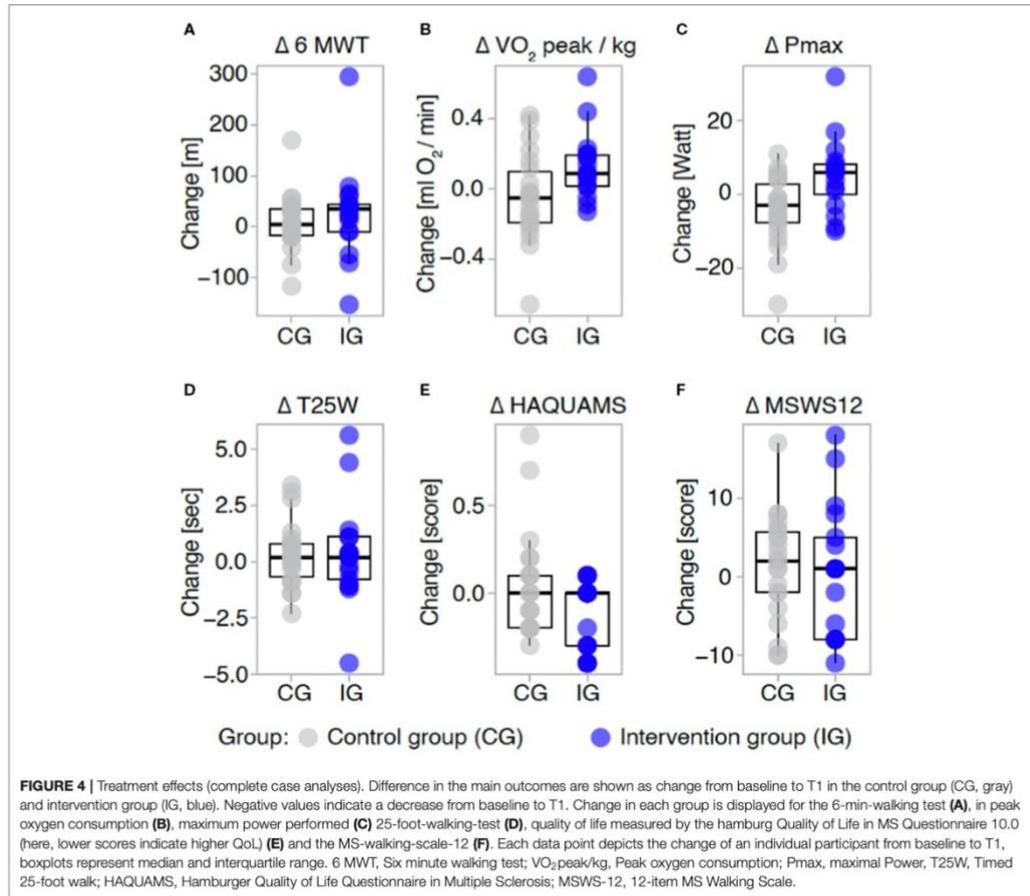


TABLE 4 | Cognitive outcomes (ITT analyses with last-observation carried forward).

	IG		CG		p
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12	
SDMT (points)	44.6 (15.4)	45.7 (14.3)	43.2 (16.7)	44.6 (13.2)	0.970
VLMT 1-5 learning (points)	52.5 (8.6)	54.4 (8.7)	51.2 (12.0)	53.0 (12.5)	0.868
VLMT 5-7 delayed memory (points)	2.2 (2.1)	1.5 (1.8)	2.2 (2.4)	1.9 (2.4)	0.494
BVMT-R total learning (points)	22.5 (7.9)	24.1 (6.5)	20.0 (9.1)	21.4 (8.5)	0.908
BVMT-R recall (points)	8.5 (2.9)	8.9 (2.9)	7.8 (3.4)	8.3 (2.8)	0.821
TAP Tonic Alertness (msec)	317 (71.1)	309 (63.0)	287 (64.1)	286 (61.8)	0.400
TAP Phasic Alertness (msec)	317 (83.7)	297 (65.9)	300 (64.2)	290 (65.8)	0.326

The table shows cognitive function at baseline (week 0) and after 12 weeks both in the intervention group (IG) and the control group (CG). Mean values of raw scores and standard deviation (in brackets) are shown. P-values are shown on the right, based on the primary analysis (ITT ANCOVA). SDMT, Symbol Digit Modalities Test; VLMT, verbal learning and memory test; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test-Revised; TAP tonic alertness, Test battery for attention tonic alertness; TAP phasic alertness, Test battery for attention phasic alertness.

effects in low-intensity tasks such as walking in people with a low fitness level. Future studies directly comparing arm vs. leg ergometry may be informative regarding the possibility of differential effects on walking ability.

Having said that, it should be noted that arm ergometry training programs can differ substantially. Our arm cycling spiroergometry as well as the training tool in our earlier study needed more trunk and shoulder work, possibly explaining the minor impact of the training despite the high volume of sessions.

While most secondary endpoints also showed no significant treatment effects, we did observe some promising signals with regard to increases in fitness indices in the training group, particularly in P_{max} . This effect was small, but mirrored the findings in our earlier study (10).

As inpatient high-intensity training in pwMS with advanced disability has been shown not only to be feasible but also to show stronger effects than standard aerobic training (6), even a higher training burden might be feasible for example in a closer supervised initial phase of a longer-term training concept.

Although our patient cohort trained on their own with an elaborate chip-card training program, a substantial amount of telephone coaching was necessary to keep the patients adherent. Most of them received telephone coaching at the beginning, after 4 weeks, and after 8 weeks. For special questions, patients could call or write an email at any time. Our adherence data indicate that some patients had difficulties with the treatment documentation. Splitting of the daily program into a number of short sessions might have limited putative training effects in that subgroup.

Therefore, we believe that any approach in progressive MS stages needs a substantial amount of education and continued personal support.

Qualitative evaluations are not standard in MS exercise trials, and our data on these aspects are also limited. Future studies might thus benefit from more detailed patient feedback to gain the most information from pilot and feasibility studies on exercise interventions (40).

Although the arm ergometry approach was justified by our previous study (10), applying the intervention in a home-based setting added another variable of uncertain weight to the experimental approach.

Our study cohort was small and baseline data of 6MWT, 25FWT, and EDSS indicate a worse mobility status in the IG, which might have blurred a possible differential effect of the intervention. A longer trial duration might have led to stronger effects. The long-term FU data of our study showed that more patients became active through the trial and that they would recommend the study to other pwMS, indicating that such an extension might be feasible. Drug trials aiming to slow progression hardly manage to show this effect through at least 2 years trial duration and several hundred patients (41). Most work on exercise intervention studies in progressive MS were administered in a rehabilitation or outpatient setting but not attached to the daily lives of patients. Therefore, we believe that longer durations are needed to show if exercise can slow progression or even increase fitness and functioning. In fact, an exercise training approach in progressive MS needs to aim for

a lifelong implementation, which might even need adaptation when the disease worsens despite all efforts.

In contrast to earlier work (10), we could not show improved performance on cognitive measures of verbal learning and attention. Current evidence on exercise training on cognition in MS does not indicate a benefit as summarized by a recent meta-analysis (11). However, another small short-term study in RRMS with low disability but significant cognitive impairment could show some amelioration of deficits, although improvements compared to controls could only be shown in two out of seven neurocognitive measures (42).

Finally, although most current data exist with regard to aerobic training, a combination of aerobic training with resistance training or HIT training might be more potent to affect brain functioning as measured by cognitive tests (43).

CONCLUSION

Taken together, our pilot RCT indicates that home-based training in progressive MS is feasible, but the current format seems too weak in intensity and overall duration to justify any valid conclusion on the effect of especially arm aerobic exercise on mobility and cognitive performance in progressive MS.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethical Committee of the Board of Physicians in the State of Hamburg. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CH conducted, designed, and supervised the study. IH and FR conducted the examinations, collected the data and supervised the patients, wrote the manuscript with CH. SR supervised and supported the evaluation. JP supervised and analyzed the neuropsychological examinations. SP carried out the sport medicine examinations. SG and EV analyzed the data. GW, K-HS, and JS supervised the study. CR was involved in extracting additional data from the database and developing graphical presentations. All authors discussed and contributed to the manuscript.

FUNDING

This work was supported through funds raised by the Hamburg chapter of the DMSG and by the broadcasting station

NDR with the program Hand in Hand. SR was supported by a Clinician-Scientist Fellowship from the Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft and the Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience of the Gemeinnützige Hertie-Stiftung.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.644533/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. (2018) 6736:1–15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- Heesen C, Haase R, Melzig S, Poettgen J, Berghoff M, Paul F, et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. (2018) 137:356–62. doi: 10.1111/ane.12881
- Shi J, Wu X, Chen Y. Study on dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis mobility disability: a metaanalysis. *PLoS ONE*. (2019) 14:222288. doi: 10.1371/journal.pone.0222288
- Baird JE, Sandroff BM, Motl RW. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherapeut*. (2018) 18:493–502. doi: 10.1080/14737175.2018.1478289
- Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*. (2013) 94:1800–28.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.020
- Campbell E, Coulter EH, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Scler Related Disord*. (2018) 24:55–63. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.005
- Edwards T, Pilutti L. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Multiple Scler Related Disord*. (2017) 14:31–9. doi: 10.1016/j.msard.2017.06.003
- Kjølhede T, Susanne S, Damian W, Jan-Patrick S, Steffen R, Bodil Ginnerup P, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *MSJ*. (2018) 24:1356–65. doi: 10.1177/1352458517722645
- Ludysa S, Gerber M, Pühse U, Looser VN, Kamijo K. Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals. *Nat Human Behav*. (2020) 4:603–12. doi: 10.1038/s41562-020-0851-8
- Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*. (2014) 20:382–90. doi: 10.1177/1352458513507358
- Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: a systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Multiple Scler J*. (2020). doi: 10.1177/1352458520917935. [Epub ahead of print].
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals Neurol*. (2011) 69:292–302. doi: 10.1002/ana.22366
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. (1983) 33: 1444–52. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
- Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Multiple Scler*. (2008) 14:383–90. doi: 10.1177/1352458507082607
- Jensen HB, Mamoei S, Ravnborg M, Dalgas U, Stenager E. Distribution-based estimates of minimum clinically important difference in cognition, arm function and lower body function after slow release-fampridine treatment of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. (2016) 7:58–60. doi: 10.1016/j.msard.2016.03.007
- Stellmann JP, Vettorazzi E, Poettgen J, Heesen C. A 3meter Timed Tandem Walk is an early marker of motor and cerebellar impairment in fully ambulatory MS patients. *J Neurol Sci*. (2014) 346:99–106. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.001
- Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. (2013) 80:1509–17. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c7f73
- Sebastião E, Sandroff BM, Learmonth YC, Motl RW. Validity of the timed up and go test as a measure of functional mobility in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabilitation*. (2016) 97:1072–7. doi: 10.1016/j.apmr.2015.12.031
- Hobart JC, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Measuring the impact of MS on walking ability. *Multiple Scler*. (2003) 60:31–6. doi: 10.1212/WNL.60.1.31
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. (1982) 14:377–381. doi: 10.1249/00005768-198205000-00012
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. *Diagnostica*. (1999) 45:205–11. doi: 10.1026//0012-1924.45.4.205
- Zimmermann PFB. *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Psytest: Würselen (1994).
- Filser M, Schreiber H, Pöttgen J, Ullrich S, Lang M, Penner IK. The brief international cognitive assessment in multiple sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *J Neurol*. (2018) 265:2587–93. doi: 10.1007/s00415-018-9034-1
- Tam JW, Schmitter-Edgecombe M. The role of processing speed in the brief visuospatial memory test - Revised. *Clin Neuropsychol*. (2013) 27:962–72. doi: 10.1080/13854046.2013.797500
- López-Góngora M, Querol L, Escartin A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: An appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol*. (2015) 15:296. doi: 10.1186/s12883-015-0296-2
- Schäffler N, Schönberg P, Stephan J, Stellmann JP, Gold SM. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. (2013) 128:114–21. doi: 10.1111/ane.12083
- Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis*. (2009) 15:1509–17. doi: 10.1177/1352458509348519
- Hautzinger M, Bailer M, Worrall H, Keller F. *Beck-depressions-inventar (BDI)*. Testhandbuch der deutschen Ausgabe. Huber, Bern (1995).
- Fischer A, Fischer M, Nicholls R, Lau S, Poettgen J, Patas K, et al. Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain Behavior*. (2015) 5:e00365. doi: 10.1002/brb3.365
- Hautzinger M. The beck depression inventory in clinical practice. *Nervenarzt*. (1991) 62:689–96.
- Ytterberg C, Johansson S, Andersson M, Holmqvist LW, von Koch L. Variations in functioning and disability in multiple sclerosis: a two-year prospective study. *J Neurol*. (2008) 255:967–73. doi: 10.1007/s00415-008-0767-0
- Baquet L, Hasselmann H, Patra S, Stellmann J, Vettorazzi E, Engel AK, et al. Short-term interval aerobic exercise training does not improve memory functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *PeerJ*. (2018) 6:e6037. doi: 10.1101/366161
- Westhoff M, Rühle KH, Greiwing A, Schomaker R, Eschenbacher H, Siepmann M, et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-)Schwellen: positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Spiroergometrie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. (2013) 138:275–80. doi: 10.1055/s-0032-1332843

34. Valent LJM, Dallmeijer AJ, Houdijk H, Sloomann HJ, Janssen TW, Post MWM, et al. Effects of hand cycle training on physical capacity in individuals with tetraplegia: a clinical trial. *Physical Therapy*. (2009) 89:1051–60. doi: 10.2522/ptj.20080340
 35. Jacobs PL. Effects of resistance and endurance training in persons with paraplegia. *Med Sci Sports Exercise*. (2009) 41:992–7. doi: 10.1249/MSS.0b013e318191757f
 36. Hettinga FJ, Hoogwerf M, van der Woude LHV. Handcycling: training effects of a specific dose of upper body endurance training in females. *Eur J Appl Physiol*. (2016) 116:1387–94. doi: 10.1007/s00421-016-3395-x
 37. Pogliaghi S, Terziotti T, Cevese A, Balestreri F, Schena F. Adaptations to endurance training in the healthy elderly: arm cranking versus leg cycling. *Eur J Appl Physiol*. (2006) 97:723–31. doi: 10.1007/s00421-006-0229-2
 38. Tew G, Nawaz S, Zwierska I, Saxton JM. Limb-specific and cross-transfer effects of arm-crank exercise training in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Sci*. (2009) 117:405–13. doi: 10.1042/CS20080688
 39. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vascular Surgery*. (2005) 42:1122–30. doi: 10.1016/j.jvs.2005.08.021
 40. O’Cathain A, Hoddinott P, Lewin S, Thomas KJ, Young B, Adamson J, et al. Maximising the impact of qualitative research in feasibility studies for randomised controlled trials: guidance for researchers. *Pilot Feasibility Stud*. (2015) 1:32. doi: 10.1186/s40814-015-0026-y
 41. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D’Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. (2015) 2015:Cd011381. doi: 10.1002/14651858.CD011381.pub2
 42. Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Eldemir K, Apaydin Y, Yazici G, Irkec C. Combined exercise training improves cognitive functions in multiple sclerosis patients with cognitive impairment: a single-blinded randomized controlled trial. *Multiple Scler Related Disord*. (2020) 2020:102419. doi: 10.1016/j.msard.2020.102419
 43. Kjolhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. (2012) 18:1215–28. doi: 10.1177/1352458512437418
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Copyright © 2021 Heinrich, Rosenthal, Patra, Schulz, Welsch, Vettorazzi, Rosenkranz, Stellmann, Ramien, Pöttgen, Gold and Heesen. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch Entzündungsprozesse im Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet ist, wobei es zu Demyelinisierungen der Axone und zur Destruktion von Neuronen kommt. Unterschieden werden der schubförmige Verlauf von der primär progredienten sowie sekundär progredienten Verlaufsform. Klinisch führt die Krankheit bei der Mehrheit der Patienten zu erheblichen Behinderungen (Thompson et al., 2018), wobei die klinischen Symptome je nach Läsionsort vielfältig sein können. Aus Sicht der Patienten gehört das Gehen zu einer der wichtigsten Körperfunktionen (Heesen et al., 2018), sodass jede Behandlung oder jeder therapeutische Ansatz zur Verbesserung der Gehfähigkeit für Menschen mit MS von großer Bedeutung ist. Die derzeitigen Immuntherapien haben bisher nicht schlüssig gezeigt, dass sie die verschiedenen körperlichen und kognitiven Beeinträchtigungen verbessern können. Daneben ist der Nutzen der medikamentösen Therapie bei progredienter MS begrenzt. Physiotherapie durch Gang- und Gleichgewichtstraining ist daher die wichtigste therapeutische Säule, um die Mobilität der Patienten, die an einer chronischen MS erkrankt sind, so lange wie möglich zu erhalten (Baird et al., 2018). Rehabilitationsstudien haben kurzfristige Auswirkungen auf verschiedene MS-Symptome gezeigt, allerdings ist die Umsetzung und Integrierung der Therapien in den Alltag der Patienten, insbesondere bei chronisch kranken MS-Patienten nach wie vor schwierig (Latimer- Cheung et al., 2013). In den letzten Jahren hat eine zunehmende Zahl von Studien zu Bewegungsinterventionen, bei denen Ausdauertraining, aber auch Kräftigungs- und Gleichgewichtsübungen zum Einsatz kamen, positive Auswirkungen bei MS-Patienten gezeigt (Latimer- Cheung et al., 2013). Hochintensives Training unter kurzzeitiger stationärer Betreuung hat nicht nur auf die Mobilität, sondern auch auf die kognitiven Fähigkeiten der MS-Patienten mit fortgeschrittener Behinderung, d.h. einem Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 4,0 bis 6,0 beeindruckende Auswirkungen gezeigt (Campbell et al., 2018). Darüber hinaus zeigte eine Meta-Analyse zum Mobilitätstraining bei fortgeschrittener

MS in zwei von fünf Studien eine signifikante Verbesserung der körperlichen Fitness bei Patienten mit MS, die unter einer deutlichen Einschränkung ihrer Mobilität leiden. (Edward und Pilutti, 2017). Eine Studie mit gesunden älteren Personen konnte zeigen, dass Bewegung positive Auswirkung auf die Kognition haben kann (Ludyga et al., 2020), wobei dagegen eine andere durchgeführte Studie keine Beweise aufzeigte und Bewegung die kognitive Funktion bei MS nicht verbesserte (Gharakhanlou et al., 2020). Patienten mit progredienter MS haben oft eine zunehmende Mobilitätseinschränkung, sodass es nur mit großem Aufwand möglich ist, Behandlungseinrichtungen zu erreichen. Andererseits könnte ein kontinuierliches Training drei- bis fünfmal pro Woche der beste verfügbare therapeutische Ansatz sein, um ein Fortschreiten weiterer motorischer Beeinträchtigungen zu verzögern (Latimer-Cheung et al., 2013). Da Ausdauertraining die überzeugendsten Beweise für die positiven Auswirkungen auf die motorischen Funktionen bei MS erbracht hat, stellen wir uns die Frage, welche Trainingsform für Patienten mit MS, die eine Gehstrecke zwischen 100m und 500m (EDSS 4,0 bis 6,5) zurücklegen können, am besten geeignet sein könnte. In einer Pilotstudie verglichen wir das Training am Rudergerät, am Armergometer und am Fahrradergometer (Briken et al., 2014). Während die Fahrradergometrie die stärksten Effekte zeigte, schien in der oben genannten Studie auch die Armergometrie die Gehfähigkeit zu verbessern. Allerdings wurde das Training zwei- bis dreimal pro Woche am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) über einen Zeitraum von lediglich acht Wochen durchgeführt. Die Patienten empfanden die Anreise als erhebliche Belastung. Die Armergometrie ist bei MS bisher nur selten untersucht worden, obwohl sie gerade bei Patienten mit einer Paraparese der Beine eine Möglichkeit zur Verbesserung der Fitness und der Muskelfunktion bieten könnte.

In dieser Arbeit stellen wir die Ergebnisse einer Pilotstudie vor, die klären soll, ob ein intensives Armergometrietaining zu Hause bei fortgeschrittenen MS-Patienten durchführbar ist und ob dieser Ansatz Mobilität, Fitness und Kognition beeinflussen kann.

Material und Methoden

Studiendesign

Die randomisiert-kontrollierte Studie erfolgte als heimbasiertes Training am Motomed-Armergometer über insgesamt zwölf Wochen. Die Teilnehmer wurden entweder in eine Trainingsgruppe oder eine Wartegruppe randomisiert. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit einer primär progredienten Multiplen Sklerose (PPMS; Polman et al., 2011) (12) sowie einer sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) mit einem EDSS zwischen 4,0 und 6,5. Das Alter betrug zwischen 18 und 60 Jahren. Hochgradige Herzerkrankungen, kognitive Defizite, Epilepsie oder Schwangerschaft zählten zu den Ausschlusskriterien.

Die Rekrutierung erfolgte über die MS-Datenbank der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf sowie über Informationsflyer, welche in verschiedenen neurologischen Praxen in Hamburg verteilt wurden.

Die Untersuchungen der Teilnehmer fanden jeweils in den entsprechenden Räumen des Universitätsklinikum Eppendorf statt. Die Zeitpunkte umfassten die Datenerhebung zu Beginn (Woche 0, T0) sowie nach der Intervention nach 12 Wochen (T1). Die Trainingsdaten wurden mit dem Motomed-Tool sowie zusätzlich durch schriftliche Dokumentation der Patienten erfasst. Angestrebt wurde ein tägliches Training anhand eines zuvor erstellten Trainingsplans, der für die Teilnehmer individuell angepasst wurde.

Die Randomisierung erfolgte anhand eines PC-generierten Algorithmus.

Messungen und Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war der 6-Minuten-Gehtest (6MWT; Goldmann et al. 2008). Es war den Patienten erlaubt, eine Gehhilfe während der Untersuchungen zu verwenden. Wichtig war, dass die Patienten bei allen Untersuchungen dieselbe Hilfe genutzt haben.

Zu den sekundären Endpunkten gehörten zusätzliche Mobilitätsparameter, wie der 5-time-sit-to-stand-test (5SST; Jensen et al., 2016), der Timed Tandem Walk, (TTW; Stellmann et al., 2014), der 25-Foot Walking Test (25FWT; Hobart et al., 2013) und der Timed Up and Go Test (TUG, Sebastiao et al., 2016). Darüber hinaus wurde der MS Walking Scale 12 (MSWS-12; Hobart et al., 2003) zur subjektiven Einschätzung der Gehfähigkeit verwendet.

Weitere sekundäre Endpunkte waren die Ergebnisse im verbalen Lern- und Gedächtnistest (VLMT; Helmstaedter et al., 1999)], die „Batterie für Aufmerksamkeitsleistung“ (TAP; Zimmermann, 1994) und weitere Messungen der deutschen Version des BICAMS (Filser et al., 2018), wie der Brief Visuospatial Memory-Test-Revised (BVMT-R; Tam und Schmitter-Edgecombe, 2013) und der Symbol Digit Modalities Test (SDMT; López-Góngora et al., 2015). Zusätzlich erfolgte eine subjektive Einschätzung der Lebensqualität anhand des Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument (HALEMS 10.0; Schäffler et al., 2013). Um die möglichen Auswirkungen der Intervention auf Müdigkeit und Depression zu messen, verwendeten wir die Fatigue Scale for Motor and Cognition (FSMC; Penner et al., 2009) und das Beck Depression Inventory (BDI-II; Hautzinger et al., 1995; Fischer et al., 2015; Hautzinger, 1991). Der Frenchay Activity Index (FAI; Ytterberg et al., 2008) wurde zur Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens herangezogen. Der EDSS wurde als weiteres Kontrollmaß erhoben.

Zusätzlich wurden mittels Spiroergometrie der Spitzen-Sauerstoffverbrauch (VO_{2peak}) in Milliliter pro Minute (ml/min) und der relative Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht (VO_2/kg Körpergewicht) in ml/min/kg als sekundärer Endpunkt aufgenommen und die Maximalleistung P_{max} in Watt (W) sowie die relative Leistung bezogen auf das Körpergewicht (rel.

P/Körpergewicht) in W/kg bestimmt. Die Spiroergometrie am Armkurbelergometer wurde als Rampentest mit einer Startleistung von 0 W und einer Steigerung von 5 W/min durchgeführt. Laktat, Blutdruck und Belastungsempfinden (Rate of perceived exertion (RPE), Borg Skala; Borg et al., 1982) wurden alle zwei Minuten gemessen. Zur Messung des Laktats wurde mit einem Kapillarröhrchen Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen. Die Herzfrequenz wurde mit einem Herzfrequenzmesser gemessen.

Weitere Untersuchungen, über die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird, waren eine Blutentnahme sowie eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Neurokraniums.

Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (CG)

Die Patienten wurden jeweils in eine Interventionsgruppe (IG) oder eine Kontrollgruppe (CG) randomisiert. Die Ergebnisse der Spiroergometrie, die im Rahmen der Erstuntersuchung (T0) stattgefunden hat, dienen als Grundlage für die Erstellung eines für jeden Patienten individuell angepassten Trainingsplan. Die Teilnehmer der Trainingsgruppe bekamen im Anschluss eine Einweisung in das Armergometer am UKE. Anschließend wurde der individuelle Ausgangspunkt für den Heimtrainingsplan gegebenenfalls angepasst, um das Ziel zu erreichen, das Training nahe der aeroben Schwelle durchzuführen und die aerobe Kapazität zu verbessern (Westhoff et al., 2013). Ein Trainingsintervall bestand aus sechs Minuten kurbeln mit Richtungswechsel pro Minute gefolgt von zwei Minuten passivem Kurbeln durch Unterstützung des Armergometers. Die Anzahl der Trainingsintervalle pro Trainingseinheit wurde zuvor festgelegt und in bestimmten Abständen gesteigert. Zunächst wurde mit einem Intervall begonnen. Das Training zu Hause erfolgte über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen. Das Gesamtziel bestand darin, sowohl die Leistung (in Watt) alle vier Wochen als auch die Anzahl der Trainingsintervalle gemäß des Trainingsplans über den Zeitraum zu steigern. Mit Hilfe der Borg-

Skala konnten die Patienten die empfundene Trainingsbelastung subjektiv einschätzen. Probanden, die das Training nach der Borg-Skala als „anspruchsvoll“ bewerteten (≥ 15 Punkte), fuhren zunächst mit gleicher Leistung fort und steigerten diese erst im Verlauf. Die Herzfrequenz wurde während des Trainings kontinuierlich mit einem Ohrclip überwacht. Zur Unterstützung und Betreuung der Patienten während des häuslichen Trainings wurden Telefonate und bei Bedarf Hausbesuche nach individuellen Bedürfnissen durchgeführt.

Den Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert wurden (CG), wurde die Möglichkeit zum Training am Armergometer nach der Untersuchung nach zwölf Wochen angeboten (T1).

Alle Patienten wurden telefonisch zu langfristigen Auswirkungen der Studie auf ihr Bewegungsverhalten mit selbst entwickelten Likert-Skala-Items und Multiple-Choice-Items befragt.

Datenanalyse

In der primären Analyse wurden die Veränderungen zwischen der IG und der CG vom Ausgangswert bis zur Woche zwölf verglichen. Gemäß den Leitlinien für die statistische Analyse klinischer Studien, die von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (CPMP/ICH/363/96 und CPMP/EWP/2863/99) veröffentlicht wurden, berechneten wir die primäre statistische Analyse für alle Ergebnisse unter der Verwendung von ANCOVA-Modellen. In diese primäre Analyse wurden keine weiteren Kovariablen einbezogen. Alle Primäranalysen wurden als Intention-to-Treat (ITT) durchgeführt und schlossen alle Patienten ein, die eine Gruppenzuweisung erhalten hatten.

Im Falle fehlender Daten wurden die primären ITT-Analysen mit einem LOCF-Ansatz (Last-Observation-Carried-Forward) durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Effekts in der ITT-Analyse wurden dieselben ANCOVA-Modelle für die gesamte Fallstichprobe als Sensitivitätsanalyse berechnet.

Genehmigung des Standardprotokolls, Rekrutierung und Patienteneinwilligung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Registrierungsnummer PV5408) und unter www.clinicaltrials.gov (NCT03147205) registriert. Bei allen Patienten wurde vor der Aufnahme in die Studie eine informierte Zustimmung eingeholt.

Ergebnisse

Rekrutierung

Die Rekrutierung der Teilnehmer begann im Dezember 2017 und die Studie wurde im Januar 2019 abgeschlossen. Nach dem Screening erfüllten 53 Patienten die Einschlusskriterien. Sie wurden im Verhältnis 1:1 in die IG oder CG randomisiert. 49 Patienten verfügten über vollständige Daten bei Studienbeginn. Für die Auswertung wurden alle randomisierten Patienten mit Baseline-Parametern von mindestens der primären Ergebnismessung eingeschlossen (d.h. 25 Patienten in der IG und 26 in der CG).

Demographie

Insgesamt zeigten die Patienten eine mäßige klinische Beeinträchtigung (mittlerer EDSS-Wert 5,5, SD 0,9, Spanne 4,0-6,5) und eine mittlere Krankheitsdauer von 13,6 Jahren (SD 6,2). Das Geschlechterverhältnis war mit 1,6:1 eher weiblich und beide Gruppen wiesen eine vergleichbare Verteilung der demografischen Parameter auf. Kognitive Defizite in mindestens einem der neuropsychologischen Tests (definiert durch >1 SD unterhalb der normativen Daten) wurden bei 41 Teilnehmern festgestellt, 20 davon in der IG. 17 Teilnehmer (davon neun in der IG) zeigten drei oder mehr kognitive Defizite.

Training am Armergometer

Die Patienten der IG absolvierten durchschnittlich 67 (SD 26,4) Trainingseinheiten. Die Gesamtdauer des Trainings reichte von 10 bis 48 Stunden, wie vom Motomed dokumentiert, und von 8 bis 48 Stunden, wie von den Patienten selbst dokumentiert. Die selbst dokumentierte und die von Motomed dokumentierte Trainingsdauer wichen bei einigen Patienten erheblich voneinander ab, was möglicherweise auf Schwierigkeiten bei der Handhabung mit dem Chipkartenlesesystems zurückzuführen war. Die Herzfrequenz während der Trainingseinheiten lag zwischen 87 Schlägen pro Minute (bpm) und 109

bpm (Mittelwert 94 bpm), während die maximale Herzfrequenz zwischen 89 bpm und 154 bpm (Mittelwert 114 bpm) lag. Der Mittelwert der Borg-Skala während der gesamten Trainingseinheiten lag zwischen 10,7 und 16,3 (Mittelwert 13,2). Sechs Patienten verteilten ihre Trainingseinheiten über den Tag (durchschnittlich 2,02 Einheiten/Tag).

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie, der 6MWT, nahm bei der IG um 18,2 m und bei der CG um 7,2 m zu. Dieser Unterschied war nach der ITT-Analyse nicht signifikant ($p=0,604$, ANCOVA).

Sekundäre Endpunkte

Beide Gruppen zeigten bei allen weiteren durchgeführten motorischen Untersuchungen zu Studienbeginn ähnliche Leistungen und keiner dieser Tests zeigte signifikante Behandlungseffekte. Die selbst eingeschätzte Gehfähigkeit, die anhand des MSWS12 gemessen wurde, zeigte zu Beginn der Studie eine mäßige Beeinträchtigung, die sich im Verlauf der Studie nicht wesentlich veränderte. Auch der EDSS zeigte sich im Verlauf des Trainings unverändert. Anhand des HALEMS konnten wir eine Verbesserung in der IG im Vergleich zur CG erkennen, obgleich die Veränderung wiederum gering war (0,1 Punkte in der IG und 0 Punkte in der CG, $p=0,045$, ANCOVA) und in den Subskalen nicht nachgewiesen werden konnte. Eine Verbesserung zeigte sich im BDI, obwohl es sich dabei nur um einen Trend handelte (ANCOVA $p = 0,091$). Im FSMC sahen wir keine Änderung im Verlauf der Studie. Auch im FAI zeigte sich keine relevante Änderung während des Studienzeitraums.

Die Messungen des verbalen Lernens, der Informationsverarbeitung und des Gedächtnisses, des räumlichen Lernens sowie der Aufmerksamkeit blieben während des gesamten Studienzeitraums stabil.

In der Spiroergometrie zeigte sich ein Trend bezüglich der Abnahme der $VO_2\text{peak/kg}$ in der CG und eine Zunahme in der IG. Passend hierzu nahm die

maximale Leistung der Patienten in der IG um 3,5 W zu, wohingegen sie in der CG um 3,7 W sank (ANCOVA, $p = 0.021$).

Langfristige Nachbefragung der Teilnehmer

In einer telefonischen Befragung ein bis zwei Jahre nach der ursprünglichen Studie wurden die Patienten zu ihrem Aktivitätsniveau vor und nach der Studie befragt. Von 17 Patienten, die in der IG teilgenommen hatten, konnten 16 Patienten (94%) kontaktiert werden. Auf Grundlage der angewendeten Drei-Punkte-Likert-Skala gingen die Teilnehmer der IG von einem nicht regelmäßig aktiven Niveau (Mittelwert 2,1, SD 0,8) zu einem regelmäßig aktiven Niveau (Mittelwert 2,7, SD 0,6) über. Um weiterhin aktiv zu sein, hätten sich alle 16 Befragten nach der Studie eine telefonische Rückmeldung gewünscht. Neun Teilnehmer gaben auf Nachfrage an, dass sie eine webbasierte interaktive Plattform als hilfreich erachtet hätten. Zudem gaben die Teilnehmer an, die Studie ebenfalls anderen Betroffenen zu empfehlen.

Diskussion

Obwohl ein Großteil der Patienten mit progredienter MS erhebliche Einschränkungen bei Ausdauerübungen mit den Beinen aufweisen, wurde ein aerobes Armtraining bei diesen Patienten bisher nur in begrenztem Umfang untersucht. Auf der Grundlage einer früheren Studie (Briken et al., 2014), haben wir eine Pilotstudie zur Armergometrie bei Patienten mit progredienter MS als heimbasiertes Training durchgeführt. Diese Studie zeigte, dass ein hochfrequentes Training zu Hause über drei Monate mit einer beträchtlichen Anzahl von 67 Sitzungen durchführbar ist. Zu erwähnen ist, dass an dieser Studie eine Kohorte von Patienten mit MS mit einem mittleren EDSS von 5,5 teilnahm. Da wir Patienten mit einem EDSS von bis zu 6,5 einbezogen haben, könnte eine fortgeschrittenere Behinderung bei einigen Patienten dazu beigetragen haben, dass insgesamt kein Behandlungseffekt nachweisbar war.

Allerdings hat unsere Studie ihren primären Endpunkt verfehlt. Während die meisten sekundären Endpunkte ebenfalls keine signifikanten Behandlungseffekte zeigten, beobachteten wir eine Zunahme der maximalen Leistung (P_{max}) der Teilnehmer in der IG. Dieser Effekt war zwar gering, spiegelte aber die Ergebnisse unserer früheren Studie wider (Briken et al., 2014). Da sich gezeigt hat, dass ein intensives Training bei Menschen mit fortgeschrittener Behinderung nicht nur durchführbar ist, sondern auch stärkere Effekte zeigt als ein aerobes Standardtraining (Campbell et al., 2018), könnte sogar eine höhere Trainingsbelastung machbar sein. Obwohl die Teilnehmer unserer Studie mit einem Chipkarten-Trainingsprogramm selbstständig trainierten, war ein erheblicher Anteil an telefonischer Betreuung notwendig, um die Patienten motiviert zu halten und etliche Fragen zu den Trainingsplänen oder des Geräts zu beantworten. Zudem gestaltete sich die Trainingsdokumentation bei einigen Patienten schwierig.

Insgesamt sollte also ein längerer Trainingszeitraum und idealerweise auch eine größere Intensität gewählt werden. Die Supervision der Patienten sollte über

einen engmaschigen Kontakt gewährleistet sein, insbesondere in der Anfangsphase des Trainings.

Da einige Patienten eine Aufteilung der täglichen Trainingseinheiten vornahmen und in mehreren, aber dafür kürzeren Einheiten trainierte, könnte auch dies dazu beigetragen haben, dass sich kein relevanter Trainingseffekt zeigte.

Obwohl die Idee zur Durchführung einer Armergometrie-Studie durch unsere frühere Studie (Briken et al., 2014) gerechtfertigt war, war das heimbasierte Training in unserer Studie bislang nicht erprobt. Allerdings zeigen die Daten eine plausible Adhärenz.

Unsere Studienkohorte war mit insgesamt 53 Patienten eher klein und die Ausgangsdaten von 6MWT, 25FWT und EDSS deuteten auf eine eingeschränkte Mobilität in der IG hin, was einen möglichen Effekt durch Intervention verhindert haben könnte. Möglicherweise hätte eine längere Studiendauer zu stärkeren Effekten geführt. In der Nachbefragung gaben die Teilnehmer der IG an, durch die Studie aktiver geworden zu sein und diese ebenfalls weiterempfehlen würden. Die meisten Studien zu Bewegungsinterventionen bei progredienter MS werden zudem in einem zeitlich befristeten Rehabilitations- oder ambulanten Rahmen durchgeführt und sind nicht in den Alltag der Patienten integriert. Daher denken wir, dass insgesamt längere Zeiträume erforderlich sind, um zu zeigen, ob Bewegung das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt oder sogar die Fitness und Funktionsfähigkeit verbessern kann. Ein Trainingskonzept bei progredienter MS sollte auf eine lebenslange Umsetzung abzielen, die je nach Krankheitsaktivität angepasst werden sollte.

Zusammenfassung

Zusammenfassung in deutscher Sprache

Fragestellung: Als eines der häufigsten und als sehr belastendes Symptom im Rahmen der chronischen MS gilt die Einschränkung der Mobilität. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass Armtraining die Gehfähigkeit der Patienten verbessern könnte, sodass wir dies als Ansatz zur Durchführung dieser Studie nahmen.

Methodik: Nach Randomisierung der Patienten, die an einer chronischen MS leiden (EDSS von 4,0 bis 6,5) in eine IG oder CG erfolgte ein heimbasiertes Training am Armergometer über insgesamt 12 Wochen. Als primären Endpunkt legten wir die zurückgelegte Strecke im 6MWT fest.

Ergebnisse: 39 Patienten führten die Studie vollständig durch. Im Ausgangspunkt wiesen die Teilnehmer der IG sowie der CG vergleichbare demographische Parameter auf. Die IG trainierte mit durchschnittlich 67 (SD 26,4) Trainingseinheiten. Der primäre Endpunkt unserer Studie, der 6MWT, wurde leider verfehlt. Es zeigte sich eine Zunahme im 6MWT bei der IG um 18,2 m und in der CG um 7,2 m ($p=0,604$). In den weiteren Untersuchungen der Mobilität sowie den neuropsychologischen Untersuchungen zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

Diskussion: Insgesamt deutet unsere Pilotstudie darauf hin, dass ein häusliches Training bei progredienter MS durchführbar ist, aber die Anforderungen in Bezug auf die Trainingsintensität und die Gesamtdauer der Studie zu gering zu sein scheinen, um eine mögliche positive Auswirkung des Armtrainings auf die Mobilität und kognitive Leistung darzustellen. Wir sind der Meinung, dass nachfolgende Studien über einen längeren Zeitraum sowie unter enger Trainingsbegleitung stattfinden sollten.

Zusammenfassung in englischer Sprache

Background: Walking disability is one of the most common and burdening symptoms in progressive MS. A recent study showed that arm ergometry could also improve walking performance.

Methods: After randomization of patients with progressive MS (EDSS between 4.0 and 6.5) into an IG or CG, home based training on the arm ergometer was carried out over 12 weeks. The primary endpoint was maximum walking distance measured by the 6MWT.

Results: 39 patients completed the study. At the beginning the participants of the IG and the CG had comparable demographic parameters, the mean EDSS was 5.5 (SD 0.9). The IG trained with an average of 67 (SD 26.4) training sessions. Unfortunately, the primary endpoint of our study (6MWT) was missed. There was an increase in the 6MWT of 18.2m in the IG and 7.2m in the CG ($p=0.604$). Likewise, no significant changes were found in the further investigations of mobility and cognitive functions.

Discussion: Overall, our pilot study suggests that a home-based training in progressive MS is feasible, but the current format seems too weak in exercise intensity and total duration to justify any valid conclusion on the effect of especially arm aerobic exercise on mobility and cognitive function in progressive MS. Follow-up studies should take place over a longer period of time and with supervision.

Literaturverzeichnis

- **Briken S**, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler.* (2014) 20:382–90. doi: 10.1177/1352458513 507358
- **Baird JF**, Sandroff BM, Motl RW. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherapeut.* (2018) 18:493– 502. doi: 10.1080/14737175.2018.1478289
- **Borg GA**. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* (1982) 14:377–381. doi: 10.1249/00005768-198205000-00012
- **Campbell E**, Coulter EH, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Scler Related Disord.* (2018) 24:55–63. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.005
- **Edwards T**, Pilutti L. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Multiple Scler Related Disord.* (2017) 14:31–9. doi: 10.1016/j.msard.2017.06.003
- **Filser M**, Schreiber H, Pöttgen J, Ullrich S, Lang M, Penner IK. The brief international cognitive assessment in multiple sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *J Neurol.* (2018) 265:2587– 93. doi: 10.1007/s00415-018-9034-1
- **Fischer A**, Fischer M, Nicholls R, Lau S, Poettgen J, Patas K, et al. Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain Behavior.* (2015) 5:e00365. doi: 10.1002/brb3.365
- **Gharakhanlou R**, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: a systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Multiple Scler J.*(2020). doi: 10.1177/1352458520917935. [Epub ahead of print]
- **Goldman MD**, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Multiple Scler.* (2008) 14:383–90. doi: 10.1177/1352458507082607
- **Hautzinger M**, Bailer M, Worrall H, Keller F. Beck-depressions-inventar (BDI). *Testhandbuch der deutschen Ausgabe.* Huber, Bern (1995)
- **Hautzinger M**. The beck depression inventory in clinical practice. *Nervenarzt.* (1991) 62:689–96
- **Heesen C**, Haase R, Melzig S, Poettgen J, Berghoff M, Paul F, et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* (2018) 137:356–62. doi: 10.1111/ane.12881
- **Helmstaedter C**, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. *Diagnostica.* (1999) 45:205–11. doi: 10.1026//0012-1924.45.4.205
- **Hobart JC**, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology.* (2013) 80:1509–17. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828cf7f3
- **Hobart JC**, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Measuring the impact of MS on walking ability. *Multiple Scler.* (2003) 60:31– 6. doi: 10.1212/WNL.60.1.31
- **Jensen HB**, Mamoei S, Ravnborg M, Dalgas U, Stenager E. Distribution- based estimates of minimum clinically important difference in cognition, arm function and lower body function after slow release-fampridine treatment of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* (2016) 7:58– 60. doi: 10.1016/j.msard.2016.03.007
- **Latimer-Cheung AE**, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review

- to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil.* (2013) 94:1800–28.e3. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.020
- **López-Góngora M**, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: An appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol.* (2015) 15:296. doi: 10.1186/s12883-015-0296-2
 - **Ludyga S**, Gerber M, Pühse U, Looser VN, Kamijo K. Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals. *Nat Human Behav.* (2020) 4:603– 12. doi: 10.1038/s41562-020-0851-8
 - **Polman CH**, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals Neurol.* (2011) 69:292–302. doi: 10.1002/ana.22366
 - **Penner IK**, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis.* (2009) 15:1509–17. doi: 10.1177/1352458509348519
 - **Schäffler N**, Schönberg P, Stephan J, Stellmann JP, Gold SM. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* (2013) 128:114–21. doi: 10.1111/ane.12083
 - **Sebastião E**, Sandroff BM, Learmonth YC, Motl RW. Validity of the timed up and go test as a measure of functional mobility in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabilitation.* (2016) 97:1072– 7. doi: 10.1016/j.apmr.2015.12.031
 - **Stellmann JP**, Vettorazzi E, Poettgen J, Heesen C. A 3meter Timed Tandem Walk is an early marker of motor and cerebellar impairment in fully ambulatory MS patients. *J Neurol Sci.* (2014) 346:99–106. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.001
 - **Tam JW**, Schmitter-Edgecombe M. The role of processing speed in the brief visuospatial memory test - Revised. *Clin. Neuropsychol.* (2013) 27:962– 72. doi:10.1080/13854046.2013.797500
 - **Thompson AJ**, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* (2018) 6736:1–15. doi: 10.1016/S0140-6736(18) 30481-1
 - **Westhoff M**, Rühle KH, Greiwing A, Schomaker R, Eschenbacher H, Siepmann M, et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-)Schwellen: positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Spiroergometrie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* (2013) 138:275–80. doi: 10.1055/s-0032-13 32843
 - **Ytterberg C**, Johansson S, Andersson M, Holmqvist LW, von Koch. L. Variations in functioning and disability in multiple sclerosis: a two-year prospective study. *J Neurol.* (2008) 255:967– 73. doi: 10.1007/s00415-008-0767-0
 - **Zimmermann PFB**. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. *Psytest: Würselen* (1994)

Erklärung des Eigenanteils

Meine Aufgabe bestand initial darin, zunächst die Durchführbarkeit der Studie mit drei Probanden zu prüfen. Währenddessen erfolgte in Zusammenarbeit mit Stefan Patra (Diplom-Sportwissenschaftler) die Erarbeitung eines Informationsblattes sowie eines Dokumentationsblattes, welches den Teilnehmern im Rahmen des Trainings am Armergometer ausgehändigt wurde. Teilweise erfolgte auch die Einweisung der Patienten in die Armergometer durch mich. Der Entwurf eines Flyers, die sowohl in der MS-Ambulanz des UKE, als auch in verschiedenen neurologischen Praxen Hamburgs ausgelegt wurden, lag ebenfalls in meinem Aufgabenbereich. Anschließend erfolgte die Rekrutierung der Patienten mit Terminierung und Durchführung der Baseline- und follow-up Untersuchungen, zwischenzeitlich auch mit Unterstützung einer weiteren Doktorandin. Unterstützung in den neuropsychologischen Testungen erfolgte durch Mitarbeiter der MS-Ambulanz, die sportmedizinischen Untersuchungen erfolgten durch Herrn Stefan Patra. Nach Abschluss der Untersuchungen erfolgte das Zusammentragen und Sammeln aller Daten. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Heesen sowie allen Co-Autoren erfolgte die Erstellung der Publikation. Die statistischen Auswertungen erfolgten durch den Co-Autor Herrn Prof. Gold sowie Herrn E. Vettorazzi. Eine persönliche sowie elektronische (telefonisch sowie über E-Mail-Kontakt) Supervision erfolgte während der gesamten Trainingszeit der Patienten durch mich. Ebenso lag es in meinem Aufgabenbereich, zu koordinieren, welcher Patient zum gegebenen Zeitpunkt mit einem Armergometer ausgestattet werden sollte.

Zusammenfassend bestanden die Hauptaufgaben in der Rekrutierung der Studienteilnehmer sowie in der klinischen Durchführung der Untersuchungen. Nach Abschluss erfolgte die Erstellung der Publikation in der Grundfassung durch mich sowie dann die Einreichung des Manuskriptes in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Heesen, der mich in meiner Begeisterung für die Neurologie bestärkt sowie in der langjährigen Betreuung jederzeit uneingeschränkt unterstützt und motiviert hat. Auch während der Erstellung der Publikation war er mit wertvollen Tipps und hilfreicher Kritik jederzeit eine große Hilfe.

Zudem bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Stefan Gold für seine Mithilfe, insbesondere in der statistischen Auswertung und Beantwortung jeglicher Fragen. Außerdem gilt mein Dank Stefan Patra, der hinsichtlich sportwissenschaftlicher Fragen jederzeit erreichbar war. Dr. med. Sina Rosenkranz möchte ich für ihre hilfreichen Tipps und Unterstützung danken. Ein weiterer Dank gilt dem gesamten Team der MS-Ambulanz des UKE, mit dem es sehr viel Spaß gemacht hat, zusammen zu arbeiten.

An letzter Stelle möchte ich mich bei meinem Ehemann Jan-Philipp sowie meiner Familie für die liebevolle Unterstützung und Motivation bedanken.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

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: