

Aus dem Institut für Sport und Sportwissenschaft  
Arbeitsbereich für Leistung und Gesundheit (Sportmedizin)  
Fakultät 16 Kunst- und Sportwissenschaften  
Der Technischen Universität Dortmund

**Heterogenität der Effekte von Ausdauertraining zur Steigerung der  
kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit Multipler Sklerose –  
aktuelle Evidenz und zukünftige Herausforderungen**

An der Technischen Universität Dortmund  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaft

vorgelegt von  
Marit Lea Schlagheck  
aus Duisburg

Dortmund 2023

Veröffentlichung als Dissertation in der Fakultät Kunst- und Sportwissenschaft, Dortmund

Erster Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. med. Christoph Heesen
Vorsitzende des Promotionsausschusses:	Prof. Dr. Barbara Welzel
Datum der Disputation	20.12.2023

## Eidesstattliche Erklärung

Vorname Name

Straße Hausnummer

PLZ Ort

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

- dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Heterogenität der Effekte von Ausdauertraining zur Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit Multipler Sklerose – aktuelle Evidenz und zukünftige Herausforderungen**

selbstständig verfasst, keine Textabschnitte von Dritten oder aus eigenen Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen und alle von mir benutzten Hilfsmittel und Quellen angegeben habe,

- dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Vermittlungstätigkeiten oder für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die vorliegende Dissertation noch nicht veröffentlicht habe,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe,
- dass ich noch kein Promotionsgesuch gestellt habe,
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe,
- dass mir die geltende Promotionsordnung der Fakultät bekannt ist,
- und dass ich die Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Technischen Universität Dortmund kenne und beachtet habe.

Dortmund, 25.07.2023

Marit Lea Schlagheck

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer für die enge Begleitung meines Promotionsvorhabens bedanken. Vielen Dank für die ehrliche Beratung, die Förderung und vor allem die zahlreichen Möglichkeiten zur akademischen und persönlichen Weiterentwicklung.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christoph Heesen für die Begutachtung meiner Dissertation als Zweitgutachter.

Ich möchte mich bei meiner gesamten Arbeitsgruppe sowohl in Dortmund als auch in Köln bedanken. Die von Euch geschaffene Arbeitsatmosphäre ist motivierend und einzigartig.

Ein besonderer Dank richtet sich an meine KollegInnen Dr. Florian Javelle, Dr. Annette Rademacher, Dr. Niklas Joisten und Dr. Alexander Schenk. Eure persönliche Unterstützung und fachlichen Diskussionen haben mich stets inspiriert und einen wertvollen Beitrag zu meiner Dissertation geleistet. Vielen lieben Dank.

Darüber hinaus danke ich Dr. Jens Bansi und der Arbeitsgruppe in Valens für die wertvolle Zusammenarbeit, die diese Dissertation erst ermöglicht hat. Nicht zuletzt bin ich dankbar für die besondere und konstruktive Zeit, die ich in Valens verbringen durfte.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Oma sowie meinen engen FreundInnen und meinem Freund. Ich bin zutiefst dankbar für euer Interesse an meiner Forschungsarbeit, eure unermüdliche Zuversicht und vor allem für eure umfassende Liebe. Ihr habt mir gelehrt meine Ziele zu verfolgen und dabei das Wesentliche nicht aus den Augen zu verlieren.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract .....	V
1 Einleitung .....	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund .....	3
2.1 Klinische Grundlagen der Multiplen Sklerose.....	3
2.2 Sportliches Training als therapeutischer Ansatz bei MS.....	5
2.3 Kardiorespiratorische Fitness bei MS .....	18
2.3.1 Definition und Relevanz der kardiorespiratorischen Fitness .....	18
2.3.2 Messverfahren der kardiorespiratorischen Fitness.....	20
2.4. Individuelle Response auf Ausdauertrainingsmethoden.....	22
3 Fragestellungen und Hypothesen .....	26
4 Methoden und Ergebnisse.....	27
5 Diskussion .....	34
5.1 Ergebnisdiskussion .....	34
5.2 Methodendiskussion .....	44
6 Fazit und Ausblick .....	48
7 Literaturverzeichnis .....	50
8 Anhang.....	63

## Abkürzungsverzeichnis

ACSM	American College of Sports Medicine
AF	Atemfrequenz
AZV	Atemzugvolumen
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CPET	Kardiopulmonale Belastungsuntersuchung
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EqCO <sub>2</sub>	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
EqO <sub>2</sub>	Atemäquivalent für Sauerstoff
HF	Herzfrequenz
HF <sub>max</sub>	maximale Herzfrequenz
HF <sub>peak</sub>	maximal-erreichte Herzfrequenz
HIIT	Hochintensives Intervalltraining
MICT	Moderat-intensives kontinuierliches Ausdauertraining
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
OUES	Oxygen Uptake Efficacy Slope
O <sub>2</sub> -Puls	Sauerstoffpuls
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub>	Endtidal-Partialdruck für Sauerstoff
P <sub>ET</sub> O <sub>2</sub>	Endtidal-Partialdruck für Kohlenstoffdioxid
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
RER	Respiratorische Austauschrate
RPE	Rating of perceived exertion
VAT	Ventilatorisch-bestimmte anaerobe Schwelle
ṠCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidabgabe
ṠE	Atemzeitvolumen
ṠE <sub>max</sub>	maximales Atemzeitvolumen
ṠO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
ṠO <sub>2max</sub>	maximale Sauerstoffaufnahme
ṠO <sub>2peak</sub>	maximal-erreichte Sauerstoffaufnahme
ṠO <sub>2peak/kg</sub>	maximal-erreichte Sauerstoffaufnahme relativ zum Körpergewicht
Watt <sub>max</sub>	maximale Leistung (in Watt)
ZNS	Zentrales Nervensystem
6-MGT	6-Minuten-Gehtest

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Schematische Darstellung des Zahnrad-Modells nach Wasserman (1967) .....	18
<b>Abbildung 2.</b> Anzahl der adäquat berücksichtigten Trainingsprinzipien in Studien zur Steigerung der Kraft- oder Ausdauerleistungsfähigkeit bei Personen mit MS.....	28
<b>Abbildung 3.</b> (A) Dokumentation der Komponenten (Häufigkeit, Intensität, Dauer, Modalität) geplanter Trainingsinterventionen (B) Dokumentation der Trainingsadhärenz.....	29
<b>Abbildung 4.</b> Mittlere Veränderung der $\dot{V}O_{2peak/kg}$ , getrennt nach Interventionsgruppen .....	32
<b>Abbildung 5.</b> Individuelle, absolute Veränderungen der $\dot{V}O_{2peak/kg}$ (t1-t0), getrennt nach Interventionsgruppen.....	33

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Übersicht bestehender systematisch-angelegter Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu den Effekten körperlichen Trainings auf motorische Fähigkeiten und patientenzentrierte Endpunkte .....	13
---	----

## Zusammenfassung

Körperliches Training gewinnt als nicht-medikamentöse Therapiemaßnahme bei Multipler Sklerose (MS) zunehmend an Bedeutung. Indes wird MS in der globalen Gesundheitsinitiative *Exercise is Medicine*<sup>®</sup> (Bewegung ist Medizin) berücksichtigt, deren Ziel es ist, evidenzbasierte Trainingsempfehlungen standardmäßig in den Behandlungsplan zu integrieren. Die aktuelle Studienlage zeigt jedoch uneinheitliche und teilweise konträre Effekte von Ausdauertraining hinsichtlich verschiedener physiologischer, biologischer und patientenzentrierter Endpunkte. Dies schränkt den Transfer der gewonnenen Erkenntnisse in die klinische Praxis ein. Die vorliegende Dissertation untersucht die folgenden potenziellen Einflussfaktoren auf die Heterogenität der Ergebnisse zwischen und innerhalb von Studien:

- (i) die Qualität der Interventionsinhalte und deren Dokumentation,
- (ii) die Aussagekraft der Ergebnismessung, und
- (iii) Faktoren der individuellen Trainingsresponse.

Die erste Publikation beinhaltet einleitend eine systematische Literaturrecherche, die die Qualität bisher veröffentlichter Kraft- oder Ausdauertrainingsinterventionen mit Personen mit MS hinsichtlich der Einhaltung trainingswissenschaftlicher Prinzipien und Standards in der Dokumentation untersucht. Die zweite Publikation stellt eine Querschnittsstudie zur Aussagekraft der Spiroergometrie zur Erfassung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS dar. Schließlich werden in der dritten Publikation die interindividuellen, belastungsinduzierten Effekte zweier unterschiedlicher Ausdauerbelastungsprotokolle auf die kardiorespiratorische Fitness untersucht und potentielle Prädiktoren identifiziert.

Die Ergebnisse der ersten Publikation zeigen, dass in bisherigen Interventionsstudien die Trainingsprinzipien unzureichend berücksichtigt wurden. Fehlende signifikante Ergebnisse können auf Unzulänglichkeiten in der Trainingsgestaltung zurückgeführt werden, was zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Effekte von körperlichem Training führt. Gleichzeitig berichten nur knapp 50% der untersuchten Studien adäquat über die Inhalte der Trainingsintervention und nur 3% über die Trainingsadhärenz. Dies schränkt sowohl die Interpretation als auch die Reproduzierbarkeit der vorhandenen Daten ein. Publikation 2 zeigt, dass mehr als 40% der Personen mit MS in stationärer Rehabilitation nicht die allgemeinen Kriterien einer maximalen kardiorespiratorischen Belastung erfüllen. In Abhängigkeit von dem berücksichtigten Kriterium nimmt die Wahrscheinlichkeit einer validen Erfassung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit sekundär-progredienter Verlaufsform und mit zunehmendem Schweregrad sowie in Abhängigkeit von Geschlecht und Körperkomposition der Betroffenen ab. Dies schränkt die Beurteilung des Fitnesszustandes und der Effektivität von Trainingsprogrammen sowie die Trainingssteuerung ein. Schließlich bestätigen die



Ergebnisse der Interventionsstudie in Publikation 3 signifikante Verbesserungen der kardiorespiratorischen Fitness auf Gruppenebene nach sowohl hochintensivem Intervalltraining (HIIT) als auch nach moderat-intensivem kontinuierlichem Training. Auf individueller Ebene profitierten jüngere Personen mit geringerer Baseline-Fitness, die HIIT durchführten, am meisten von der dreiwöchigen Trainingsintervention hinsichtlich einer Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation, dass die heterogenen Studienergebnisse zu den Effekten von Ausdauertraining bei Personen mit MS durch Mängel in der Interventionsgestaltung, eine unzureichende Aussagekraft der Ergebnismessung und interindividuelle Unterschiede in der Trainingsresponse beeinflusst werden. Um die Evidenz für körperliches Training mit der Evidenz für medikamentöse Behandlungen vergleichbar zu machen, ist es unerlässlich, dass die Gestaltung und Dokumentation den entsprechenden Standards gleichkommen. Zukünftige Studien sollten optimierte Möglichkeiten zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness und zur Trainingssteuerung bei Personen mit MS untersuchen. Darüber hinaus ist es wichtig, Faktoren der individuellen Trainingsresponse zu berücksichtigen, um personalisierte Trainingsansätze zu entwickeln, die den Bedürfnissen der Betroffenen gerecht werden. Die Berücksichtigung dieser Aspekte kann das Verständnis und die Anwendung von Ausdauertraining als therapeutische Maßnahme bei MS verbessern.

## Abstract

Physical exercise is becoming an increasingly important non-drug treatment for multiple sclerosis (MS). As such, MS is included in the global health initiative Exercise is Medicine®, which aims to integrate evidence-based exercise recommendations into standard care. However, current studies show inconsistent and partly contradictory effects of endurance training on various physiological, biological and patient-centred endpoints. This limits the translation of the findings into clinical practice. This dissertation examines the following potential factors influencing the heterogeneity of results between and within studies:

- (i) the quality of the intervention and its reporting,
- (ii) the validity of outcome measurement, and
- (iii) factors of individual training response.

The first publication represents a systematic literature review that examines the quality of previously published strength or endurance training interventions for people with MS in terms of adherence to exercise science principles and standards in reporting. The second publication presents a cross-sectional study of the validity of measuring cardiorespiratory fitness using spiroergometry in people with MS. Finally, the third publication examines the inter-individual effects of two different endurance exercise protocols on cardiorespiratory fitness and identifies potential predictors.

The results of publication 1 show that previous intervention trials have not adequately addressed the training principles. The lack of significant results may be due to inadequate training interventions, leading to an underestimation of the true effect of physical exercise. At the same time, only about 50% of the trials adequately reported on the content of the exercise intervention and only 3% adequately reported on exercise adherence. This limits both the interpretation and the replication of results. In addition, publication 2 shows that more than 40% of people with MS in inpatient rehabilitation do not meet the general criteria for maximal cardiorespiratory exercise. Depending on the criterion considered, the likelihood of a valid measurement of cardiorespiratory fitness decreases in persons with secondary progressive MS and as disease severity increases. It further depends on the sex and body composition of the individual. This limits the ability to assess fitness status, to evaluate the effectiveness of the exercise intervention and to monitor the intensity of exercise. Finally, the results of the intervention study in publication 3 confirm significant improvements in cardiorespiratory fitness after both high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training at a group level. On an individual level, younger people with lower baseline fitness who completed HIIT benefited the most from the three-week training intervention in terms of cardiorespiratory improvements.

In summary, the results of this dissertation demonstrate that deficiencies in intervention design, insufficient validity of outcome measurement and inter-individual differences in training response

## *Abstract*

contribute to the heterogeneous study results on the effects of endurance training in people with MS. To make the evidence for physical exercise comparable to that for drug treatments, it is essential that the intervention and reporting meet relevant standards. Future studies are needed to investigate improved methods of assessing cardiorespiratory fitness and training control in people with MS. In addition, it is important to consider factors of individual training response in order to develop personalised training approaches that meet the needs of individuals with MS. Consideration of these aspects may improve the understanding and application of endurance training as a therapeutic intervention in MS.

## 1 Einleitung

Die kardiorespiratorische Fitness (auch bezeichnet als aerobe Kapazität) gilt als zentraler Indikator für den Gesundheitszustand und die Leistungsfähigkeit sowohl in der gesunden Bevölkerung als auch bei Personen mit Multipler Sklerose (MS). Sie korrespondiert mit Determinanten auf allen Ebenen der Skala der Internationalen Klassifizierung der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF; Langeskov-Christensen et al., 2015), wie beispielsweise Gehfähigkeit (Madsen et al., 2019; Sandroff et al., 2013), Kognitionsleistung (Sandroff et al., 2016a), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Koseoglu et al., 2006) und Partizipation (Driehuis et al., 2018), und stellt somit einen wesentlichen Faktor für das Wohlbefinden und die Selbstständigkeit von Betroffenen dar. Neben einem reduzierten Aktivitätsniveau (Kinnett-Hopkins et al., 2017; Macdonald et al., 2023), weisen Personen mit MS im Vergleich zur gesunden Bevölkerung jedoch auch eine reduzierte kardiorespiratorische Fitness auf (Langeskov-Christensen et al., 2015).

Bis in die 1990er Jahre hinein, wurde körperliches Training noch als negativ auswirkender «Stressor» für Personen mit MS eingestuft. Körperliches Training und die damit verbundene erhöhte Körperwärme wurden als potentielle Auslöser angesehen, die Symptome wie Spastik, Optikusneuritis und Fatigue verstärken sowie Schübe provozieren können (Guthrie & Nelson, 1995) und daher vermieden werden sollten. Levine (1985) erwähnte als einer der ersten den therapeutischen Nutzen von regelmäßiger Bewegung bei MS. In den letzten 20 Jahren ist die Anzahl an Forschungsarbeiten, die sich mit der Fragestellung befassen, ob Sport und Bewegung bei MS möglich und gar förderlich ist, enorm gestiegen (Dalgas et al., 2020). So kann körperliches Training einen wichtigen Therapiebaustein darstellen, mit dem Schwächen in der Ausdauer, Kraft und Gehfähigkeit sowie Fatigue verbessert werden können (Motl et al., 2017). Schließlich wird körperliches Training nicht nur als symptomatische Therapie bei MS betrachtet, sondern auch sein neuroprotektives und krankheitsmodifizierendes Potenzial diskutiert (Dalgas et al., 2019; Dalgas et al., 2022; Heesen & Rosenkranz, 2022; Motl & Sandroff, 2022; Proschinger et al., 2022). Insbesondere gezieltem und regelmäßigem Ausdauertraining wird heute als unterstützende Therapiemaßnahme, u.a. wegen seiner antiinflammatorischen Wirkungsweise, eine bedeutende Rolle zugeschrieben (Joisten et al., 2019; Zimmer et al., 2018). Angesichts des entzündlichen Charakters der Erkrankung sind diese Effekte äußerst relevant. Darauf aufbauend wird auch in der Behandlung und Betreuung von Personen mit MS die globale Gesundheitsinitiative *Exercise is Medicine*<sup>®</sup> (Bewegung ist Medizin) zunehmend propagiert (Dalgas et al., 2022; Pedersen & Saltin, 2015) und Empfehlungen zur Durchführung von körperlicher Aktivität und Training bei MS wurden veröffentlicht (Kalb et al., 2020). Doch auch wenn der aktuelle Konsens die positive Wirkung von Ausdauertraining auf körperliche Funktionen bei MS ausspricht und vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Trainierbarkeit von Personen mit MS präsentiert

werden, zeigen sich heterogene und zum Teil kontroverse Ergebnisse innerhalb (Baird & Motl, 2019) und zwischen (Motl et al., 2017) den Studien. Insbesondere wenn konkrete Handlungsempfehlungen für das Individuum ausgesprochen werden sollen, fehlt es an Evidenz. Übergeordnetes Ziel sollte es sein, Trainingserfolge nicht nur auf Gruppenebene sichtbar zu machen, sondern auch auf individueller Ebene zu ermöglichen. Dazu ist es erforderlich, die Determinanten für die Wirksamkeit von Ausdauertraining bei MS zu identifizieren. Motl et al. (2022) haben kürzlich darauf hingewiesen, dass die Generierung einer soliden Wissensbasis aus der Perspektive der Implementationsforschung für die Integration von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis und für die öffentliche Gesundheitspolitik von entscheidender Bedeutung ist, um das Leben der Betroffenen positiv zu beeinflussen.

Vor diesem Hintergrund sollen in der vorliegende Arbeit Faktoren untersucht werden, die die Heterogenität der Ergebnisse zwischen und innerhalb von Studien erklären können. Dies betrifft sowohl Faktoren, die in Bezug zum Studiendesign stehen (Angemessenheit der Interventionsinhalte, Adhärenz zu den Trainingsprotokollen, Aussagekraft des Messverfahrens und protokollspezifische Parameter, z.B. Trainingsmodalität und Trainingsintensität), als auch persönliche und MS-spezifische Charakteristika (Baird & Motl, 2019). Ziel ist es, Herausforderungen in der Gestaltung und in der Interpretation von Interventionsstudien zur Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS zu identifizieren. Darauf aufbauend sollen Perspektiven für zukünftige Studien erarbeitet werden, um deren Aussagekraft zu den Effekten von Ausdauertraining bei MS zu erhöhen und einen optimalen gesundheitlichen Nutzen zu erzielen.

## **2 Wissenschaftlicher Hintergrund**

Im folgenden Kapitel werden zunächst klinische Grundlagen des Krankheitsbildes MS erläutert. Anschließend soll die aktuelle Evidenz zu sporttherapeutischen Maßnahmen zur Verbesserung körperlicher Einschränkungen, krankheitsspezifischer Symptome und patientenzentrierter Endpunkte bei MS vorgestellt werden. Darauf aufbauend werden die kardiorespiratorische Fitness von Personen mit MS sowie Messverfahren zur Erhebung dieser näher thematisiert. Zuletzt werden potentielle Determinanten der individuellen Response auf standardisierte Ausdauertrainingsreize hinsichtlich einer Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS vorgestellt.

### **2.1 Klinische Grundlagen der Multiplen Sklerose**

Multiple Sklerose (Encephalomyelitis disseminata) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die, ausgelöst durch örtlich-disseminierte Läsionen in der grauen und weißen Substanz, eine fortschreitende Demyelinisierung von Nervenfasern (Verlust von neuronalen Myelinscheiden) und eine axonale Schädigung (Neurodegeneration) umfasst (Lassmann, 2018; The Multiple Sclerosis International Federation, 2020).

Die Pathogenese der Erkrankung ist bisher nicht abschließend geklärt. Es wird angenommen, dass MS eine autoimmun-vermittelte Erkrankung ist, bei der autoreaktive, periphere Lymphozyten und Phagozyten (sog. Fresszellen) die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das ZNS eindringen (Compston & Coles, 2008). Dort werden Myelinscheiden von Nervenfasern zerstört. Im Verlauf prägen unabhängig von fokaler Demyelinisierung eine fortschreitende diffuse Inflammation, eine axonale Schädigung und eine Hirnatrophie das Krankheitsbild. Es wird angenommen, dass der Beitrag des peripheren Immunsystems mit der Krankheitsprogression abnimmt (Hemmer et al., 2015). Zur Diagnose werden die sogenannten McDonald-Kriterien herangezogen (Thompson et al., 2018), die das Vorliegen klinischer Symptome und den Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination von Läsionen im ZNS erfordern. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose.

Bei ca. 85% der Betroffenen verläuft die frühe Erkrankungsphase schubförmig (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Es treten akute Symptome auf, die durch akute inflammatorische Prozesse und Läsionen im ZNS hervorgerufen werden und später teilweise oder vollständig remittieren. In der späteren Erkrankungsphase verlängern sich die Abstände zwischen den Schüben bei kontinuierlicher Krankheitsprogression, bis die Schübe und anschließenden Remissionsphasen schließlich gänzlich ausbleiben (sog. sekundär progrediente Verlaufsform) (Compston & Coles, 2008). Bei ca. 12% der Betroffenen wird initial eine primär progrediente Verlaufsform diagnostiziert und remittierende Schübe bleiben von Beginn an aus (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020).

Es bestehen unterschiedliche Hypothesen zu den Gründen und den Mechanismen der zellulären Invasion in das ZNS im frühen Stadium der Erkrankung. Jüngst veröffentlichte Arbeiten unterstützen die Hypothese eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Entstehung und klinischen Manifestation von MS und einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (Bjornevik et al., 2022; Schneider-Hohendorf et al., 2022). Das Epstein-Barr-Virus ist ein weitverbreitetes Virus, das u.a. infektiöse Mononukleose (sog. Pfeiffersches Drüsenfieber) verursachen kann und mit weiteren Autoimmunkrankheiten assoziiert wird. Darüber hinaus werden beständig Umweltfaktoren diskutiert, die das Erkrankungsrisiko für MS beeinflussen können. Dazu gehören das Aufwachsen bzw. Leben in äquatorfernen Ländern, die Sonnenexposition und der damit verbundene Vitamin-D-Mangel, sowie das Ernährungs- und Rauchverhalten. Zudem sind familiäre Häufungen bekannt, so dass auch einer genetischen Disposition eine entscheidende Rolle für das Erkrankungsrisiko zugeschrieben wird (Compston & Coles, 2008). Weitere Forschung ist notwendig, um die Hintergründe der Erkrankung besser zu verstehen.

Weltweit sind etwa 2.8 Millionen Menschen an MS erkrankt (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Die Verteilung ist durch lokale Unterschiede gekennzeichnet, wobei die Prävalenz in den gemäßigten Breiten, insbesondere in Europa, erhöht ist. In Deutschland wurde die Krankheitsprävalenz zuletzt auf ca. 223 000 Menschen geschätzt (Daltrozzo et al., 2018; Holstiege et al., 2018) und eine deutliche Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahren mit aktuell 18 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern erfasst (Holstiege et al., 2018). Es bleibt offen, inwiefern die steigende Inzidenz auf eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungsrate oder auf eine verbesserte Diagnostik und globale Erfassung zurückzuführen ist (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Betroffene erhalten die Diagnose häufig im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und Frauen sind in westlichen Ländern in einem Verhältnis von bis zu 3:1 häufiger betroffen (Koch-Henriksen & Sorensen, 2010). Bei der primär progredienten Verlaufsform ist das Erkrankungsrisiko für beide Geschlechter ausgeglichen.

Je nach Lage der Läsionen im Gehirn oder Rückenmark kommt es zu einer Vielfalt von neurologischen Symptomen und Ausfallerscheinungen. Klinische Manifestationen zeigen, dass vielfach motorische, sensorische, visuelle und/oder autonome Systeme betroffen sind. So gehören körperliche Funktionseinschränkungen (d.h. Reduktion der Kraft-, Ausdauer- und Koordinationsfähigkeit, Spastizität, sensorische Funktionsstörung, Sehstörung), kognitive Einschränkungen, eine ausgeprägte körperliche und mentale Erschöpfung (sog. Fatigue), sowie Funktionsstörungen von Darm und Blase zu den häufigsten Symptomen von MS (Compston & Coles, 2008; Kister et al., 2013). Diese führen zu einer verminderten Selbstständigkeit der Betroffenen und stellen eine hohe Belastung für Angehörige und Nahestehende dar. Zudem besteht im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Suizidrisiko (Marrie et al., 2018), welches das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer schweren

Depression widerspiegelt. Dies kann auf eine zerebrale Inflammation und/oder durch die psychische Belastung der fortschreitenden Erkrankung zurückzuführen sein (Compston & Coles, 2008; Marrie et al., 2018). Schließlich ist die Lebenserwartung bei MS um 5 bis 10 Jahre reduziert (Bronnum-Hansen et al., 2004).

Kurative Therapien für MS existieren bisher nicht. So ist es nur bedingt möglich den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen. Einen wichtigen Beitrag zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs leisten medikamentöse Therapieansätze, die vor allem auf eine Reduktion der zentralen Inflammation abzielen. Die drei Therapiesäulen stellen die „akute Schubtherapie“, die „verlaufsmodifizierende Immuntherapie“ und die „symptombezogene Therapie“ dar (Hemmer et al., 2021). Diese führen zu erheblichen Kosten für die Patient:innen und die Gesellschaft. Zudem sind Nebenwirkungen, wie grippeähnliche Symptome, Magen-Darm-Beschwerden, Abgeschlagenheit und Schwindel häufig und können schwerwiegend sein (z.B. progressive multifokale Leukenzephalopathie) (Hemmer et al. 2021).

## 2.2 Sportliches Training als therapeutischer Ansatz bei MS

Aufgrund der zuvor dargelegten Nachteile der medikamentösen Therapie von Personen mit MS besteht ein hoher Bedarf an einer effektiven, begleitenden nicht-medikamentösen Therapie. So wurden in den letzten Jahren vermehrt bewegungstherapeutische (Physio-, Sport- und Hippotherapie), neuropsychologische, kognitiv-verhaltenstherapeutische, physikalische (Elektrostimulation, Atemtherapie, hyperbare Sauerstofftherapie) und ernährungsbasierte Ansätze, sowie Programme für Energie- und Fatiguemanagement, für eine berufliche Wiedereingliederung sowie für eine kognitive und multidisziplinäre Rehabilitation entwickelt (Khan & Amatya, 2017). Die Therapieansätze zielen dabei auf positive Veränderungen motorischer Fähigkeiten (Kraft, Ausdauer, Beweglichkeit, Koordination, Gleichgewicht), auf Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten und MS-spezifischer Symptome (Spastik, Fatigue, Depression) sowie auf eine Steigerung der Partizipation und Lebensqualität ab (Khan & Amatya, 2017).

Khan und Amatya (2017) fassten die Ergebnisse von bisherigen systematischen Reviews, die nicht-medikamentöse rehabilitative Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Funktion und Partizipation von Personen mit MS untersuchten, zusammen. Von insgesamt 39 eingeschlossenen Reviews, untersuchten elf primär sport- und bewegungstherapeutische Interventionen (im Englischen bezeichnet als *exercise therapy*). Die Interventionen erstreckten sich über einen Zeitraum von 2 bis 26 Wochen und umfassten ein breites Spektrum von Übungsmodalitäten. Dazu gehörten Ausdauer- und Krafttraining, Gleichgewichtsübungen, Gehübungen, Programme ohne spezifischen Fokus auf eine motorische Komponente an Land oder im Wasser (u.a. Yoga, Klettern, Aquagymnastik), sowie multimodale Programme. Die Autor:innen konkludieren eine starke Evidenz für sporttherapeutische Maßnahmen zur Steigerung der funktionellen, körperlichen Leistungsfähigkeit (d.h. Muskelkraft,



aerobe Kapazität, Gehfähigkeit), zur Reduktion von Fatigue und zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Khan & Amatya, 2017). Hingegen ist die Wirksamkeit bewegungs- und sporttherapeutischer Programme zur Verbesserung kognitiver Funktionen, der Gleichgewichtsfähigkeit und depressiver Symptome bislang unzureichend gesichert. Es mangelt an methodisch robusten Studien (Khan & Amatya, 2017). Motl et al. (2017) bekräftigten die Ergebnisse in einem narrativen Review zu den Effekten von körperlichem Training bei MS. Abgrenzend zu Khan und Amatya (2017) legen Motl et al. (2017) allerdings nahe, dass unzureichende Evidenz für eine verbesserte Lebensqualität infolge von körperlichem Training besteht.

Seit der Literaturrecherche von Kahn und Amatya im Januar 2016 und von Motl et al. im Juli 2017 wurde eine Vielzahl weiterer Studien und systematischer Übersichtsarbeiten veröffentlicht. Im Folgenden wird daher der aktuelle Kenntnisstand zu den Effekten von körperlichem Training auf motorische Fähigkeiten und patientenzentrierte Endpunkte aus aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (publiziert bis April 2023) dargestellt (siehe Tabelle 1).

#### *Ausdauerfähigkeit*

Körperliche Beeinträchtigungen und psychische Belastungen tragen dazu bei, dass Personen mit MS deutlich weniger aktiv sind als die Allgemeinbevölkerung (Kinnett-Hopkins et al., 2017). Dies führt zu einer physischen Dekonditionierung, die schließlich weitere Komorbiditäten und eine Verstärkung von Symptomen wie Hypertonie, Depression und Fatigue auslöst (Ciampi et al., 2020). Die Aufrechterhaltung und Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit ist daher in der Rehabilitation bei MS von entscheidender Bedeutung.

Vier Metaanalysen untersuchten die Auswirkungen von körperlichem Training auf die Ausdauerleistungsfähigkeit bei Personen mit MS (Andreu-Caravaca et al., 2021; Langeskov-Christensen et al., 2015; Platta et al., 2016; Taul-Madsen et al., 2021) und berichten größtenteils vielversprechende Ergebnisse. Während drei der vier Metaanalysen einen moderaten bis großen Effekt (Cohen's  $d=0.47$ ; Hedges'  $g=0.63-0.88$ ) von körperlichem Training zur Steigerung der Ausdauerleistung berichten (Langeskov-Christensen et al., 2015; Platta et al., 2016; Taul-Madsen et al., 2021), konnte in einer weiteren Metaanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen der Trainingsgruppe und der Kontrollbedingung festgestellt werden (Andreu-Caravaca et al., 2021). Die Schlussfolgerung von Andreu-Caravaca et al. (2021) ist allerdings u.a. aufgrund fehlerhafter Interpretation der Kontrollbedingung zweier eingeschlossener Studien als verzerrt anzusehen. In diesen Studien handelte es sich bei der Kontrollbedingung um eine gesunde Kontrollgruppe (Keytsman et al., 2019b) bzw. um Personen ohne Fatigue (Schmidt & Wonneberger, 2014), die derselben Intervention ausgesetzt waren. Im Gegensatz dazu waren die eingeschlossene Studien in der Metaanalyse von Taul-Madsen et al. (2021) randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs), bei denen die Kontrollbedingung entweder keine sportliche Betätigung oder nur Tätigkeiten ohne erwarteten Effekt

auf das kardiovaskuläre System (z.B. Stretching) umfasste. Die strenger formulierten Einschlusskriterien bezüglich des Studiendesign und der Kontrollbedingung könnten den festgestellten, durchaus großen mittleren Effekt (Hedges'g=0.88, 95%-Konfidenzintervall [CI][0.25, 1.50]) erklären (Taul-Madsen et al., 2021). Dennoch konnten in drei der sieben berücksichtigten RCTs keine signifikanten Effekte festgestellt werden und die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wiesen eine verhältnismäßig hohe Streuung auf (Taul-Madsen et al., 2021).

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Metaanalyse von Langeskov-Christensen et al. (2015). Die Autor:innen stellten einen positiven Effekt mit großer Streuung fest (Hedges'g=0.63, 95%-CI [0.00, 1.26]), was auf eine hohe Heterogenität der Ergebnisse hindeutet. So konnten in einzelnen Studien mittlere Verbesserungen der kardiorespiratorischen Fitness von ~15% bis 22% nach 5 bis 15 Wochen erfasst werden (Bjarnadottir et al., 2007; Petajan et al., 1996; Rampello et al., 2007). Andere Studien erfassten hingegen keine signifikanten Veränderungen (Golzari et al., 2010; Rasova et al., 2006). Bislang größtenteils unklar bleiben die Gründe und Faktoren der beobachteten Heterogenität. Als potentielle Einflussfaktoren auf die Trainingsresponse wurden die Dosis des Trainingsreizes (Dauer, Häufigkeit und Intensität) sowie personenbezogene Charakteristika wie der Schweregrad der Erkrankung (*Expanded Disability Status Scale* [EDSS]) und der Fitnesszustand diskutiert (Langeskov-Christensen et al., 2015). In dieser Arbeit wurde jedoch auf eine weitergehende Sensitivitätsanalyse aufgrund der unzureichenden Datenlage verzichtet. Hinsichtlich des Faktors Intensität wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit die Anwendung und die Effekte von hochintensivem Intervalltraining (HIIT) bei MS untersucht (Campbell et al., 2018). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass HIIT eine effektive Trainingsform sein kann, die im Vergleich zu moderat-intensivem kontinuierlichem Training (MICT) gleichwertige oder stärkere Effekte erzielen kann. Darauf soll im weiteren Verlauf der Arbeit noch näher eingegangen werden, so dass an dieser Stelle auf Kapitel 2.4 verwiesen wird.

### *Kraftfähigkeit*

Motorische Einschränkungen, insbesondere eine verminderte Kraftentfaltung, können sich bei MS primär- oder sekundär-bedingt manifestieren. Der Prozess der Demyelinisierung beeinträchtigt die Funktion der Nervenfasern und führt zu einer Verlangsamung der axonalen Leitungsgeschwindigkeit. Eine der Folgen ist eine verminderte mechanische Muskelfunktion, die sich vor allem bei schnellen konzentrischen Kontraktionen der unteren Extremitäten zeigt (Jorgensen et al., 2017). So zeigten Jorgensen et al. (2017), dass Personen mit MS im Vergleich zu Gesunden eine um 57%–67% reduzierte Funktion der Kniebeuge- und Kniestreckmuskulatur aufweisen. Die Veränderungen der Muskelkraft scheinen bereits im frühen Stadium der Erkrankung zu beginnen: Thruet et al. (2021) berichten ein Kraftdefizit von ca. 12% (Hedges'g=0.45, 95%-CI [nicht berichtet]) bei Personen mit klinisch isoliertem Syndrom oder früher MS (d.h. Diagnosezeitraum kürzer als fünf Jahre). Metaanalysen zu den Auswirkungen von zielgerichtetem Krafttraining bei Personen mit MS berichten von positiven Effekten

auf die Kraftleistung (Jorgensen et al., 2017; Platta et al., 2016; Taul-Madsen et al., 2021) und bestätigen damit Ergebnisse früherer Reviews (Kjohede et al., 2012; Latimer-Cheung et al., 2013). Eine Metaanalyse berichtet von kleinen, aber signifikanten Kraftsteigerungen um ca. 10% der Oberschenkelmuskulatur bei Betroffenen mit leicht bis moderat körperlichen Einschränkungen (Cohen's  $d=0.27$ , 95%-CI [0.17, 0.38]) (Platta et al., 2016). Indes konnten neuere Metaanalysen größere mittlere Effekte nachweisen (Cohen's  $d=0.45-0.86$ ) (Jorgensen et al., 2017; Taul-Madsen et al., 2021). Unterschiede in den methodischen Herangehensweisen könnten einen Teil der Differenz in den erfassten Effektstärken erklären und sollten in der Interpretation berücksichtigt werden. Während die beiden Metaanalysen der dänischen Arbeitsgruppe (Jorgensen et al., 2017; Taul-Madsen et al., 2021) ausschließlich die Effekte unimodaler Krafttrainingsinterventionen untersuchten, berücksichtigten Platta et al. (2016) auch eine Ausdauertrainingsintervention sowie kombinierte Ausdauer- und Kraftinterventionen. Zu beachten sind darüber hinaus die heterogene Art und Qualität der verwendeten Messinstrumente und Endpunkte, die vor allem in der Metaanalyse von Platta et al. (2016) zu tragen kommen (z.B. Maximalkraft, maximales Drehmoment, maximale Anzahl an Wiederholungen, Isokinetische Dynamometer, Griffkraft- Handdynamometer). Resümierend deuten die bisherigen Metaanalysen darauf hin, dass Personen mit MS auf regelmäßiges Krafttraining, insbesondere wenn es progressiv gestaltet ist (Jorgensen et al., 2017), mit einer Steigerung der Kraftfähigkeit, insbesondere der unteren Extremitäten (Taul-Madsen et al., 2021), ansprechen.

#### *Flexibilität/Spastizität*

Etwa 30% der Personen mit MS berichten über eine mäßige bis schwere Spastik, die sie in ihren täglichen Aktivitäten einschränkt oder sogar daran hindert, diese auszuführen (Rizzo et al., 2004). Der erhöhte Muskeltonus führt zu Bewegungseinschränkungen der Gelenke und schließlich zu Haltungproblemen und Muskelschmerzen. Die Evidenz für körperliches Training zur Verbesserung der Flexibilität oder Spastizität von Betroffenen ist bisher begrenzt. Der Mangel an kontrollierten Studien, die körperliches Training isoliert, d.h. ohne weitere (pharmakologische) Maßnahmen hinsichtlich dieser Endpunkte untersuchen, schränkt die Möglichkeit ein, Aussagen über isolierte Effekte von körperlichem Training zu treffen (Amatya et al., 2013; Torres-Pareja et al., 2019).

#### *Gleichgewichtsfähigkeit*

Eine verminderte Kraftfähigkeit und ein erhöhter Muskeltonus können in Kombination mit weiteren neuronal-bedingten Einschränkungen (u.a. Beeinträchtigung der vestibulären Funktion, eingeschränkte Propriozeption, Kontrollverlust von Augenbewegung, Fatigue) einhergehen mit Gleichgewichtsstörungen (Carpinella et al., 2022; Cattaneo et al., 2016). Cattaneo et al. (2016) berichten von einem vierfachen Schwankungsbereich des Druckmittelpunkts auf einer stabilometrischen Platte bei Personen mit MS verglichen zu gesunden Kontrollpersonen. In einem jüngst veröffentlichten Review mit Metaanalyse konnte ein positiver Effekt (Hedges'  $g=0.41$ , 95%-CI

[0.22, 0.59]) von körperlichem Training zur Steigerung der Gleichgewichtsfähigkeit gezeigt werden (Corrini et al., 2023). Die Interventionen bestanden neben konventionellem Ausdauer- und Krafttraining, aus weiteren sport- und physiotherapeutischen Maßnahmen (z.B. aufgabenorientiertes Training, bewegungstherapeutische Videospiele, Vibrationstherapie, Balancetraining an Land und im Wasser). Die Ergebnisse bestätigen Erkenntnisse einer früheren Metaanalyse, die ebenfalls über geringe, aber durchschnittlich positive Verbesserungen berichtete (Hedges'g=0.34, 95%-CI [0.01, 0.67]) (Paltamaa et al., 2012).

### *Gehfähigkeit*

Comber et al. (2017) zeigten, dass Personen mit MS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen veränderte Gangparameter (u.a. Schrittlänge, Länge der Stützphase; Hedges'g  $\geq 0.8$ ) und eine geringere Gehgeschwindigkeit und Schrittfrequenz aufweisen (Hedges' g  $\geq 0.8$ ). Trotz der Tatsache, dass die berücksichtigten Studien überwiegend Patient:innen mit einem geringen bis moderaten Schweregrad (mittlerer EDSS 1.8 - 4.5) einschlossen, konnten große Effektstärken beobachtet werden. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining eine geeignete Maßnahme darstellen, um die Gehgeschwindigkeit auf kurzen (Ausdauer: Hedges'g=0.33, 95%-CI [-1.49, 2.06]; Kraft: Hedges'g=0.27, 95%-CI [0.07, 0.47]) und über längere Distanzen (Ausdauer: Hedges'g=0.37, 95%-CI [-0.04, 0.78]; Kraft: Hedges'g=0.36, 95%-CI [-0.35, 1.08]) zu erhöhen (Taul-Madsen et al., 2021). Dies steht im Einklang mit weiteren Metaanalysen, die zeigen, dass physiotherapeutische Maßnahmen zu einer kleinen, aber statistisch signifikanten Verbesserung der Gehfähigkeit im Vergleich zur Standardversorgung bei Personen mit MS führen (Hedges'g=0.25, 95%-CI [0.09, 0.41]) und dabei keine Trainingsmodalität überlegen ist (Learmonth et al., 2016; Pearson et al., 2015). Bisherige Arbeiten konzentrieren sich vor allem auf die Veränderung der Gehgeschwindigkeit. Systematische Reviews zur Veränderung der Gangqualität durch gezielte physiotherapeutische Maßnahmen und Krafttraining sind hingegen nicht bekannt.

### *Kognition*

Zwei Metaanalysen (Gharakhanlou et al., 2021; Li et al., 2023) und ein systematisches Review (Sandroff et al., 2016b) untersuchten die Effekte von körperlichem Training auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Sowohl Sandroff et al. (2016b) als auch Gharakhanlou et al. (2021) konnten keine eindeutigen positiven Effekte von körperlichem Training auf die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit und spezifische kognitive Domänen feststellen. Die Autor:innen nennen eine Vielzahl von Limitationen der eingeschlossenen Studien, die zu den heterogenen Ergebnissen geführt haben könnten. Eine wesentliche Einschränkung ist das fehlende Einschlusskriterium einer kognitiven Beeinträchtigung der untersuchten Personen und damit eine mangelnde Sensitivität für Veränderungen der bisherigen Studien. Eine kürzlich veröffentlichte Metanalyse konnte hingegen kleine, aber signifikante Verbesserungen der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit (Cohen's d=0.20, 95%-CI [0.06, 0.34])

und der kognitiven Subdomäne der Gedächtnisleistung (Cohen's  $d=0.17$ , 95%-CI [0.02, 0.33]) nach körperlichem Training feststellen (Li et al., 2023). Signifikante Veränderungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie der Exekutivfunktionen waren auch in dieser Arbeit nicht sichtbar. Die weiterführende Analyse zeigte, dass Personen älter als 45 Jahre, mit einem EDSS  $\geq 3.5$  am meisten von dem körperlichen Training hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit profitierten. Zudem waren die Effekte nach einem 8-10-wöchigen, multimodalen Training, welches dreimal oder häufiger die Woche mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten durchgeführt wurde, am größten (Li et al., 2023). Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle, dass das methodische Vorgehen zur Identifikation der Moderatoren optimiert werden könnte. So haben Li et al. (2023) den durchschnittlichen Effekt der Moderatoren verglichen. Ein tatsächlicher Test auf Gruppenunterschiede würde zu einer eindeutigeren Identifikation der Moderatoren führen.

### *Fatigue*

Etwa zwei Drittel der Personen mit MS leiden an einer klinisch relevanten Fatigue (Weiland et al., 2015). Zwei Metaanalysen und ein Cochrane Review mit Metaanalyse untersuchten die Effekte von körperlichem Training auf dieses Symptom (Harrison et al., 2021; Heine et al., 2015; Moss-Morris et al., 2021). Insgesamt ergaben die quantitativen Analysen im Mittel eine mäßige bis starke Verringerung der Fatigue infolge von körperlichem Training (Cohen's  $d=-0.44$  bis  $-0.84$ ). Die Ergebnisse decken sich mit früheren Metaanalysen (Asano & Finlayson, 2014; Pilutti et al., 2013). Die größten Effekte werden in einer Metaanalyse berichtet, die sich ausschließlich auf zielgerichtete Trainingsinterventionen mit Fatigue als primären Endpunkt konzentriert (Moss-Morris et al., 2021). Moss-Morris et al. (2021) konnte nach alleinigem Ausdauertraining keine Veränderung der Fatigue nachweisen. Dagegen berichten Harrison et al. (2021) eine statistisch signifikante Reduktion der Fatigue nach Ausdauertraining (Hedges'  $g=-0.41$ , 95%-CI [-0.62, -0.22]) und Krafttraining (Hedges'  $g=-0.46$ , 95%-CI [-0.77, -0.15]). Die größten Effekte konnten nach dem Gleichgewichtstraining beobachtet werden (Hedges'  $g=-0.84$ , 95%-CI [-1.18, -0.55]) (Harrison et al., 2021). Schließlich limitiert die Heterogenität der Ergebnisse innerhalb einzelner Metaanalysen die Verlässlichkeit der Schlussfolgerungen (Heine et al., 2015; Moss-Morris et al., 2021).

### *Depression*

Personen mit MS entwickeln gehäuft depressive Symptome, die sich zu einer depressiven Erkrankung entwickeln können (Patten et al., 2017; Peres et al., 2022). Eine Metaanalyse untersuchte die Effekte von körperlichem Training auf depressive Symptome bei Personen mit MS und berichtet kleine, statistisch signifikante und konsistente Verbesserungen der Symptome (Hedges'  $g=-0.37$ , 95%-CI [-0.56, -0.17]) (Dalgas et al., 2015). Das Ergebnis ist im Einklang mit einer früheren Arbeit (Ensari et al., 2014) sowie mit Untersuchungen weiterer neurologischer Erkrankungen (Adamson et al., 2015). Die Ergebnisse nachfolgender RCTs (veröffentlicht zwischen 2016 und 2022) wurden in einem

systematischen Review zusammengefasst und bestätigen das Potenzial von körperlichem Training, depressive Symptome bei MS zu reduzieren (Kyriakidis et al., 2022). Alle neun eingeschlossene RCTs berichten von reduzierten depressiven Symptomen nach dem Trainingszeitraum, aber nur drei von neun Studien konnten einen Gruppenunterschied feststellen (Kyriakidis et al., 2022). Zu beachten ist, dass in den meisten Studien die Interventionsgruppe mit einer anderen Form des aktiven körperlichen Trainings verglichen wurde, was das Fehlen von Signifikanzen erklären könnte und darauf hindeutet, dass keine der untersuchten Trainingsformen überlegen ist. Einzig robotik-gestütztes Gehtraining führte unmittelbar nach der Intervention als auch drei Monate nach der Intervention zu reduzierten depressiven Symptomen verglichen mit herkömmlichem Gehtraining (Ozsoy-Unubol et al., 2022).

#### *Lebensqualität/ Partizipation*

Multiple Sklerose kann zu einem sich selbst verstärkenden Teufelskreis aus körperlicher Beeinträchtigung, Einschränkung der Lebensführung und Auftreten von Symptomen führen, der die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränkt. In den letzten Jahren untersuchten zwei Metaanalysen die Effekte von körperlichem Training auf Komponenten der Lebensqualität und der sozialen Partizipation (Alphonsus et al., 2019; Edwards et al., 2022). Demnach erwies sich aerobes Training, aber nicht anaerobes und multimodales Training oder Yoga als effektive Maßnahme, um die körperliche, mentale und soziale Komponente der Lebensqualität zu erhöhen (Cohen's  $d=0.35-0.42$ ) (Alphonsus et al., 2019). Dies stimmt mit einer früheren Metaanalyse über ein, die kleine, aber signifikante Verbesserungen in Folge von körperlichem Training berichtete (Motl & Gosney, 2008). In Bezug auf das weit gefasste Konstrukt der Partizipation am gesellschaftlichen Leben konnten Edwards et al. (2022) kürzlich moderate positive Effekte durch körperliches Training bei Personen mit MS berichten (Hedges'  $g=0.60$ , 95%-CI [0.36, 0.84]). Dabei zeigte Ausdauertraining im Vergleich zu Krafttraining und multimodalen/ anderen Trainingsmodalitäten die größten Effektstärken, auch wenn in der anschließenden Metaregression kein statistisch signifikanter Einfluss festgestellt werden konnte. Ferner erklärten klinisch relevante Verbesserungen der körperlichen Fitness (d.h. aerobe Kapazität oder Muskelkraft) einen erheblichen Teil der beobachteten Wirkung von körperlichem Training auf die Partizipation ( $R^2=0.42$ ,  $p<.01$ ) (Edwards et al., 2022).

#### *Krankheitsaktivität und -progression*

Dem körperlichen Training wird neben Effekten auf motorische, symptomatische und patientenzentrierte Endpunkte, auch ein krankheitsmodifizierendes Potenzial bei MS zugesprochen. Grundlage dieser Hypothese ist die mittlerweile gut belegte anti-inflammatorische und immunregulatorische Wirkungsweise regelmäßiger körperlicher Aktivität, vor allem von Ausdauerbelastungen. Akute körperliche Belastung führt zu einer vermehrten Ausschüttung von pro-inflammatorischen Myokinen wie Interleukin (IL)-6 aus der kontrahierenden Muskulatur, wodurch die Freisetzung von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10 und IL-1 Rezeptorantagonisten stimuliert

und die Produktion des pro-inflammatorischen Tumor-Nekrose-Faktors Alpha gehemmt wird. Eine wiederholte belastungsinduzierte Aktivierung des Immunsystems führt schließlich zu einer Herunterregulation des Entzündungsstatus in Ruhe (Petersen & Pedersen, 2005). Des Weiteren wirkt regelmäßige körperliche Aktivität indirekt entzündungshemmend, indem entzündungsförderndes viszerales Fettgewebe abgebaut wird (Petersen & Pedersen, 2005). Körperliches Training erhöht auch die Anzahl zirkulierender regulatorischer T-Zellen, z.B. durch Vermittlung des Kynurenin-Abbaupfades, der den Transkriptionsfaktor Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor induziert und zur Differenzierung naiver T-Zellen in regulatorische T-Zellen führt. Dies wiederum führt zu einer vermehrten Produktion des entzündungshemmenden IL-10. Schließlich weisen vor allem mechanistische Arbeiten darauf hin, dass eine belastungsinduzierte Reduktion von peripheren pro-inflammatorischen Biomarkern sowie von Enzymen, die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen (z.B. Matrix-Metallo-Proteinase 2), möglicherweise einer ZNS-Infiltration durch Immunzellen, wie sie bei MS auftritt, entgegenwirken kann (Barry et al., 2016; Małkiewicz et al., 2019). Inwieweit diese zugrundeliegenden Mechanismen die Krankheitsaktivität und -progression bei MS beeinflussen können, bleibt offen. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden die Effekte von körperlichem Training auf klinische Maße der Krankheitsaktivität und -progression bei Personen mit MS (d.h. EDSS, Schubrate, Läsionslast, Hirnvolumen, *Multiple Sclerosis Functional Composite* [MSFC]) untersucht (Proschinger et al., 2022). Die Ergebnisse zeigen, dass körperliches Training die Krankheitsprogression, gemessen anhand des MSFCs, positiv beeinflussen kann. Darüber hinaus konnte keine Evidenz zu potentiellen Veränderungen der Krankheitsaktivität und -progression gemessen anhand des EDSS, der Schubrate, der Läsionslast und des Hirnvolumens bestätigt werden (Proschinger et al., 2022). Die Ergebnisse stimmen mit anderen Übersichtsarbeiten überein, die die neuroplastischen Effekte von körperlichem Training mittels (funktioneller) Magnetresonanztomographie bei Personen mit MS und/oder einem neurodegenerativem Risiko untersuchten (Hvid et al., 2021; Tavazzi et al., 2021). Die Endpunkte erscheinen für die kurze Interventionsdauer bisheriger Trainingsstudien (meist <6 Monate) nicht sensitiv genug, um Veränderungen zu erfassen. Zudem fehlen bisher methodisch robuste Studiendesigns mit großen Stichproben.

Ein Großteil der Trainingsinterventionsstudien schloss vor allem Personen mit schubförmiger MS und mit leichter bis moderater Beeinträchtigung ein (Gaemelke et al., 2022). Eine Generalisierung der Ergebnisse auf Personen mit progressiver MS sowie mit schwerer Beeinträchtigung ist daher nur bedingt möglich. Schließlich ist die Aussagekraft einzelner Metaanalysen aufgrund der hohen Heterogenität der Ergebnisse eingeschlossener Studien kritisch zu betrachten (Dalgas et al., 2015; Edwards et al., 2022; Langeskov-Christensen et al., 2015; Moss-Morris et al., 2021).

**Tabelle 1.** Übersicht bestehender systematisch-angelegter Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu den Effekten körperlichen Trainings auf motorische Fähigkeiten und patientenzentrierte Endpunkte

Autor:innen	Studiendesign Besonderheiten	Intervention	Anzahl & Design eingeschlossener Studien; Teilnehmendenzahl	Wesentliche Ergebnisse	Gesamt- heterogenität der Ergebnisse*
<b>Ausdauer</b>					
<b>Langeskov-Christensen et al. 2015</b>	Metaanalyse	AT, Aqua	11 RCTs, 2 andere; 493 PmMS (Metaanalyse: 6 RCTs, 1 andere)	Moderater Effekt zeigt sich zugunsten der Experimentalgruppe ( $g=0.63$ , 95%-CI [0.00, 1.26]) Nach Ausschluss von Studien ohne RCT-Design oder PEDro <5 zeigt sich ein starker Effekt ( $g=0.92$ , 95%-CI [0.16, 1.68])	Hoch
<b>Platta et al. 2016</b>	Metaanalyse	AT, KT, multimodal	10 RCTs zu Ausdauerleistung	Moderater Effekt zur Steigerung der Ausdauerleistung mit einer mittleren Verbesserung um 18% ( $d=0.47$ , 95%-CI [0.30, 0.65])	Hoch
<b>Campbell et al. 2018</b>	Systematisches Review	HIIT, multimodal	5 RCTs, 2 andere; 249 PmMS	HIIT erweist sich als effektive Methode um die aerobe Kapazität zu steigern und scheint weniger und kürzere Trainingseinheiten als MICT zu benötigen um Effekte hervorzurufen	NB
<b>Andreu-Caravaca et al. 2021</b>	Metaanalyse	AT	26 RCTs, 17 andere; 1070 PmMS	Metaanalyse zeigt keinen Effekt infolge von AT verglichen mit der Kontrollbedingung CAVE: Interpretation der Kontrollbedingung teilweise fehlerhaft	Gering
<b>Taul-Madsen et al. 2021</b>	Metaanalyse	AT, KT	7 RCTs zu Ausdauerleistung	Großer Effekt zur Steigerung der aeroben Kapazität ( $g=0.88$ , 95%-CI [0.25, 1.50])	Hoch
<b>Kraft</b>					
<b>Platta et al. 2016</b>	Metaanalyse	AT, KT, multimodal	14 RCTs zu Kraftfähigkeit	Kleiner Effekt zur Steigerung der Kraftfähigkeit, mittlere Verbesserung um 10% ( $d=0.27$ , 95%-CI [0.17, 0.38])	Moderat
<b>Jorgensen et al. 2017</b>	Metaanalyse	KT	6 RCTs, 236 PmMS	Kleiner Effekt zur Steigerung der willkürlichen isometrischen und dynamischen Muskelkontraktion ( $d=0.45$ , 95% CI [0.18, 0.72])	Gering



<b>Taul- Madsen et al. 2021</b>	Metaanalyse	KT	8 RCTs zu Kraftfähigkeit	Großer Effekt zur Steigerung der Kraftfähigkeit der unteren Extremitäten $g=0.86$ , 95% CI [0.02, 1.70])	Hoch	
<b>Gleichgewicht</b>						
<b>Corrini et al. 2023</b>	Metaanalyse	KT, Aquatic, Balance, Yoga, Pilates, multimodal, andere	71 RCTs; 3306 PmMS (Metaanalyse: 20 RCTs)	Kleiner Effekt zur Verbesserung der Balance ( $g=0.41$ , 95%-CI [0.22, 0.59]) Es zeigt sich ein kleinerer Effekt, wenn Balance nicht als primärer Endpunkt definiert wurde ( $g=0.32$ , 95%-CI [0.18, 0.47]) Gesonderte Effektstärke für konventionelles körperliches Training nicht berechnet Qualität der Evidenz (GRADE) als moderat eingestuft	Hoch	
<b>Gehfähigkeit</b>						
<b>Pearson et al. 2015</b>	Metaanalyse	AT, KT, Balance, Yoga	13 RCTs; 655 PmMS	Signifikante Verbesserungen in 10m-Gehtest & 2min-Gehtest; keine signifikanten Verbesserungen in 25-Foot-Gehtest und 6min-Gehtest im Vergleich zur Kontrollbedingung Qualität der Evidenz (GRADE) als hoch eingestuft	Moderat hoch	bis
<b>Learmonth et al. 2016</b>	Metaanalyse	AT, KT, Balance, Yoga, multimodal, andere	21 RCTs; 947 PmMs	Kleiner Effekt für physio- und sporttherapeutische Maßnahmen zur Steigerung der Gehfähigkeit ( $g=0.25$ , 95%-CI [0.09, 0.43])	Moderat	
<b>Taul- Madsen et al. 2021</b>	Metaanalyse	AT, KT	22 RCTs, 966 PmMS	AT und KT erweisen gleichermaßen einen kleinen Effekt zur Steigerung der Gehgeschwindigkeit auf kurzer ( $g=0.27-0.33$ ) und längerer Distanz ( $g=0.37-0.38$ )	Gering moderat	bis
<b>Kognition</b>						
<b>Sandroff et al. 2016</b>	Systematisches Review		5 RCTs, 7 andere	Keine Evidenz für einen Effekt nach körperlichem Training	NB	
<b>Gharakhanlou et al. 2021</b>	Metaanalyse	AT, KT, Balance, multimodal	12 RCTs, 1 CT; 639 PmMS	Metaanalyse zeigt keinen Effekt von körperlichem Training auf globale oder domän-spezifische kognitive Leistung	Gering	

<b>Li et al. 2023</b>	Metaanalyse	AT, KT, Yoga, multimodal, andere	21 RCTs; 1128 PmMS	Kleiner Effekt für körperliches Training (Gesamt) auf globale kognitive Leistung (d=0.20, 95%-CI [0.06, 0.34]) und Domäne der Gedächtnisleistung (d=0.17, 95%-CI [0.02, 0.33]) Multimodales Training (d=0.32, 95%-CI [0.22, 0.43]), aber nicht AT und KT zeigte Effekt	Gering
<b>Fatigue</b>					
<b>Heine et al. 2015</b>	Metaanalyse	AT, KT, multimodal, andere	45 RCTs; 2250 PmMS (Metaanalyse: 27 RCTs)	Moderate Reduktion in Fatigue nach körperlichem Training im Vergleich zu keinem Training (d=-0.53, 95%-CI [-0.73, -0.33])	Moderat
<b>Moss-Morris et al. 2019</b>	Metaanalyse  Fatigue als primärer Endpunkt in RCTs	AT, Balance, Aqua, Yoga, Pilates, multimodal, andere	13 RCTs mit körperlichem Training; 629 PmMS; (Metaanalyse: 10 RCTs)	Großer Effekt für körperliches Training (Gesamt), (g=-0.84, 95%-CI [-1.20, -0.47]) Qualität der Evidenz (GRADE) als sehr niedrig eingestuft AT (Subgruppe) zeigte keinen signifikanten Effekt Qualität der Evidenz (GRADE) als moderat eingestuft	Hoch
<b>Harrison et al. 2021</b>	Netzwerk-Metaanalyse	AT, KT, Balance, Aqua, Yoga, Pilates, Klettern, multimodal, andere	51 mit körperlichem Training	Kleiner Effekt (g=-0.44, 95%-CI [-0.53, -0.35]) für körperliches Training (Gesamt) Qualität der Evidenz (GRADE) als sehr niedrig eingestuft AT und KT zeigen kleinen bis moderaten Effekt (g=-0.41 bis -0.46) Qualität der Evidenz (GRADE) als moderat eingestuft Größter Effekt für Gleichgewichtstraining (g=-0.87, 95%-CI [-1.18, -0.55]) Qualität der Evidenz (GRADE) als moderat eingestuft.	Hoch
<b>Depression</b>					
<b>Dalgas et al. 2015</b>	Metaanalyse	AT, KT, Yoga, Klettern, Aqua, andere	15 RCTs; 591 PmMS (Metaanalyse: 12 RCTs)	Kleiner Effekt auf depressive Symptome (g=0.39, 95%-CI [-0.56, -0.17])	Gering bis moderat

				Heterogenität der Interventionen limitiert Aussagekraft Qualität der Evidenz (GRADE) als hoch eingestuft	
<b>Kyriatkatis et al. 2022</b>	Systematisches Review Datensuche 2016 bis 2022	AT, Pilates, multimodal, andere	9 RCTs; 390 PmMS	Ergebnisse zeigen signifikante Effekte von körperlichem Training, insbesondere, Ausdauertraining auf depressive Symptome	NB
<b>Lebensqualität/ Partizipation</b>					
<b>Alphonsus et al. 2019</b>	Metaanalyse	AT, KT, Yoga, Aqua, multimodal, andere	12 RCTs, 6 andere; 725 PmMS	Kleiner Effekt für aerobes Training (einschließlich AT, Aqua und multimodale Programme) auf die drei Domänen der Lebensqualität (körperlich, mental und sozial) (d=0.35-0.42) Anaerobes Training, Yoga und kombinierte Programme zeigen keinen Effekt	Gering bis moderat
<b>Edwards et al. 2022</b>	Metaanalyse	AT, KT, Yoga, Pilates, multimodal	39 RCTs, 10 andere (Metaanalyse: 23 RCTs)	Körperliches Training hatte einen moderaten Effekt auf Partizipation mit Heterogenität der Ergebnisse (g=0.60, 95%-CI [0.36, 0.84])	Moderat

Anmerkung: Die Tabelle stellt eine Auswahl aktueller systematischer Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu den Effekten von körperlichem Training bei MS auf motorische und kognitive Fähigkeiten und patientenbezogene Endpunkte dar (Veröffentlichung im Zeitraum Januar 2015 bis April 2023). Ein Anspruch auf Vollständigkeit ist nicht gegeben. Die endgültige Referenzliste wurde unter Berücksichtigung ihrer Relevanz für die vorliegende Dissertation erstellt. Programme, die primär physiotherapeutische Maßnahmen untersuchen oder primär eine Verhaltensänderung durch z.B. Edukation fördern, wurden nicht berücksichtigt.

AT Ausdauertraining; CI Konfidenzintervall; d Cohen's d; g Hedges'g; GRADE Beurteilungsskala der Gewissheit von Evidenz (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*); HIIT hochintensives Intervalltraining; KT Krafttraining; NB nicht berichtet; PEDro Beurteilungsskala von klinischen Studien der Physiotherapie-Evidenz-Datenbank; PmMS Personen mit Multipler Sklerose; RCT randomisiert-kontrollierte Studie

\*Die Beurteilung erfolgte durch eine kombinierte Evaluation zur Verfügung stehender statistischer Größen (d.h. Vorhersage-Intervall, I<sup>2</sup>-Statistik, Tau<sup>2</sup>-Statistik, Sensitivitätsanalyse) sowie visueller Betrachtung des Forest Plots

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zahlreiche Übersichtsarbeiten und Metaanalysen die Wirksamkeit von Trainingsinterventionen auf diverse krankheitsbezogene Endpunkte untersucht haben, die von Biomarkern über motorische Fähigkeiten bis hin zu patientenzentrierten Endpunkten reichen. Dabei wurden heterogene und teilweise widersprüchliche Ergebnisse berichtet.

Die Qualität und/oder die Dosierung der geplanten und durchgeführten Trainingsinterventionen können die Resultate der Studien substantiell beeinflussen (Dalgas et al., 2020). Die in der Trainingsintervention enthaltenen Komponenten können dabei analog zur Dosis eines Medikaments in einer Arzneimittelstudie angesehen werden. In der Trainingswissenschaft stellen die Trainingsprinzipien wesentliche Handlungsgrundsätze dar, die auf biologischen Gesetzmäßigkeiten beruhen und die Qualität einer Trainingsintervention maßgeblich definieren (Hoffmann, 2014). Bei Einhaltung ist die Chance auf eine effiziente Steigerung der Leistungsfähigkeit erhöht. Zu den elementaren Trainingsprinzipien gehören das Prinzip der Spezifität, das Prinzip der progressiven Belastungssteigerung, das Prinzip des trainingswirksamen Reizes, das Prinzip der Individualisierung, das Prinzip der Reversibilität und das Prinzip des abnehmenden Leistungszuwachses mit zunehmender Trainingsdauer (Hoffmann, 2014). Eine Missachtung dieser kann zu einem inadäquaten Trainingsreiz und folglich zu einer ungeeigneten Trainingsintervention führen, die wahrscheinlich keine strukturellen oder funktionellen Anpassungen nach sich ziehen wird oder das Potenzial eines optimalen Trainingsreizes nicht ausschöpft. Studien könnten aufgrund von heterogener Qualität der angewendeten Trainingsintervention heterogene Ergebnisse erzielen und kontroverse Schlussfolgerungen hinsichtlich der untersuchten Endpunkte ziehen. Neben einer detaillierten Beschreibung der geplanten Trainingsintervention hinsichtlich Häufigkeit, Intensität, Dauer und Modalität (sog. FITT-Kriterien) (American College of Sports Medicine [ACSM], 2021) ist es auch wichtig zu berücksichtigen, inwieweit die Teilnehmenden die vorgegebenen Trainingskomponenten tatsächlich umgesetzt haben. Eine angemessene Dokumentation sowohl der geplanten als auch der durchgeführten Trainingsintervention ist entscheidend für die wissenschaftliche Reproduzierbarkeit und die erfolgreiche Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis. Während bisherige Übersichtsarbeiten die Effekte von Trainingsinterventionen untersuchten, existiert bisher keine systematisch angelegte Übersichtarbeit die die Qualität angewendeter Trainingsinterventionen beleuchtet. Dies erscheint jedoch elementar, um ein spezifisches Verständnis des tatsächlichen Trainingseffekts auf unterschiedliche Endpunkte bei MS zu erhalten.

Nachdem zuletzt der aktuelle Forschungsstand zu sporttherapeutischen Ansätzen im Allgemeinen zur Verbesserung motorischer und patientenzentrierter Endpunkte sowie als potentiell krankheitsmodulierende Maßnahme bei MS vorgestellt wurde, soll im Folgenden Ausdauertraining zur Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness bei MS näher thematisiert werden. Dies ist zum einen mit der hohen Relevanz der kardiorespiratorischen Fitness, welche im folgenden Abschnitt näher

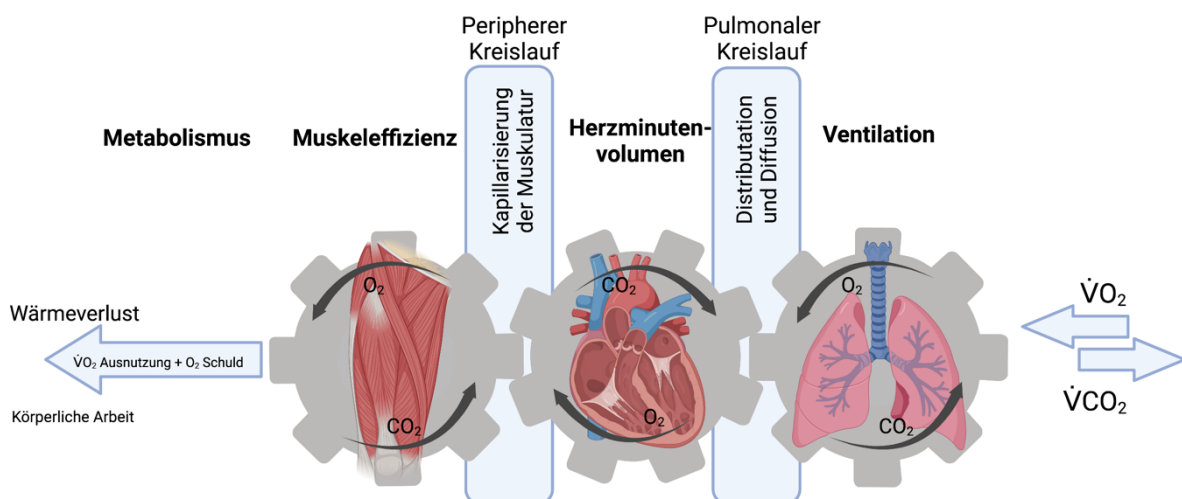
beschrieben wird, begründet. Zum anderen wird dem regelmäßigen Ausdauertraining auf biologischer Ebene aufgrund seiner im Vergleich zu anderen Modalitäten stärker ausgeprägten anti-inflammatorischen Wirkung eine vielversprechende Rolle bei MS zugesprochen und bietet somit eine bedeutsame Orientierung für zukünftige Forschungsarbeiten (Joisten et al., 2019; Zimmer et al., 2018).

## 2.3 Kardiorespiratorische Fitness bei MS

Im Folgenden Kapitel wird zunächst das Konstrukt der kardiorespiratorischen Fitness und dessen Bedeutsamkeit erläutert, bevor Messverfahren der kardiorespiratorischen Fitness und dessen Anwendung bei Personen mit MS vorgestellt werden.

### 2.3.1 Definition und Relevanz der kardiorespiratorischen Fitness

Die kardiorespiratorische Fitness spiegelt die Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Funktionssystems unseres Körpers wider und dient dem optimalen Transport von Sauerstoff zu den Mitochondrien, um körperliche Arbeit zu verrichten. Sie wird im Wesentlichen durch das ökonomische Zusammenspiel von Herz-Kreislauf- und Lungensystem bestimmt und unterliegt einer Reihe von miteinander verknüpften Prozesse, zu denen u.a. die Ventilation und Diffusion der Lunge, die effiziente Arbeitsweise des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Kapillarisation, Erhöhung des Herzzeitvolumens), und die Fähigkeit der Muskelzellen, den vom Blut gelieferten Sauerstoff aufzunehmen und zu verwerten, gehören (Ross et al., 2016). Abbildung 1 stellt das kardiopulmonale Funktionssystem unter einer körperlichen Belastungs- Beanspruchungs- Situation schematisch dar.



**Abbildung 1.** Schematische Darstellung des Zahnrad-Modells nach Wasserman (1967)

Die Darstellung ist modifiziert nach Schardt (2005) und Poole et al. (2021) basierend auf Wasserman et al. (1967) und wurde mit Biorender.com erstellt.

Zahlreiche groß angelegte epidemiologische Studien belegen eine inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kardiorespiratorischen Fitness und der Gesamtmortalität, sowie der Inzidenz von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen und Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Herzinfarkt, Schlaganfall und Vorhofflimmern (Al-Mallah et al., 2018; Kodama et al., 2009; Kujala et al., 2019; Mandsager et al., 2018). Darüber hinaus stellt die kardiorespiratorische Fitness bei gesunden Erwachsenen als auch bei Personen mit MS einen Indikator für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Evaristo et al., 2019; Koseoglu et al., 2006) und mentale Gesundheit (Ensari et al., 2017; Janssen et al., 2020; Kandola et al., 2019) dar. Inwieweit eine erhöhte Fitness mit einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit, insbesondere der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, zusammenhängt, wird kontrovers diskutiert (Prakash et al., 2007; Sandroff et al., 2015a; Young et al., 2015). In der Tat konnte in einer Querschnittsstudie gezeigt werden, dass MS-Betroffene mit höherer körperlicher Fitness ein größeres Volumen an grauer Substanz in verschiedenen subkortikalen Hirnregionen aufweisen (Motl et al., 2015). Zudem ist eine höhere kardiorespiratorische Fitness mit einem geringeren Schweregrad der MS (gemessen anhand EDSS;  $r=-0.418$  bis  $-0.465$ ) (Heine et al., 2016; Madsen et al., 2019) und geringeren körperlichen Einschränkungen (Madsen et al., 2019; Sandroff et al., 2013) assoziiert. Inwieweit ein gezieltes Ausdauertraining zur Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness bei MS mit einer Verbesserung der genannten Größen, insbesondere mit einer Verlangsamung der Krankheitsprogression, mit morphologischen Veränderungen des Gehirns und mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen kann, ist bisher noch nicht für alle Endpunkte hinreichend bekannt (siehe Tabelle 1).

Personen mit MS weisen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine um durchschnittlich  $\sim 17\%$  reduzierte kardiorespiratorische Fitness auf (für Review siehe Langeskov-Christensen et al., 2015). Trotz des zunehmenden Wissens über die negativen Folgen einer eingeschränkten Ausdauerleistungsfähigkeit und zahlreicher Initiativen, um dem entgegenzuwirken, konnten neuere Arbeiten dies sowohl für Betroffene mittleren Alters (d.h. mittleres Alter von  $44 \pm 8.5$  Jahre) (Klaren et al., 2016) als auch für ältere Betroffene (d.h. mittleres Alter von  $63 \pm 5.8$  Jahre) (Motl & Baird, 2021) bestätigen. Anzumerken ist, dass  $>50\%$  der Teilnehmenden der Querschnittsstudie von Klaren et al. (2016) eine verhältnismäßig geringe körperliche Einschränkung (*Patient-Determined Disease Steps* von 0-2) aufwiesen. Das deutet darauf hin, dass schon bei vermeintlich geringer körperlicher Einschränkung durch die MS, Defizite der aeroben Kapazität und der körperlichen Belastbarkeit vorliegen können. Basierend auf dem oben beschriebenen Zusammenhang mit Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen, besteht ein hoher Bedarf an präventiven Interventionen für Personen mit MS.

### 2.3.2 Messverfahren der kardiorespiratorischen Fitness

Zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness hat sich die direkte Erfassung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_{2max}$ ) mittels einer Spiroergometrie (auch bezeichnet als kardiopulmonale Belastungsuntersuchung [CPET]) als Goldstandard bei Gesunden und Sportlern sowie im klinischen Setting etabliert (ACSM, 2021).

Körperliche Aktivität und Sport erfordern ein präzises Zusammenspiel des kardiopulmonalen Funktionssystems, um dem erhöhten Sauerstoffbedarf der Muskulatur gerecht zu werden. Sowohl das ventilatorische, kardiovaskuläre und muskuläre Teilsystem werden beansprucht, um den benötigten Sauerstoff aufzunehmen, zu transportieren und effizient zu verwerten sowie das metabolisch-entstandene Kohlenstoffdioxid abzutransportieren und auszuatmen (siehe Abbildung 1). So ist es möglich, durch kontinuierliche Atemgasanalyse während einer ansteigenden Belastung die funktionelle Kapazität der Teilsysteme zu untersuchen, die die externe, pulmonale Atmung mit der inneren, zellulären Atmung verbindet (Sietsema et al., 2020).

Die Spiroergometrie wird bei Bedarf durch Aufzeichnungen der Elektrokardiographie, der Herzfrequenz (HF), des Sauerstoffpartial- und des Blutdrucks sowie durch die Erfassung des subjektiven Belastungsempfindens (*rating of perceived exertion* [RPE]-scale (Borg, 1982)) und der Blutlaktatkonzentration begleitet. Sie kann auf dem Laufband, auf dem Fahrradergometer oder im Feld durchgeführt werden. In Europa sind im klinischen Setting Testungen auf dem Fahrradergometer vermehrt verbreitet, u.a. aufgrund der (ungefährlicheren) Durchführbarkeit mit körperlich eingeschränkten Personen und der erhöhten Standardisierung. Es wird empfohlen die Testung mit einer 1 bis 3-minütigen Ruhephase und einer 2 bis 3-minütigen Phase des unbelasteten Tretens (englisch: *unloaded pedaling*) zur Generierung von Referenzwerten zu beginnen (Kroidl et al., 2007). Es folgt eine kontinuierliche oder stufenweise Steigerung der Belastung bis zur volitionalen Erschöpfung. Schließlich endet der Test mit einer 3-minütigen Erholungsphase. Traditionell wird empfohlen die Startlast und Steigerung so zu wählen, dass ein individuelles Maximum der kardiopulmonalen Belastbarkeit innerhalb von 8-12 Minuten erreicht wird (Buchfuhrer et al., 1983). In den letzten Jahren hat sich aber gezeigt, dass valide Ergebnisse auch schon nach 5 Minuten und noch nach 26 Minuten zu erzielen sind (Midgley et al., 2008). Je nach erwarteter Leistungsfähigkeit können so Laststeigerungen von 25-30 Watt·min<sup>-1</sup> bei aktiven, gesunden Teilnehmenden bzw. 5-10 Watt·min<sup>-1</sup> bei körperlich eingeschränkten Patient:innen ausgewählt werden (Kroidl et al., 2007).

Mittels Volumensensor gibt die Spiroergometrie Auskunft über den Atemfluss (d.h. Atemfrequenz [AF] und Atemzugvolumen [AZV]). Die Absaugstrecke erfasst die Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ) und Kohlenstoffdioxidabgabe ( $\dot{V}CO_2$ ). Hiermit können weitere Kanäle berechnet werden. Wichtige Kenngrößen stellen das Atemzeitvolumen ( $\dot{V}E = AF \cdot AZV$ ), die respiratorische Austauschrate ( $RER =$

$\dot{V}O_2 / \dot{V}CO_2$ ), die Atemäquivalente ( $EqO_2 = VE / \dot{V}O_2$ ,  $EqCO_2 = VE / \dot{V}CO_2$ ), der Sauerstoffpuls ( $O_2$ -Puls =  $\dot{V}O_2 / HF$ ) und die Endtidal-Partialdrücke ( $P_{ET}CO_2$ ,  $P_{ET}O_2$ ) dar. In der 9-Felder-Grafik können ausgewählte Kanäle sowie die HF und Leistung (Watt) gegeneinander aufgetragen werden (Sietsema et al., 2020). Kardiovaskuläre und ventilatorische Panels ermöglichen eine übersichtliche Auswertung des kardiopulmonalen Funktionssystems und können Limitationen der Teilsysteme aufdecken (für einen tieferen Einblick siehe Kroidl et al., 2007).

Zur Bestimmung der maximalen Leistungsfaktoren ( $\dot{V}O_{2max}$ , maximale Leistung [ $Watt_{max}$ ], maximale  $\dot{V}E$  [ $\dot{V}E_{max}$ ], maximale HF [ $HF_{max}$ ]) ist eine kardiopulmonale Ausbelastung vorausgesetzt. Dies impliziert, dass die  $\dot{V}O_2$  einen Wert erreicht, bei dem weitere Belastungssteigerungen zu keinem weiteren (bzw. nur zu einem trivialen) Anstieg der  $\dot{V}O_2$  führen (Day et al., 2003; Whipp, 2010). Die Ergebnisse einer Spiroergometrie gelten demnach als valide und aussagekräftig, wenn definierte Kriterien, die auf eine kardiopulmonale Ausbelastung hindeuten, erfüllt sind. Das ACSM (2021) definiert die folgenden fünf Kriterien: (1)  $\dot{V}O_2$ -Plateau trotz ansteigender Belastung, (2) HF-Plateau trotz ansteigender Belastung, (3) Laktatkonzentration nach Belastung  $\geq 8.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , (4) subjektives Belastungsempfinden  $\geq 17$  auf der 6-20-RPE-Skala, und (5) einen RER  $\geq 1.10$ . In der Literatur besteht bisher jedoch kein Konsens in der Anzahl der Kriterien, die während des Belastungstests erreicht werden sollten, sowie in der Interpretation und Definition der Plateau-Kriterien. Stattdessen wird häufig der Begriff  $\dot{V}O_{2peak}$  verwendet. Während  $\dot{V}O_{2max}$  die maximale aerobe Kapazität des Organismus und damit den höchsten *erreichbaren* Wert darstellt, repräsentiert  $\dot{V}O_{2peak}$  lediglich den höchsten in diesem spezifischen Test *erreichten* Wert. Die Reproduzierbarkeit und die physiologische Relevanz von  $\dot{V}O_{2peak}$  sind unsicher.

Aufgrund dessen, dass eine kardiale Ausbelastung bei gewissen Personengruppen mit einem Risiko für ein kardiales Ereignis verbunden ist, werden im klinischen Setting vielfach submaximale Belastungstests durchgeführt (ACSM, 2021). Maximalwerte werden dann auf Grundlage aufgezeichneter Datenpunkte näherungsweise bestimmt und erfasste Leistungsparameter zu den sog. ventilatorischen Schwellen zur Trainingssteuerung genutzt. Gleichzeitig ist eine Spiroergometrie mit hohen Kosten, einem Zeitaufwand von mindestens 45 Minuten und einer Expertise des Untersuchers verbunden. Daher findet im klinischen und rehabilitativen Setting der 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002; Holland et al., 2014) als submaximales Messinstrument der kardiorespiratorischen Fitness vermehrt Anwendung. Hierbei wird eine Pendelstrecke von 30 Metern für 6 Minuten in einem selbstgewählten Tempo begangen. Es wird die zurückgelegte Distanz in der vorgegebenen Zeit gemessen. Der Wert ermöglicht eine Verlaufskontrolle, bietet jedoch keine Möglichkeit für eine zielgerichtete Trainingssteuerung. Zudem ist die erbrachte Distanz beim 6-MGT primär durch die Gehfähigkeit als durch die kardiorespiratorische Fitness bei MS begrenzt (Sandroff et al., 2015b).



Bei Personen mit MS, insbesondere mit erhöhter Beeinträchtigung, wird die Aussagekraft einer Spiroergometrie in Frage gestellt, da die Testleistung möglicherweise eher durch zentrale und periphere Symptome (z.B. muskuläre Ermüdung) als durch die kardiorespiratorische Ausbelastung limitiert wird. Frühere Studien, die die Validität von  $\dot{V}O_{2max}$ -Erhebungen bei MS untersuchten, haben gezeigt, dass 5% -30.4% der Personen mit MS nicht in der Lage waren einen RER > 1.10, oder > 1.15, eines der empfohlenen Kriterien zur kardiopulmonalen Ausbelastung, während dem Belastungstest zu erreichen (Heine et al., 2014a; Langeskov-Christensen et al., 2014). Inkonsistente Ergebnisse wurden auch bei der Erreichung der weiteren Kriterien berichtet (Heine et al., 2014a; Langeskov-Christensen et al., 2014). Die Studien wurden mit verhältnismäßig kleinen Stichproben durchgeführt (n=20, n= 56). Zudem wurden hauptsächlich Betroffene mit geringer körperlicher Einschränkung (mittlerer EDSS =2.6-2.8) eingeschlossen, so dass eine Übertragung der Ergebnisse auf moderat bis schwer Betroffene nur bedingt möglich ist. In einer Subgruppenanalyse (n=9) weisen Heine & Kollegen (2014) bereits darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer gelungenen Spiroergometrie bei Personen mit moderatem Krankheitsschweregrad (EDSS  $\geq$  4.5) reduziert ist. Keine:r der getesteten Teilnehmenden mit EDSS  $\geq$  4.5 erreichte ein  $\dot{V}O_2$  Plateau, und im Mittel wurden nur 80.6% der altersprognostizierten  $HF_{max}$  erreicht. Wie hoch der Anteil der moderat Betroffenen war, die das Kriterium (>90% der  $HF_{max}$ ) letztendlich erreichten, ist nicht beschrieben (Heine et al., 2014a).

Schließlich wird die kardiorespiratorische Fitness, gemessen als  $\dot{V}O_{2max}/\dot{V}O_{2peak}$ , weiterhin häufig zur Trainingssteuerung oder als (primärer) Endpunkt in Ausdauertrainingsstudien bei Personen mit MS sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting definiert. Das Fehlen zuverlässiger Ergebnisse aus der Spiroergometrie limitiert die Möglichkeit zur optimalen Trainingsgestaltung und Interpretation der durchgeführten Interventionsstudien. Eine reduzierte Aussagekraft der Messung könnte ein weiterer Erklärungsansatz für die Heterogenität der Ergebnisse einzelner Studien zur Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit sein (siehe Kapitel 2.2). Darüber hinaus bedarf es nach wie vor der Identifikation von spezifischen Personenmerkmalen, die die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Spiroergometrie (d.h. das Erreichen einer kardiopulmonalen Ausbelastung) reduzieren, um die Trainingssteuerung für die Betroffenen zu optimieren und damit den individuellen Trainingserfolg zu maximieren.

## 2.4. Individuelle Response auf Ausdauertrainingsmethoden

Wie bereits in Kapitel 2.2 beschrieben, zeigen systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Effekte von Ausdauertraining auf die kardiorespiratorische Fitness bei Personen mit MS (Tabelle 1). Es wurden jedoch auch inkonsistente Ergebnisse innerhalb der Studien beobachtet, was sich in dem hohen Stichprobenfehler der Metaanalysen widerspiegelt.

In einem narrativem Review wurden Studien identifiziert, die die individuelle Response auf körperliches Training bei Personen mit MS zeigen (Baird & Motl, 2019). Hinsichtlich Ausdauertrainingsinterventionen zeigten alle drei berücksichtigten Studien demnach eine hohe Variabilität in der interindividuellen Trainingsresponse ( $\dot{V}O_{2peak}$  oder 6-MGT) der Teilnehmenden (Briken et al., 2014; Sandroff et al., 2016a; Skjerbaek et al., 2014). Beispielsweise erreichte in einer Studie ein Teilnehmender nach vier Wochen Fahrradergometer-Training einen Anstieg der absoluten  $\dot{V}O_{2peak}$  von ca.  $+900 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , während andere Teilnehmende keine oder negative Effekte, d.h. Abnahmen der  $\dot{V}O_{2peak}$  von bis zu  $-200 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  zeigten (Briken et al., 2014).

In einer weiteren (vom Review unabhängigen) Sekundäranalyse einer RCT konnte gezeigt werden, dass ein 6-monatiges multimodales Training die Ausdauerleistungsfähigkeit auf Gruppenebene signifikant um  $+46\% \pm 66$  (Watt<sub>max</sub>) bzw.  $+15\% \pm 25$  (6-MGT) steigern kann (Zeiteffekt) (Sandroff et al., 2019). Gleichzeitig zeigten sich auf individueller Ebene große Unterschiede in den Entwicklungen, die sich unter anderem in den erfassten Standardabweichungen widerspiegeln. So zeigten sich absolute Veränderungen von ca.  $-5$  Watt bis  $+70$  Watt (Watt<sub>max</sub>) bzw. von ca.  $-85$  Meter bis  $+200$  Meter (6-MGT). Dabei ging eine geringere Leistungsfähigkeit zu Beginn der Intervention mit einer stärkeren Zunahme der Watt<sub>max</sub> einher (Sandroff et al., 2019). Für den 6-MGT konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass Einflussfaktoren auf die individuelle Trainingsresponse endpunktspezifisch untersucht werden müssen. Des Weiteren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Veränderung eines Endpunkts und der Trainingsadhärenz (gemessen an der Anzahl der absolvierten Einheiten), der Körperkomposition sowie der Nutzung von Gehhilfen. Hinsichtlich der  $\dot{V}O_{2peak}$  konnte auf Gruppenebene kein signifikanter Anstieg zur Posttestung festgestellt werden ( $+7.9 \pm 19.8\%$ ;  $p=.25$ ;  $n=32$ ) (Sandroff et al., 2019). Weitere Faktoren, die die trainingsinduzierte, individuelle  $\dot{V}O_{2peak}$ -Response beeinflussen, wurden nicht untersucht.

Es ist festzustellen, dass nur wenige Studien die Daten einzelner Teilnehmende veröffentlichen (Baird & Motl, 2019). Viele Studien konzentrieren sich weiterhin auf Effekte auf Gruppenebene, wohingegen Informationen über die individuelle Response begrenzt bleiben (Baird & Motl, 2019). Die Identifizierung von Determinanten der individuellen Trainingsresponse, ist jedoch entscheidend für die Gestaltung von personalisierten Rehabilitationsprogrammen. Einzelne Studien deuten darauf hin, dass neben persönlichen Eigenschaften wie Alter, Geschlecht und Baseline-Fitness, krankheitsspezifische Merkmale einen Einfluss auf die Trainierbarkeit von  $\dot{V}O_{2max}$ / $\dot{V}O_{2peak}$  ausüben können. Schmidt und Wonneberger (2014) zeigten, dass der Schweregrad der Fatigue zu Baseline die Entwicklung der kardiorespiratorischen Fitness während einer 12-monatigen aeroben Trainingsintervention beeinflusste (Schmidt & Wonneberger, 2014). Während Teilnehmende mit erhöhter Fatigue (*Fatigue Severity Scale*  $\geq 4$ ) Erfolge über die gesamte 12-monatige Trainingsperiode verbuchen konnten, stagnierte die Leistungsfähigkeit bei Teilnehmenden ohne Fatigue (*Fatigue Severity Scale*  $< 4$ ) nach 6

Monaten Training (Schmidt & Wonneberger, 2014). Im Hinblick auf die Verlaufsform zeigten Bansi et al. (2018) Unterschiede zwischen Personen mit sekundär progredienter und schubförmiger MS hinsichtlich der Effekte von Ausdauertraining auf den Tryptophan-Stoffwechsel, der mit der Krankheitsprogression in Verbindung gebracht wird (Lovelace et al., 2016). Inwiefern sich die Trainingsauswirkungen zwischen Personen mit schubförmiger und progressiver Verlaufsform hinsichtlich physiologischer Größen wie die  $\dot{V}O_{2max}$  unterscheiden, bleibt offen.

Bei Studien mit Gesunden konnte gezeigt werden, dass der Trainingseffekt erhöht (Bacon et al., 2013) und schließlich der Anteil der sogenannten Non-Responder (d.h. Personen mit Veränderungen der  $\dot{V}O_{2max}$  innerhalb technischer und zufälliger Messabweichungen) durch eine Modifizierung des Trainingsreizes reduziert werden kann (Montero & Lundby, 2017; Ross et al., 2015). Eine Erhöhung der Trainingsintensität bei gleichbleibendem Energieverbrauch eliminierte das Auftreten von Non-Response bei 31 Teilnehmenden (Ross et al., 2015). Hochintensives Intervalltraining (d.h. kurze Belastungsphasen bei  $\geq 80\%$  der  $HF_{max}$  mit aktiven Erholungsphasen niedrigerer Intensität) hat sich im Vergleich zu MICT (d.h. kontinuierliche Belastungen mit einer Dauer von 20-60 Minuten bei 60-79% der  $HF_{max}$ ) in der gesunden Bevölkerung als effizient erwiesen (Bouaziz et al., 2020; Milanovic et al., 2015; Poon et al., 2021; Ramos et al., 2015).

Bei Personen mit MS wurde HIIT als machbar und (zeit-)effizient beschrieben (Campbell et al., 2018). In der systematischen Übersichtsarbeit von Campbell et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass in einem Großteil der berücksichtigten Studien HIIT zu signifikanten Verbesserungen der Ausdauerleistungsfähigkeit ( $\dot{V}O_{2max}$ /  $\dot{V}O_{2peak}$ /  $Watt_{max}$ ) von bis zu 17% führte (Collett et al., 2011; Keytsman et al., 2019a; Wens et al., 2015; Zaenker et al., 2018; Zimmer et al., 2018). Die Interventionen umfassten 3 bis 12 Wochen und beinhalteten Intervalle von 30 Sekunden bis 2 Minuten bei 90% - 120%  $Watt_{max}$  bzw. 80% - 100%  $HF_{max}$  (Campbell et al., 2018). Zwei Studien zeigten Interaktionseffekte zu Gunsten von HIIT gegenüber MICT (Zimmer et al., 2018) bzw. intensiv-kontinuierlichem Training (Wens et al., 2015). Die einzige Studie die keine positiven Veränderungen infolge von HIIT erfasste, schloss schwerer betroffene Personen mit MS ein und berücksichtigte eine relativ kleine Stichprobe (n=11; EDSS 6.0 – 8.0) (Skjerbaek et al., 2014). Zu berücksichtigen ist, dass Campbell et al. (2018) in ihrer Arbeit nicht zwischen den Intervallmethoden (d.h. HIIT vs. Sprint-Intervalltraining) differenzierten. Dabei kann argumentiert werden, dass insbesondere die kurzen Intervalle bei einer Intensität von bis zu 120%  $Watt_{max}$  dem Sprint-Intervalltraining zugeordnet werden könnten (Gist et al., 2014). Gleichzeitig gilt zu beachten, dass die (supra)maximalen Belastungsphasen im Rahmen des progressiven Trainings nach bis zu sechs Wochen Training angesetzt wurden (Keytsman et al., 2019a; Wens et al., 2015; Zaenker et al., 2018) und somit die tatsächliche Intensität aufgrund einer erwarteten Leistungssteigerung geringer ausgefallen sein könnte.

In einer weiteren Crossover-Studie konnte nach einem hochintensiven progressiven Ausdauertraining über 24 Wochen ein mittlerer Anstieg der  $\dot{V}O_{2peak}$  um  $3.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (95%-CI 2.0-5.1) erfasst werden (Langeskov-Christensen et al., 2021), eine Leistungssteigerung die auch bei niedrigeren Intensitäten festgestellt wurde (Langeskov-Christensen et al., 2015). Schließlich bleibt offen, ob HIIT im Vergleich zu MICT zu einer geringeren Variabilität der Trainingsresponse bei Personen mit MS führt.

Zuletzt ist HIIT zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt, da positive Auswirkungen auf diverse MS-spezifische blutbasierte Biomarker bekannt wurden. Nach dreiwöchigen HIIT-Interventionen konnten bei Personen mit MS reduzierte Konzentrationen von Matrix-Metalloproteinase-2- (Zimmer et al., 2018) sowie veränderte Neutrophil-Lymphozyten-Ratio (Joisten et al., 2021) gemessen werden. Da beide Biomarker eng mit entzündlichen Prozessen assoziiert werden, stützen die Ergebnisse die Annahme, dass wiederholtes HIIT die anti-inflammatorische Wirkung von körperlichem Training verstärken kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HIIT eine vielversprechende Trainingsmethode für Personen mit MS sein kann, mit potenziellen Vorteilen für die kardiorespiratorische Fitness. Allerdings können die individuellen Trainingseffekte unterschiedlich ausfallen, was die Bedeutung einer personalisierten Trainingsgestaltung unterstreicht. Zukünftige Studien sind erforderlich, um die potenziellen Vorteile von HIIT für Personen mit MS weiter zu erforschen und Faktoren zu identifizieren, die die individuelle Trainingsresponse in dieser Population beeinflussen können.

### 3 Fragestellungen und Hypothesen

Basierend auf dem zuvor ausgeführten wissenschaftlichen Forschungsstand besteht Bedarf an einer Bewertung der methodischen Qualität der Trainingsinterventionen in den bisher veröffentlichten RCTs sowie an einer Evaluation der Aussagekraft der  $\dot{V}O_{2max}$ -Testung bei Personen mit MS, insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung. Zudem fehlen Erkenntnisse zu interindividuellen, belastungsinduzierten Effekten von Ausdauertraining und deren Einflussfaktoren. Die Klärung dieser Forschungslücken ist relevant, um Herausforderungen in der Gestaltung und in der Interpretation von Trainingsinterventionsstudien bei MS zu identifizieren. Ziel ist es, die Aussagekraft zukünftiger Studien zum körperlichen Training als Therapieansatz bei MS zu verbessern. In der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt auf dem sporttherapeutischen Ziel der Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit insbesondere der kardiorespiratorischen Fitness. Folgende Forschungsfragen sollen untersucht werden:

- 1) Adressierten bisherige Ausdauer- und Kraftinterventionen in RCTs zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Personen mit MS die elementaren Trainingsprinzipien? Berichten bisherige RCTs zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Personen mit MS die Trainingsinhalte und Adhärenz der Teilnehmenden adäquat?

Diese Forschungsfrage soll einleitend in **Publikation 1** der vorliegenden Dissertation adressiert werden. Die zu überprüfende Hypothese lautet, dass die bisherigen RCTs die etablierten Trainingsprinzipien unzureichend berücksichtigen und die Trainingsinhalte nicht angemessen dokumentieren.

- 2) Ist eine  $\dot{V}O_{2max}$ - Messung auf dem Fahrradergometer mittels Spiroergometrie ein geeignetes Messverfahren der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS in der stationären Rehabilitation? Welche Personenmerkmale limitieren eine maximale kardiorespiratorische Ausbelastung?

In **Publikation 2** der Dissertation soll diese Forschungsfrage adressiert werden. Die zu überprüfende Hypothese lautet, dass ein großer Anteil der Teilnehmenden die Kriterien zur Verifizierung der  $\dot{V}O_{2max}$ - Ergebnisse nicht erreichen.

- 3) Beeinflussen die Trainingsmodalität (HIIT vs. MICT) sowie personenbezogene und krankheitsspezifische Merkmale die Trainingsresponse hinsichtlich der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS auf ein dreiwöchiges Ausdauertraining?

Diese Forschungsfrage soll in **Publikation 3** beantwortet werden. Die zu prüfende Hypothese lautet, ob HIIT im Vergleich zu MICT zu größeren Verbesserungen der kardiorespiratorischen Fitness auf Gruppen- und Individualebene und zu einer höheren Anzahl von Respondern führt.

## 4 Methoden und Ergebnisse

Dieser Abschnitt der Arbeit wird durch die aufgeführten Publikationen ersetzt. Es folgt eine Zusammenfassung dieser. Die Vollversionen der Publikationen sind dem Anhang zu entnehmen.

### **Publikation 1:**

Schlagheck, M.L.\*, Joisten, N.\*, Walzik, D., Wolf, F., Neil-Sztramko, S.E., Bansi, J., Rademacher, A.#, Zimmer, P.# (2021) Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training. *Neurol Ther*, 10:585-607. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00274-z>

\*geteilte Erstautorenschaft

#geteilte Letztautorenschaft

### **Zusammenfassung:**

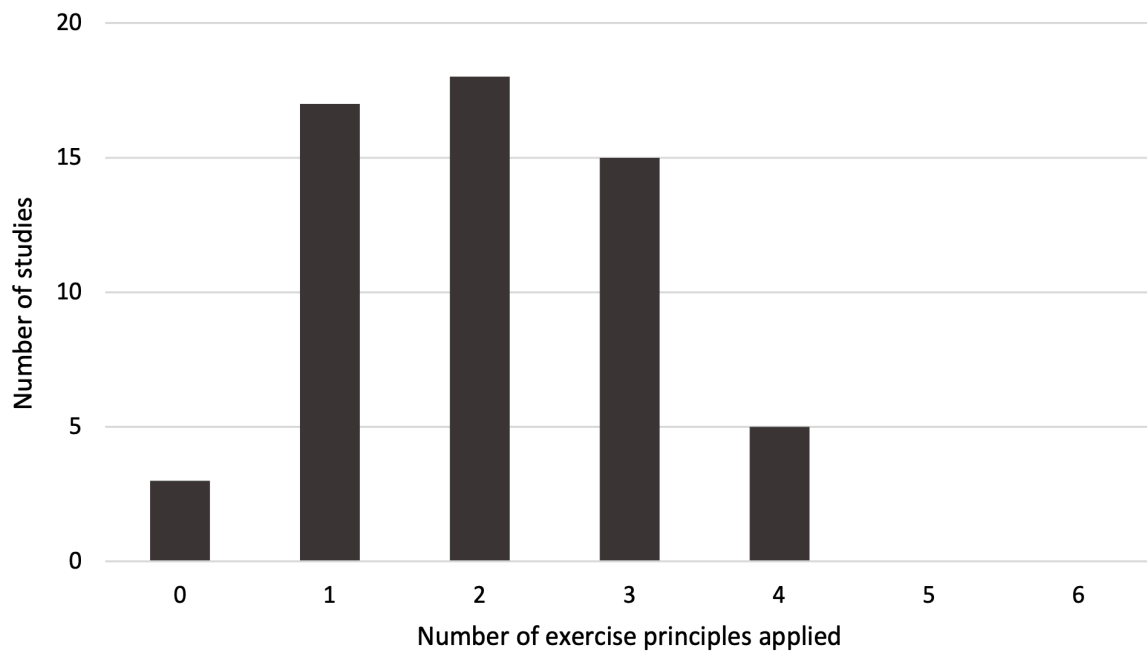
*Zielsetzung:* Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, die Qualität von Trainingsinterventionen mit Personen mit MS anhand der Anwendung und Dokumentation (i) der Trainingsprinzipien, (ii) der Trainingskomponenten und (iii) der Trainingsadhärenz in RCTs zu untersuchen.

*Methode:* Die elektronischen Datenbanken MEDLINE, CINAHL, SPORTDiscus, PubMed und Embase wurden von 01/2000 bis 10/2020 durchsucht. RCTs mit einer mindestens dreiwöchigen Ausdauer- oder Krafttrainingsintervention, die mindestens einen physiologischen Endpunkt untersuchten und in einer Fachzeitschrift mit *Peer-Review* veröffentlicht wurden, wurden berücksichtigt.

*Ergebnisse:* Insgesamt 52 RCTs mit 58 Interventionsarmen wurden in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen. In keiner Intervention wurden mehr als vier Trainingsprinzipien bedient (Abbildung 2). Das Prinzip der Spezifität wurde von 85% der Interventionen erfüllt, das Prinzip der progressiven Belastungssteigerung von 33%, des trainingswirksamen Reizes von 59%, der Individualisierung von 26%, der Reversibilität von 0% und des abnehmenden Leistungszuwachses mit zunehmender Trainingsdauer von 2%. Zweiundfünfzig Prozent der Studien berichteten über alle erforderlichen Komponenten der geplanten Trainingsintervention und 3% der Studien berichteten angemessen über die tatsächliche Adhärenz an die Trainingsvorgaben (Abbildung 3).

*Schlussfolgerung:* Diese systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass die Grundsätze des sportlichen Trainings in der Mehrheit der eingeschlossenen RCTs nicht beachtet wurden. Die schwache Qualität der beschriebenen Trainingsinterventionen schränkt die Interpretation der Studienergebnisse ein und führt möglicherweise zu einer Unterschätzung des therapeutischen Potenzials von körperlichem Training bei Personen mit MS. Darüber hinaus erschweren die vagen Beschreibungen der geplanten Trainingsinhalte und der Adhärenz die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Zukünftige Studien sollten

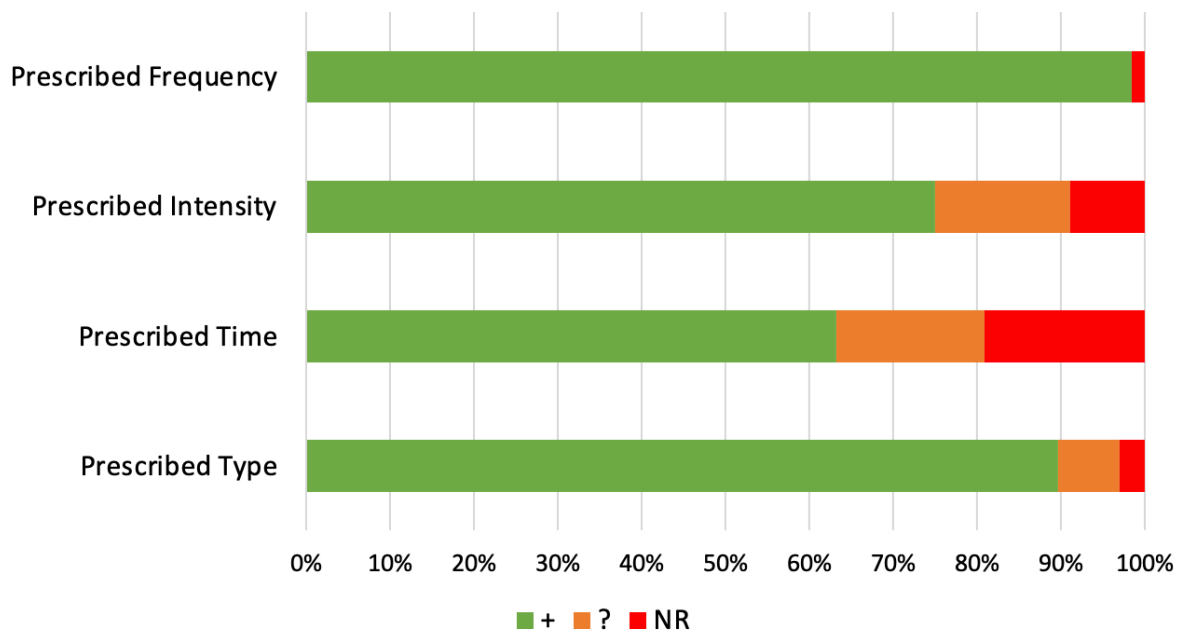
alle etablierten Trainingsprinzipien berücksichtigen, sowie transparente Informationen über die geplanten und tatsächlich durchgeführten Programme liefern, um spezifische und gültige Bewegungsempfehlungen für Personen mit MS zu entwickeln.



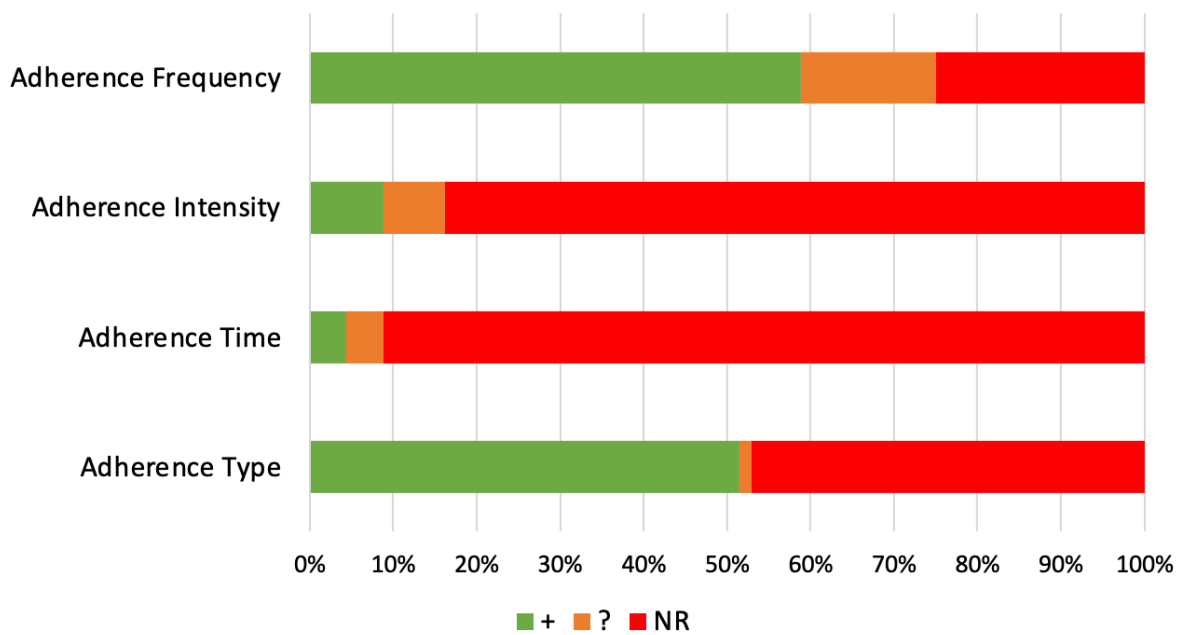
**Abbildung 2.** Anzahl der adäquat berücksichtigten Trainingsprinzipien in Studien zur Steigerung der Kraft- oder Ausdauerleistungsfähigkeit bei Personen mit MS

Abbildung aus Schlagheck et al. (2021a)

(A)



(B)



**Abbildung 3.** (A) Dokumentation der Komponenten (Häufigkeit, Intensität, Dauer, Modalität) geplanter Trainingsinterventionen (B) Dokumentation der Trainingsadhärenz

Abbildung aus Schlagheck et al. (2021a)

Angegeben ist die Prozentzahl der Studien, die die entsprechende Komponente der geplanten Trainingsintervention und der Adhärenz adäquat (+), undeutlich (?) oder gar nicht (NR) berichteten.



## **Publikation 2:**

Schlagheck, M.L., Bansi, J., Wenzel, C., Kuzdas- Sallaberger, M., Kiesl, D., Gonzenbach, R., Zimmer, P. (2023) Complexity and pitfalls in maximal exercise testing for persons with multiple sclerosis. Eur J Neurol, 00:1-10. <https://doi.org/10.1111/ene.15875>

### **Zusammenfassung:**

*Zielsetzung:* Valide Messungen der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS sind während der stationären Rehabilitation für eine genaue Bewertung des aktuellen Gesundheitszustandes, für die Festlegung geeigneter Trainingsintensitäten und für die Auswertung von Trainingsinterventionsstudien, die das Ziel verfolgen, die aerobe Kapazität zu steigern, unerlässlich. Um valide Ergebnisse zu erzielen, ist eine kardiopulmonale Ausbelastung der Teilnehmenden gefordert. Das Ziel dieser Arbeit ist es, (i) den Anteil an Personen mit MS zu untersuchen, die während eines Belastungstests auf dem Fahrradergometer eine kardiopulmonale Ausbelastung gemäß den vom ACSM definierten Kriterien erreichen, und (ii) Personencharakteristika zu identifizieren, die eine kardiopulmonale Ausbelastung limitieren.

*Methode:* Daten von 380 Personen mit MS, die zwischen 07/2010 und 03/2022 während ihrer stationären Rehabilitation in dem Rehabilitationszentrum Valens, Kliniken Valens, einen Belastungstest auf dem Fahrradergometer durchführten, wurden retrospektiv hinsichtlich des Erreichens der ACSM-Kriterien für eine kardiopulmonale Ausbelastung ausgewertet. Um Unterschiede in der Verteilung der erreichten Kriterien in Bezug auf Personenmerkmale (Geschlecht, Alter, MS-Verlaufsform) aufzudecken, wurden Chi-Quadrat-Tests oder exakte Tests nach Fisher angewendet. Schließlich wurden binäre logistische Regressionsmodelle verwendet, um Personenmerkmale als potentielle Prädiktoren eines erfolgreichen Belastungstests zu untersuchen.

*Ergebnisse:* Sechzig Prozent der Gesamtstichprobe erreichten einen  $RER \geq 1.10$ . In Abhängigkeit der angewendeten Definition erreichten nur 24% bzw. 40% der Teilnehmenden ein Abflachen der  $\dot{V}O_2$  und 17% bzw. 50% erreichten das Kriterium der  $HF_{max}$ . Sechszwanzig Prozent erfüllten mindestens zwei von drei Kriterien. Schließlich sank die Wahrscheinlichkeit valide  $\dot{V}O_{2max}$ -Ergebnisse zu erzielen mit einem erhöhten Krankheitsschweregrad und war ferner mit dem Geschlecht, dem Krankheitsverlauf und dem *Body-Mass-Index* (BMI) verbunden.

*Schlussfolgerungen:* Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Durchführung eines Standardprotokolls, das üblicherweise für Belastungstests bei Personen mit MS angewendet wird, für einen relevanten Anteil der Patient:innen unzureichend ist. Die identifizierten Prädiktoren für eine Erfüllung der Kriterien können zur Erstellung von Vorhersagemodellen der kardiorespiratorischen Fitness und damit einhergehend zur Optimierung von Belastungsprotokollen in restriktiven Gruppen verwendet werden.

### **Publikation 3:**

Schlagheck, M.L.\*, Wucherer, A.\*, Rademacher, A., Joisten, N., Proschinger, S., Walzik, D., Bloch, W., Kool, J., Gonzenbach, R., Bansi, J., Zimmer, P. (2021a)  $\dot{V}O_{2peak}$  Response Heterogeneity in Persons with Multiple Sclerosis: To HIIT or Not to HIIT? *Int J Sports Med*, 42(14): 1319-1328. <https://doi.org/10.1055/a-1481-8639>

\*geteilte Erstautorenschaft

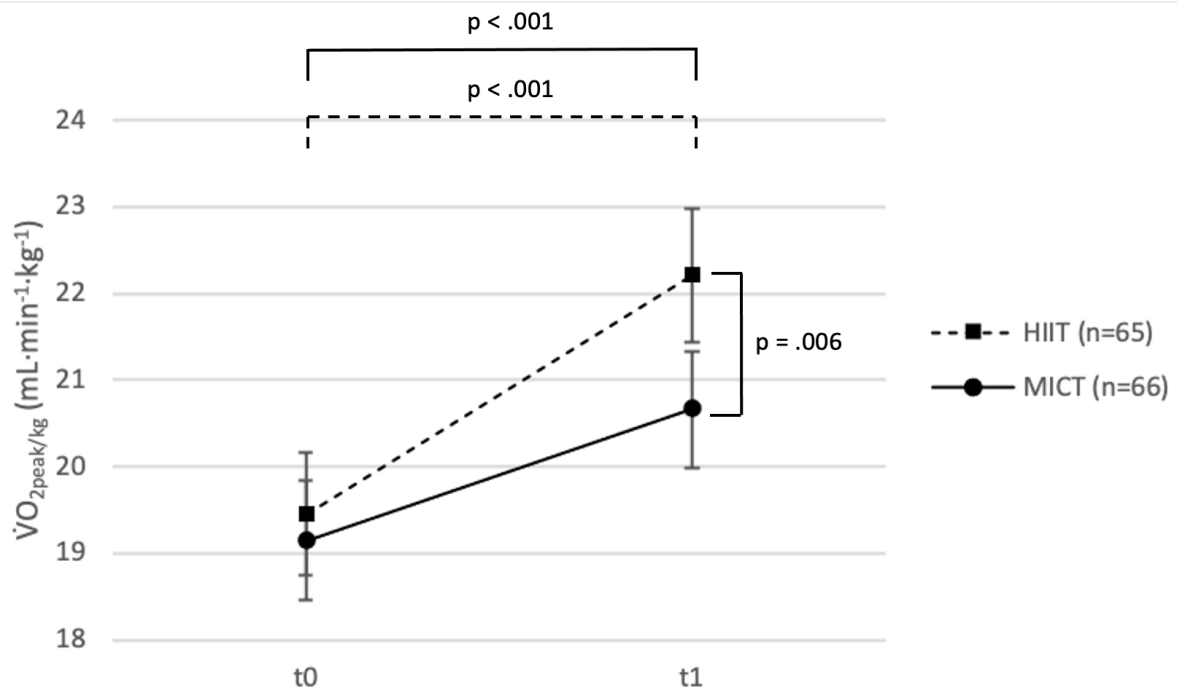
### **Zusammenfassung:**

*Zielsetzung:* Gezieltes Ausdauertraining kann die kardiorespiratorische Fitness von Personen mit MS verbessern. In aktuellen Studien wurde jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität in Trainingsanpassungen beobachtet. Die vorliegende Forschungsarbeit untersucht die Heterogenität der kardiorespiratorischen Anpassungen nach HIIT und MICT und analysiert mögliche Prädiktoren für individuelle Trainingseffekte bei Personen mit MS.

*Methode:* Daten aus zwei RCTs wurden zusammengefasst um einen Datensatz von N=131 Personen mit MS (EDSS 1.0-6.5) zu generieren. Die Teilnehmenden führten über einen Zeitraum von drei Wochen 3-5x/Woche entweder HIIT (5x 1.5-3 Minuten bei > 85% der  $HF_{peak}$ ) oder MICT (30 Minuten bei 65-70% der  $HF_{peak}$ ) auf einem Fahrradergometer durch. Die individuellen Trainingseffekte wurden nach bewährten Ansätzen in *Response* (positive Anpassungen an das Training), *Non-Response* (keine bedeutsamen Anpassungen an das Training) oder *Adverse-Response* (negative Anpassungen an das Training) klassifiziert. Schließlich wurde eine multiple lineare Regression berechnet, um mögliche Zusammenhänge zwischen Veränderungen der körpergewichtsbezogenen  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $\dot{V}O_{2peak/kg}$ ), der Trainingsmodalität und Personenmerkmale zu erfassen.

*Ergebnisse:* In Bezug auf die Veränderung der  $\dot{V}O_{2peak}$  wurden sowohl ein Zeit- als auch ein Interaktionseffekt festgestellt (Abbildung 4). Nach HIIT war die Zunahme in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  ausgeprägter und die Non-Response-Rate kleiner verglichen mit MICT (Abbildung 5). Das Modell, welches 8.6% der Varianz der Veränderung in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  erklärt, weist darauf hin, dass HIIT, jüngeres Lebensalter, und eine geringere Ausgangsfitness eine größere Anpassung der  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  durch das Training vorhersagen.

*Schlussfolgerung:* Die Ergebnisse bestätigen eine hohe interindividuelle Variabilität der kardiorespiratorischen Trainingsanpassungen im Rehabilitations-Setting. Jüngere Teilnehmende an HIIT, im Vergleich zu MICT, mit einer geringeren Ausgangsfitness schienen am meisten von dem Training hinsichtlich einer Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness zu profitieren. In zukünftigen Studien sollten weitere Einflussfaktoren auf die Trainings-Response identifiziert werden, um die Entwicklung individualisierter Trainingsempfehlungen für Personen mit MS zu fördern.

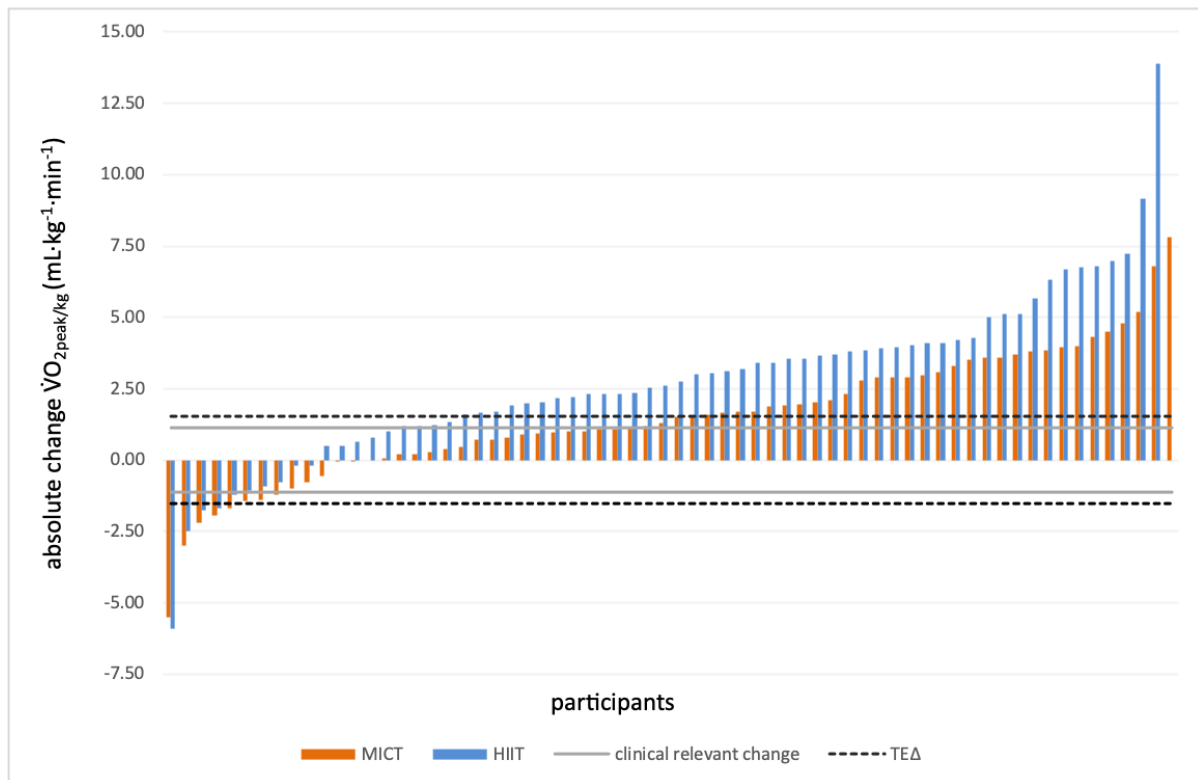


**Abbildung 4.** Mittlere Veränderung der  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ , getrennt nach Interventionsgruppen

Abbildung aus Schlagheck et al. (2021b)

Signifikante Zeit- und Interaktionseffekte ( $p \leq .05$ ) sind über oder neben dem Graphen abzulesen. Gestrichelte Linien weisen auf HIIT hin. Durchgezogene Linien weisen auf MICT hin.

HIIT hochintensives Training; MICT moderat kontinuierliches Training; t0 Baseline; t1 Post-Intervention;  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  maximal-erreichte Sauerstoffaufnahme relativ zum Körpergewicht; Werte werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben



**Abbildung 5.** Individuelle, absolute Veränderungen der  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  (t1-t0), getrennt nach Interventionsgruppen

Abbildung modifiziert aus Schlagheck et al. (2021b)

Durchgezogene und gestrichelte Linien weisen auf die oberen und unteren Grenzwerte für Response nach Hecksteden et al., (2018) und Hopkins et al. (1999) hin.

HIIT hochintensives Intervalltraining; MICT moderat kontinuierliches Training;  $TE_{\Delta}$  technische Messabweichungen bei wiederholten Messungen; t0 Baseline; t1 Post-Intervention;  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  maximal-erreichte Sauerstoffaufnahme relativ zum Körpergewicht.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Dissertation verfolgte das Ziel, Faktoren zu identifizieren, die die Heterogenität der Ergebnisse zwischen und innerhalb von Studien zur Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS erklären können. Im Fokus standen sowohl die Qualität gegenwärtiger Interventionsinhalte, die Angemessenheit des Messverfahrens, als auch Determinanten der individuellen Trainingsresponse. Darauf basierend sollten Herausforderungen in der Gestaltung und Interpretation von Interventionsstudien bei MS aufgedeckt und Perspektiven für zukünftige Forschungsarbeiten geschaffen werden, um die Evidenz von körperlichem Training bei MS zu erhöhen.

Im Folgenden werden zunächst die zuvor formulierten Fragestellungen hinsichtlich der präsentierten Ergebnisse beantwortet und im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert. Anschließend erfolgt eine kritische Auseinandersetzung verwendeter Methoden.

### 5.1 Ergebnisdiskussion

- 1) Adressierten bisherige Ausdauer- und Kraftinterventionen in RCTs zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Personen mit MS die elementaren Trainingsprinzipien? Berichten bisherige RCTs zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit von Personen mit MS die Trainingsinhalte und Adhärenz der Teilnehmenden adäquat?

Bestimmte Gegebenheiten einer Trainingsintervention erschweren die Umsetzung methodisch hochqualitativer Studien zu den Effekten von körperlichem Training auf leistungsphysiologische und krankheitsspezifische Endpunkte (nicht nur) bei MS. In Trainingsinterventionen ist eine Standardisierung wie sie in pharmazeutischen Studien üblich und vorausgesetzt ist, per se schwieriger umzusetzen. Dies betrifft vor allem die Gestaltung des Studiendesigns. Finanzielle und personelle Ressourcen schränken beispielsweise die Stichprobengröße sowie die Interventionszeiträume ein und eine doppelte Verblindung der Versuchsleiter und Teilnehmenden ist selten zu gewährleisten. Zudem ist die Dosierung der Intervention (beispielsweise über Modalität, Umfang, Dichte und Intensität) vielfältig und dessen Umsetzung (im Vergleich zur Medikamenteneinnahme) komplex. Die präzise Gestaltung und Dosierung des Trainings gewinnt daher an immenser Bedeutung, insbesondere, wenn über eine Steigerung der Kraft- oder Ausdauerfähigkeit weitere körperliche Funktionen (z.B. Gehfähigkeit, Kognition), Symptome (z.B. Fatigue, Depression) oder gar die Krankheitsaktivität beeinflusst werden können/sollen. Umso bedeutsamer erscheint es, dass beeinflussbare Parameter der Intervention sorgfältig bedacht werden und das Training darauf ausgerichtet ist, das maximale Potenzial auszuschöpfen.

Ergebnisse der Publikation 1 legen dar, dass gegenwärtige Trainingsinterventionen zur Steigerung der körperlichen Fitness bei Personen mit MS nur inkonsistent elementare Trainingsprinzipien

berücksichtigen. Darüber hinaus wird festgestellt, dass die Dokumentation der Trainingsinhalte, insbesondere der tatsächlich umgesetzten Trainingsadhärenz, unzureichend ist. Aufgrund dieser Erkenntnisse kann die zuvor formulierte Hypothese bestätigt werden.

Trainingsprinzipien sind grundlegende Komponenten für die Gestaltung eines zielgerichteten körperlichen Trainings (Hoffmann, 2014). Sie basieren auf biologischen Gesetzmäßigkeiten und sind darauf ausgerichtet, eine effektive und sichere Leistungssteigerung zu gewährleisten. Werden diese Prinzipien nicht beachtet, können ausbleibende Trainingsfortschritte auf Unzulänglichkeiten in der Trainingsgestaltung zurückzuführen sein. Dies kann zu einer Unterschätzung des vollen Potenzials von Sport und Bewegung führen. Zukünftige Studien sollten vor allem den Prinzipien der Reversibilität und des abnehmenden Leistungszuwachses vermehrt Aufmerksamkeit schenken, um das Verständnis der langfristigen Effekte des Trainings (Phase II bis IV) zu verbessern.

Ferner erwies sich die Dokumentation der Trainingsinhalte (Häufigkeit, Intensität, Modalität und Dauer) in knapp der Hälfte und der Trainingsadhärenz in über 97% der bestehenden Interventionsarme als mangelhaft. Dies limitiert zum einen die Bewertung der Angemessenheit der Intervention, aber vor allem die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Die Ergebnisse sind im Einklang mit einer früheren Arbeit, die eine ungenügende Dokumentation der Adhärenz in Trainingsinterventionen bei MS kritisiert (Dennett et al., 2020). Die Autor:innen konkludierten, dass die Trainingsadhärenz uneinheitlich definiert wurde (z.B. prozentualer Anteil der realisierten Einheiten im Verhältnis zu den geplanten Einheiten; die Anzahl der realisierten Einheiten muss über einem definierten Grenzwert der geplanten Einheiten liegen) und dass die Messmethoden unterschiedlich waren (z.B. selbst berichtet in einem Trainingstagebuch; dokumentiert durch Trainer:in; erhoben mit einem Aktivitätsmessgerät). Die Autor:innen identifizierten nur eine einzige Studie, die Bezug auf die Adhärenz der Intensität nahm, während in den weiteren Studien Adhärenz ausschließlich über die Anzahl der absolvierten Einheiten definiert wurde (Dennett et al., 2020). In Publikation 1 hingegen konnten fünf bzw. drei Studienarme (von 58) identifiziert werden, die über die Intensität bzw. Dauer des absolvierten Trainings angemessen berichteten. Überdies identifizierten Dennett et al. (2020) nur 11 von 81 Studien, die eine *Follow-up*-Messung berücksichtigten, und nur drei dieser Studien erfassten die Trainingsadhärenz (über die Anzahl der Einheiten) während der *Follow-up*-Periode. Dies korrespondiert mit den Ergebnissen aus Publikation 1 hinsichtlich der geringen Berücksichtigung des Prinzips der Reversibilität und des Prinzips des abnehmenden Leistungszuwachses.

Um die Aussagekraft zukünftiger Studien zu maximieren, sollte das Design der Trainingsintervention auf das Trainingsziel und den interessierenden Endpunkt abgestimmt und die Trainingsinhalte im Sinne der FITT-Kriterien klar definiert werden. Um eine verlässliche Interpretation zukünftiger Studien zu ermöglichen und die Umsetzung der Erkenntnissen in die Praxis zu erleichtern, wird dringend

empfohlen, international standardisierter Konsensus-Leitlinien zur Dokumentation von RCTs (*Consolidated Standards of Reporting Trials* [CONSORT]) und Trainingsinterventionen (*Consensus on Exercise Reporting Template* [CERT]; *Template for Intervention Description and Replication* [TIDier]) zu befolgen (Hoffmann et al., 2014; Page et al., 2017; Slade et al., 2016). Für die Entwicklung von Rehabilitationsprogrammen, die auf das Individuum zugeschnitten sind, sind Informationen über die Inhalte des geplanten und *durchgeführten* Trainings unerlässlich. Das Verständnis von Art und Umfang des körperlichen Trainings, das für Personen mit MS sowohl machbar als auch notwendig ist, um gesundheitliche Vorteile zu erzielen, bildet die Grundlage für zukünftige, weiterführende Studien und den Transfer in die klinische Praxis. Zudem können fundiertere Erkenntnisse über die Einflussfaktoren auf die Trainingsresponse gewonnen werden, wenn die Trainingsadhärenz berücksichtigt werden kann.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Qualität einer Interventionsstudie nicht ausschließlich durch die Trainingsinhalte bestimmt wird, sondern das gesamte Studiendesign Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse hat. Kürzlich veröffentlichte eine amerikanische Forschungsgruppe um Motl et al. (2022) ein umfassendes narratives Review und benannte weiteren Faktoren, die in der Gestaltung von klinischen Studien zu körperlicher Aktivität und Training bei MS berücksichtigt werden sollten: Neben der Angemessenheit der Trainingsintervention und der transparenten Dokumentation, hoben die Autor:innen eine sorgfältige Auswahl der Kontrollbedingung, die klare Definition des Forschungsstatus (Machbarkeit, Pilot, Wirksamkeit oder Effektivität), die Analyse der Einflussfaktoren auf die Trainingsresponse und die systematische Erfassung unerwünschter Ereignisse hervor.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die unzureichende Qualität bestehender Trainingsinterventionen und die Vernachlässigung der Trainingsadhärenz einen Beitrag zur Heterogenität der Studienergebnisse zwischen und innerhalb der Studien leisten können. Die Erkenntnisse aus Publikation 1 unterstreichen den Bedarf an qualitativ hochwertigen Interventionsstudien, die die Effekte von körperlichem Training bei Personen mit MS untersuchen.

- 2) Ist eine  $\dot{V}O_{2max}$ - Messung auf dem Fahrradergometer mittels Spiroergometrie ein geeignetes Messverfahren der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS in der stationären Rehabilitation? Welche Personenmerkmale limitieren eine maximale kardiorespiratorische Ausbelastung?

Die in Publikation 2 berichteten Ergebnisse deuten darauf hin, dass nur ein verhältnismäßig kleiner Anteil an Personen mit MS während eines CPETs die allgemein formulierten Kriterien einer kardiorespiratorischen Ausbelastung erreicht haben. Bei den übrigen Teilnehmenden führte dies zu ungültigen Maximalwerten. Nur 60% der Gesamtstichprobe erreichten einen RER >1.10. Der Anteil der Teilnehmenden, die die weiteren Kriterien erreichten, war noch geringer. In Abhängigkeit der

angewendeten Definition erreichten nur 24% bzw. 40% der Teilnehmenden ein  $\dot{V}O_2$ -Plateau, 50% erreichten ein HF-Plateau und 17% erreichten ihre altersprognostizierte  $HF_{max} - 10$  Schläge·min<sup>-1</sup>. Basierend auf diesen Ergebnissen kann die ursprüngliche Hypothese bestätigt werden.

Die Ergebnisse korrespondieren mit denen von Heine et al. (2014a) und zeigen etwas geringere Anteile erfolgreicher Messungen auf dem Fahrradergometer als von Langeskov-Christensen et al. (2014) unterbreitet. Feasel et al. (2021b) untersuchten die Anwendbarkeit des CPETs auf einem Laufband bei gehfähigen Personen mit MS. Interessanterweise konnte bei 70% der Testungen ein  $\dot{V}O_2$ -Plateau identifiziert werden - ein deutlich höherer Anteil als in Publikation 2 auf dem Fahrradergometer berichtet -, während der Anteil der Testungen mit  $RER \geq 1.10$  mit 25% sehr gering ausfiel. Generell ist ein Vergleich der Ergebnisse schwierig, da die Herangehensweise zur Bestimmung des  $\dot{V}O_2$ -Plateaus von den Autor:innen nicht definiert wurde (Feasel et al., 2021b).

Die erfassten Maximalwerte während eines CPETs werden häufig zur Trainingssteuerung und/oder Trainingsevaluation herangezogen (van den Akker et al., 2015). Eine fehlerhafte Bestimmung der  $\dot{V}O_{2max}$  kann dazu führen, dass Teilnehmende unter ihrem Potenzial trainieren und die tatsächlich absolvierte Trainingsintensität für das individuelle Niveau nicht angemessen ist. Dies könnte bedeuten, dass größere Trainingserfolge erzielt werden könnten, wenn die Intensität optimal umgesetzt wäre (siehe auch das in Publikation 1 erwähnte Prinzip des trainingswirksamen Reizes). In der Folge werden die Effekte des Trainings unterschätzt. Andererseits besteht die Gefahr einer Überschätzung des Trainingseffekts, wenn die Baseline-Testung submaximal ausgeführt wird und wiederum Maximalwerte während der Post-Testung erfasst werden.

Ein weiteres Ziel der Forschungsarbeit war es, Faktoren, die eine Ausbelastung limitieren, zu identifizieren. Im Einklang mit Heine et al. (2014a) konnte festgestellt werden, dass die Wahrscheinlichkeit die  $\dot{V}O_{2max}$  zu erheben, bei Personen mit höherem Schweregrad der Erkrankung, abnimmt. Konkret ausgedrückt reduzierte jeder höhere EDSS-Grad die Wahrscheinlichkeit, gültige Maximalwerte zu erreichen, um den Faktor 0.66 bis 0.69. Die kleinere Stichprobe und die geringere Bandbreite der Behinderungsgrade in der Studie von Langeskov-Christensen et al. (2014) könnten erklären, warum dieser Zusammenhang in ihrer Analyse nicht gefunden werden konnte. Ferner erwies sich in Abhängigkeit vom berücksichtigten Kriterium, dass das Geschlecht, die Verlaufsform und der BMI mit einer Ausbelastung assoziiert sind. Zuvor hatte keine Studie den Einfluss der zuletzt genannten Personenmerkmale auf die Fähigkeit zur kardiopulmonalen Ausbelastung untersucht. Da die sekundär-progrediente Verlaufsform im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium einsetzt und somit häufig mit einem höheren EDSS einhergeht, ist der dargestellte Zusammenhang nicht erstaunlich. Weitere Studien sind nötig, um die Ergebnisse zu bekräftigen und Zusammenhänge in Bezug zum Geschlecht und der Körperkomposition zu erklären.



Zukünftige Studien sollten der Dokumentation erhobener Daten vermehrt Beachtung schenken. Das betrifft zum einen die Differenzierung, inwieweit  $\dot{V}O_{2max}$  oder  $\dot{V}O_{2peak}$  erfasst wurde. Es bleibt häufig unklar, ob berichtete  $\dot{V}O_{2peak}$ -Werte eigentlich  $\dot{V}O_{2max}$ -Kriterien erfüllen. Weniger als 30% der bestehenden Literatur, die  $\dot{V}O_{2max}/\dot{V}O_{2peak}$  von Personen mit MS berichten, geben hierzu Auskunft (van den Akker et al., 2015). Zum anderen sollten zukünftige Studien auch transparent über *nicht-erfolgreiche* Ausbelastungstests berichten, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu verifizieren. Teilweise setzen bisherige Studien das Erfüllen ausgewählter Kriterien zum Analyseeinschluss voraus, aber lassen offen, ob, wie viele und welche potentiellen Proband:innen die Ausbelastungskriterien nicht erfüllten (z.B., Feasel et al., 2021a; Hubbard et al., 2019; Keytsman et al., 2019b). Es sind drei Studien mit Personen mit MS bekannt, in denen die Erfüllung zuvor definierter Kriterien exemplarisch dargestellt wird, z.B. durch eine tabellarische Auflistung der erfüllten Kriterien für jeden Teilnehmenden (Feasel et al., 2021b) oder durch die Angabe des prozentualen Anteils der Teilnehmenden, die die jeweiligen Kriterien erfüllten (Edwards et al., 2017; Klaren et al., 2016). Schließlich wurden alle in den Studien durchgeführten CPETs (einschließlich der beiden Tests, die als „nicht interpretierbar“ bewertet wurden (Feasel et al., 2021b) oder die keines der Kriterien erfüllten (Edwards et al., 2017; Klaren et al., 2016)) in die Datenanalyse einbezogen. Zudem fehlen Angaben zu Personenmerkmalen derjenigen, die demnach keine erfolgreiche Messung durchführten (Edwards et al., 2017; Feasel et al., 2021b). Lediglich Klaren et al. (2016) lieferten Hinweise darauf, dass prozentual weniger Teilnehmende mit schwerer Beeinträchtigung (gruppiert nach *Patient-Determined Disease Steps*) die Kriterien (außer RPE>17) erreichten als weniger stark Beeinträchtigte. Allerdings wurde der Unterschied in der Verteilung statistisch nicht abgesichert. Dennoch decken sich die Erkenntnisse mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Eine transparente Dokumentation und Auswertung kann dazu beitragen, dass Personengruppen, die die allgemein-formulierten Ausbelastungskriterien während eines CPETs nicht erreichen können, identifiziert werden und darauf aufbauend alternative Schritte eingeleitet werden können. Im Folgenden sollen potentielle Alternativen diskutiert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass spezifische Ausbelastungskriterien und/oder Anpassungen des Belastungsprotokolls für die jeweiligen Gruppen an Personen mit MS nötig sind. Ob Anpassungen der Kriterien an sich oder des Protokolls erforderlich sind, erscheint kontextabhängig und kann unter anderem davon abhängen, ob erhobene Daten zur Trainingssteuerung oder zum Vergleich mit Referenzwerten (z.B. um das Mortalitätsrisiko abzuschätzen) verwendet werden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Angemessenheit der Kriterien auch bei Gesunden bereits seit Dekaden kritisiert wird (Duncan et al., 1997; Howley et al., 1995), so dass die von ACSM definierten Kriterien in wissenschaftlichen Studien in der Anzahl und in der Interpretation weiterhin inkonsistent Berücksichtigung finden (Niemeyer et al., 2021; Poole & Jones, 2017). Hingegen wurde die Implementierung einer Verifizierungsphase in den letzten Jahren vermehrt diskutiert und könnte ein

geeignetes Prozedere zur Verifizierung der  $\dot{V}O_{2max}$  bei Gesunden (Costa et al., 2021) als auch bei klinischen Populationen (Astorino et al., 2020; Causer et al., 2018; Schaun et al., 2021; Schneider et al., 2020) darstellen. Derzeit besteht noch kein Konsens zur Gestaltung der Verifizierungsphase. In der Regel folgt etwa 10-20 Minuten nach dem durchgeführten CPET eine supramaximale Belastungsphase, in der Belastungen von 105-115% der im CPET erfassten  $Watt_{max}$  angestrebt werden. In einigen Fällen werden aber auch Belastungen unterhalb der erfassten  $Watt_{max}$  oder mehrstufige Belastungsprotokolle verwendet (für Review siehe Costa et al., 2021). Belastungsphasen von drei bis sechs Minuten werden angestrebt (Poole & Jones, 2017). Hingegen können Belastungsintensitäten, die zu einem vorzeitigen Abbruch führen, das Erreichen der  $\dot{V}O_{2max}$  in Abhängigkeit von der individuellen  $\dot{V}O_2$ -Kinetik verhindern (Hill et al., 2002; Poole & Jones, 2012). Die Anwendung von mehrstufigen Belastungsprotokollen, wie z.B. eine Minute bei 60%  $Watt_{max}$ , gefolgt von 110%  $Watt_{max}$  bis zur Erschöpfung (Straub et al., 2014), kann aufgrund einer potenziell langsameren  $\dot{V}O_2$ -Kinetik insbesondere bei untrainierten Personen und Personen mit MS gerechtfertigt sein (Hansen et al., 2013). Schließlich kann kein spezifisches Protokoll für eine Verifizierungsphase hervorgehoben werden, da keine Unterschiede in der Wirksamkeit festgestellt wurden (Costa et al., 2021). Bislang liegen keine Studien vor, in denen eine Verifizierungsphase bei Personen mit MS eingesetzt wurde. Es bleibt unklar, inwiefern eine Verifizierungsphase bei Personen mit MS besser geeignet ist als herkömmliche  $\dot{V}O_{2max}$ -Kriterien, um die im CPET erreichten  $\dot{V}O_{2max}$ -Werte zu verifizieren, und inwiefern eine Verifizierungsphase von dieser spezifischen Population toleriert wird.

Neben einer Anpassung der Kriterien, sollte in Erwägung gezogen werden, dass ein gewisser Anteil der Teilnehmenden in der Lage wäre, die herkömmlichen Kriterien zu erreichen, wenn ein angepasstes Belastungsprotokoll verwendet wird. Beispielsweise ist bisher unzureichend untersucht, ob Belastungsuntersuchungen auf einem kombinierten Arm-Bein-Ergometer für Betroffene die Chancen einer kardiopulmonalen Ausbelastung erhöhen (Halabchi et al., 2017; Pilutti et al., 2015; Ponichtera-Mulcare et al., 1995). Zusätzlich ist zu vermuten, dass ein Protokoll, welches eine Erschöpfung innerhalb eines optimalen Zeitrahmens hervorruft, die Chancen erhöhen kann. Hierzu bedarf es weitere Forschungsarbeiten, die Vorhersagemodelle der maximalen Leistungsfähigkeit von Personen mit MS umfassen, um individualisierte und optimierte Belastungsprotokolle für diese Population zu entwickeln. Eine akkurate Vorhersage der  $Watt_{max}$  kann dazu beitragen, ein geeignetes Testprotokoll auszuwählen, um eine physische Erschöpfung innerhalb der empfohlenen Belastungsdauer von 8-12 Minuten hervorzurufen (Buchfuhrer et al., 1983).

In klinischen Populationen (Hollenberg & Tager, 2000) insbesondere bei Personen mit MS (Edwards et al., 2017; Heine et al., 2014b; Klaren et al., 2016; Valet et al., 2020) wurden weitere physiologische Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit herangezogen, für deren Bestimmung keine kardiopulmonale Ausbelastung erforderlich ist. Stattdessen ist eine submaximale Belastung

ausreichend. Beispielsweise stellt die ventilatorisch-bestimmte anaerobe Schwelle (VAT; je nach Bestimmungsmethode auch *Laktatschwelle* oder *Gasaustauschschwelle* genannt) den Übergangsbereich dar, in dem der Stoffwechsel von primär aeroben zum anaeroben Stoffwechsel übergeht. Es kommt zu einem überproportionalen Anstieg der  $\dot{V}CO_2$ . Studien haben gezeigt, dass die  $\dot{V}O_2$  zum Zeitpunkt der VAT bei Personen mit MS im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um etwa 20 % bis 30% reduziert ist (Edwards & Pilutti, 2017; Kerling et al., 2014; Klaren et al., 2016). Wiederholte Trainingseinheiten, die bei einer Intensität an der VAT durchgeführt wurden, konnten zu einer signifikanten Verbesserung der  $\dot{V}O_2$  an der VAT führen (Bjarnadottir et al., 2007; Mostert & Kesselring, 2002). Allerdings gestaltet sich die Bestimmung der VAT in Abhängigkeit des Belastungsprotokolls teilweise schwierig.

Neben der VAT wurden die  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ - Slope, die  $\dot{V}E/\text{Watt}$ - Slope sowie die  $\dot{V}CO_2/\text{HF}$ - Slope als Parameter der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Personen mit MS vorgestellt (Klaren et al., 2016). Interessanterweise wiesen Personen mit MS eine vergleichbare  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope zur gesunden Kontrollgruppe auf, was auf eine angepasste Atmung zur Perfusion innerhalb des pulmonalen Systems und somit auf eine Atemeffizienz hindeutet, die als normal angesehen wird (Klaren et al., 2016). In den letzten Jahren ist die sog. *Oxygen Uptake Efficiency Slope* (OUES) vermehrt in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. Die OUES repräsentiert die Effizienz der  $\dot{V}O_2$  bei zunehmender Ventilation (Klaren et al., 2016) und gilt als prognostischer Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen in klinischen Populationen (Coeckelberghs et al., 2016). Es konnte gezeigt werden, dass die OUES (generiert aus der gesamten Belastungszeit) stark mit der erfassten  $\dot{V}O_{2peak}$  korreliert (Pearson  $r=0.66-0.88$ ,  $p<.05$ ) (Edwards et al., 2017; Heine et al., 2014b; Valet et al., 2020). Darüber hinaus konnte eine starke Korrelation bzw. eine starke Kohärenz der OUES und submaximalen OUES nachgewiesen werden (submaximale OUES generiert nach 50% bzw. 75% der Belastungszeit: Pearson  $r=.89-.97$ ,  $p<.01$  (Edwards et al., 2017; Heine et al., 2014b) bzw. generiert zu RER= 1.0: Interklassenkoeffizient=0.88 (Valet et al., 2020)). Die Autor:innen konkludieren, dass die OUES einen vielversprechenden Parameter zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS darstellt und aussagekräftige Ergebnisse aus submaximalen Belastungsphasen generiert werden können.

In den letzten Jahren wurde die sog. *Critical Power* als wichtiger Faktor der Ausdauerleistungsfähigkeit bei gesunden Personen, insbesondere im Leistungssport, kontrovers diskutiert (Podlogar et al., 2022; Poole et al., 2016; Poole & Jones, 2023). Die *Critical Power* stellt den Übergang zwischen intensiver (d.h. für eine gewisse Zeit aufrechterhaltbare) und sehr intensiver Belastung dar und repräsentiert die höchste Stoffwechselrate, bei der die Energiebereitstellung durch Phosphorylierung im Gleichgewichtszustand ist (Poole et al., 2016). Belastungen oberhalb der *Critical Power* können ein Steady- State des Muskelmetabolismus (d.h. Konzentration von Phosphorkreatin) nicht mehr aufrechterhalten und es kommt zu einer fortschreitenden Akkumulation von Laktat im Blut (Jones et

al., 2008; Poole et al., 1988). Wenngleich dieser Grenzbereich abhängig von dessen Messmethode eine Reihe von Bezeichnungen hat (u.a.  $VAT_2$ , respiratorischer Kompensationspunkt oder maximales Laktat-Steady-State), wird vermutet, dass die zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen, im Konzept der *Critical Power* am stärksten berücksichtigt werden (für Review siehe Poole et al., 2021). Die Bestimmung der *Critical Power* ist ein komplexes Verfahren, das mehrere intensive Belastungsphasen beinhaltet und somit eine hohe Bereitschaft der getesteten Person erfordert. Die Trainingssteuerung anhand *Critical Power* wurde bei Personen mit MS noch nicht untersucht. Es ist fraglich, ob die *Critical Power* ein geeigneter Parameter der Ausdauerleistungsfähigkeit von Personen mit MS ist, mit dem die Effekte von Trainingsinterventionen beurteilt werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein erheblicher Anteil der Personen mit MS die allgemein-formulierten Kriterien einer kardiopulmonalen Ausbelastung während eines CPET auf dem Fahrradergometer nicht erreicht. Dies limitiert die Aussagekraft der Ergebnisse. Es sollte in Betracht gezogen werden, submaximale Parameter zur Trainingssteuerung, zum Vergleich mit Referenzwerten und/oder zur Verlaufskontrolle zu verwenden, wenn die erfassten  $\dot{V}O_2$ - und HF-Werte nicht als maximal angesehen werden können. Die vorliegende Arbeit weist darauf hin, dass eine individuelle Auswertung des CPETs und eine differenzierte Aufbereitung der erfassten Parameter notwendig sind, um optimale Trainingsempfehlungen geben und Trainingseffekte adäquat beurteilen zu können. Die Erkenntnisse aus Publikation 2 unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Studien, die die Anwendung submaximaler Belastungsparameter im klinischen Setting untersuchen, insbesondere die Sensitivität der OUES auf Veränderungen bei Personen mit MS.

- 3) Beeinflussen die Trainingsmodalität (HIIT vs. MICT) sowie personenbezogene und krankheitsspezifische Merkmale die Trainingsresponse hinsichtlich der kardiorespiratorischen Fitness bei Personen mit MS auf ein dreiwöchiges Ausdauertraining?

Die Ergebnisse aus Publikation 3 legen nahe, dass die Effekte einer dreiwöchigen Trainingsintervention auf die kardiorespiratorische Fitness bei Personen mit MS sehr heterogen ausfallen können. Auf Gruppenebene führte sowohl MICT als auch HIIT zu einer signifikanten Verbesserung der  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  (Zeiteffekt:  $p < .001$ ,  $\eta_p^2 = .130$ ), während die mittlere Zunahme nach HIIT größer ausfiel (Interaktionseffekt,  $p = .006$ ,  $\eta_p^2 = .057$ ). Auf individueller Ebene schwankten die Veränderungen von  $-5.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bis  $+7.81 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  nach MICT und von  $-5.9 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bis  $+13.9 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  nach HIIT. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit suggerieren, dass die Trainingsmodalität die Variabilität der Trainingsresponse beeinflusst. Die zuvor formulierte Hypothese kann somit bestätigt werden: Basierend auf etablierten Grenzwerten für absolute Veränderungen (d.h. größer als technische Messabweichungen bei wiederholten Messungen (Hecksteden et al., 2018) oder klinisch relevante Veränderungen (Hopkins et al., 1999)) führte HIIT innerhalb der dreiwöchigen

Interventionsdauer zu einem größeren Anteil an Respondern als MICT. Gleichzeitig war der Anteil an Non-Respondern nach HIIT signifikant geringer. Obwohl diese statistisch-signifikanten Unterschiede in der Verteilung für Gruppen, die auf Grundlage relativer Veränderungen (d.h. Veränderungen über 10%) gebildet wurden, nicht bestätigt werden konnten, sind Tendenzen erkennbar. Die Grenzwerte für Letztere wurden aus einer MS-Population abgeleitet und können die alltägliche Variabilität der Leistungsfähigkeit innerhalb dieser spezifischen Population widerspiegeln (Langeskov-Christensen et al., 2014). Laut Sormani und Bruzzi (2017) hängt die Verwendung von absoluten und relativen Veränderungswerten in der MS-Therapie von der Art der beabsichtigten Informationsübertragung ab: Während relative Veränderungen besser geeignet sind, um die Effizienz einer Intervention zu bewerten, sollten klinische Entscheidungen auf der Grundlage absoluter Veränderungen getroffen werden (Sormani & Bruzzi, 2017).

Die individuelle Response auf standardisierte Trainingsinterventionen wurde bei Personen mit MS bislang kaum untersucht (Baird & Motl, 2019). Kenntnisse über modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren, die zur Effektivität einer solchen Intervention beitragen, ermöglichen die Gestaltung von individuell angepassten Trainingsprogrammen, um die größtmögliche Wirkung zu erzielen. So können Trainingsempfehlungen für bestimmte Personengruppen ausgesprochen und Anpassungen individuell vorgenommen werden. In Publikation 3 wurden mittels multipler Regressionsanalyse neben der Trainingsmodalität (HIIT/MICT), der Baseline-Fitnesszustand sowie das Alter als Prädiktoren der kardiorespiratorischen Trainingsresponse nach der dreiwöchigen Trainingsintervention identifiziert. Die Ergebnisse sind im Einklang mit bestehender Literatur, die gezeigt hat, dass Personen mit niedriger Ausgangsleistung das größte Potenzial aufweisen von supervidierten sportlichen Trainingsinterventionen zu profitieren (Sandroff et al., 2019) – was auch als Deckeneffekt bekannt ist. Publikation 3 zeigt, dass der Faktor „junges Alter“ mit einer größeren Veränderung der  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  assoziiert ist. Weitere Arbeiten zeigen zudem, dass MS-Betroffene bereits in jungen Jahren (18-29 Jahre) um 30-40% reduzierte  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ -Werte im Vergleich zu gesunden Personen gleichen Alters und Geschlechts aufweisen können (Schlagheck et al., zur Veröffentlichung eingereicht). Die Ergebnisse unterstreichen daher die Notwendigkeit einer frühzeitigen Implementierung zielgerichteter Trainingsinterventionen bei MS (Thruet et al., 2021).

Schließlich werden durch das Modell nur 8.6 % der Varianz der  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ -Response erklärt. Weitere Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen und bleiben bisher in ihrem Ausmaß unbekannt. Während Baseline-Fatigue und Geschlecht in Publikation 3 nicht als Einflussfaktoren identifiziert werden konnten, stellten sie in einer früheren Studie signifikante Prädiktoren für die Trainingsresponse dar (Kehoe et al., 2015). Darüber hinaus werden kognitive Fähigkeiten sowie genetische Merkmale und Veränderungen des Proteoms als Einflussfaktoren der individuellen Trainingsresponse diskutiert (Bouchard et al., 2011; Robbins et al., 2023; Sandroff et al., 2019). Weitere potentielle allgemeine und

MS-spezifische Mediatoren (z.B. Schlafqualität, Ernährungsfaktoren, Stimmung, Medikation, Krankheitsdauer, Hirnatrophie, Komorbiditäten) konnten in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden und bedarf es in zukünftigen Studien zu untersuchen.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse aus Publikation 2 kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Teilnehmenden der beiden RCTs, deren Datensätze Publikation 3 zugrunde liegen, unterschwellig trainiert haben. Die zu Baseline erfasste  $HF_{peak}$  ( $139 \text{ Schläge} \cdot \text{min}^{-1} \pm 23.5$ ) war im Durchschnitt geringer als die altersprognostizierte  $HF_{max}$ , was auf eine fehlende Ausbelastung des kardiologischen Systems hindeutet. Dennoch war der Wert Grundlage zur Belastungssteuerung während der nachfolgenden Intervention. Nichtsdestotrotz konnten auf Gruppenebene Steigerungen der  $\dot{V}O_{2peak}$  erzielt werden und Unterschiede in Abhängigkeit der Trainingsmodalität wurden sichtbar. Es ist zu beachten, dass Teilnehmende, die Zuwächse in der  $\dot{V}O_{2peak}$  erzielten (und als Responder klassifiziert wurden), gleichzeitig Steigerungen in der  $HF_{peak}$  von der Prä- zur Posttestung aufwiesen. Dies lässt darauf schließen, dass die Trainingsresponse neben physiologischen Veränderungen auch die veränderte Belastbarkeit bei Personen mit MS widerspiegelt.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 22 gesunden Erwachsenen wurde gezeigt, dass die Intensität des Trainingsprogramms im Verhältnis zur *Critical Power* (*% Critical Power*) einen größeren Beitrag zur Erklärung der Variabilität trainingsinduzierter Veränderungen der Ausdauerleistung leistete als die Intensität des Trainings im Verhältnis zur herkömmlichen  $\dot{V}O_{2max}$  (*% $\dot{V}O_{2max}$* ) (Collins et al., 2022). Die darauf aufbauende Annahme, dass ein auf physiologischen Schwellen bezogenes Trainingsprogramm einen physiologisch homogeneren Stimulus darstellt als ein auf herkömmliche Faktoren (wie  $\dot{V}O_{2max}$ ) gestütztes Training, war Gegenstand einer jüngsten Untersuchung von Meyler et al. (2023). Die Autor:innen konnten in einer kleinen Stichprobe mit Crossover-Design ( $n=10$ ) nachweisen, dass die Trainingssteuerung relativ zur *Critical Power* im sehr intensiven Trainingsbereich (d.h. 5x3 Minuten bei 110% *Critical Power*) die Variabilität der Trainingstoleranz und die Variabilität akuter metabolischer Reaktionen (d.h. Laktatkonzentration) im Vergleich zu *% $\dot{V}O_{2max}$*  signifikant reduzierte (Meyler et al., 2023). Zusammengefasst beeinflusste die Methode der Trainingssteuerung die akute Trainingsresponse. Die Ergebnisse könnten insbesondere für Personen mit MS im moderaten bis fortgeschrittenen Krankheitsstadium von Bedeutung sein, wenn man die Herausforderungen bei der maximalen kardiorespiratorischen Leistungsdiagnostik berücksichtigt (siehe Publikation 2). Es bedarf zukünftige Studien, die untersuchen, ob eine Trainingssteuerung relativ zu physiologischen Schwellen als ein homogenerer Stimulus für die heterogene Population an Personen mit MS dienen kann und somit die hohe interindividuelle Heterogenität der Trainingsresponse reduziert. Allerdings ist zu beachten, dass die Ergebnisse von Meyler et al. (2023) nicht auf Trainingseinheiten in den niedrigeren Intensitäten oder auf weitere Endpunkte übertragen werden konnten: Die Variabilität der Trainingsresponse zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher

Trainingssteuerung in Bezug auf moderate oder intensive Intensitäten sowie in Bezug auf mittlere  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}O_{2peak}$  und HF. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Effizienz einer Trainingsintervention für unterschiedliche Endpunkte differenziert zu betrachten. Ein Responder in Bezug auf  $\dot{V}O_{2max}/\dot{V}O_{2peak}$  ist nicht automatisch Responder in Bezug auf andere (physiologische) Endpunkte.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse aus Publikation 3, dass die kardiorespiratorische Trainingsresponse auf eine standardisierte Ausdauertrainingsintervention bei Personen mit MS von wohl modifizierbaren Faktoren (z.B., Trainingsmodalität) als auch nicht-modifizierbaren Faktoren (z.B., Baseline-Fitness und Alter) beeinflusst wird. Die hohe interindividuelle Heterogenität der Trainingsresponse könnte einen Teil der Unterschiede zwischen den Studienergebnissen erklären. Zukünftige Studien sollten daher weitere Faktoren identifizieren, die den Erfolg einer standardisierten Trainingsintervention für das Individuum beeinflussen. Es wird angenommen, dass die gewählte Methode der Trainingssteuerung, insbesondere für Teilnehmende, die keine kardiopulmonale Ausbelastung während des CPET erreichen, die Variabilität der Trainingsresponse beeinflusst. Alternative Verfahren zur Steuerung der Intensität relativ zu Maximalwerten (d.h. %VAT statt %HF<sub>max</sub>, %Watt<sub>max</sub>, % $\dot{V}O_{2max}$ ) können für bestimmte Personengruppen besser geeignet sein, um einen optimalen Trainingsreiz zu identifizieren. Inwieweit die Non-Responder-Rate mit Hilfe dieser Verfahren reduziert werden kann, sollte in zukünftigen Studien überprüft werden.

## 5.2 Methodendiskussion

Die vorliegende Arbeit weist methodische Stärken und Schwächen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten sind.

Eine zentrale Limitation dieser Arbeit stellt die fehlende zeitliche Abfolge der einzelnen Publikationen dar. So war es nicht möglich die Erkenntnisse aus Publikation 1 und Publikation 2 in der Gestaltung der RCTs in Publikation 3 zu berücksichtigen. Insofern kann Publikation 3 nicht die in Publikation 1 dargestellte mangelnde Beobachtung der Langzeiteffekte von körperlichem Training beachten. Des Weiteren wurde die Effektivität der Trainingsintervention anhand erfasster symptom-limitierter  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  bewertet, ohne eine tatsächliche kardiopulmonale Ausbelastung zu berücksichtigen. Die Trainingsintensität wurde relativ zur HF<sub>peak</sub> festgelegt, so dass, wie oben bereits angesprochen, nicht für jedes Individuum sichergestellt werden konnte, dass der Trainingsreiz nach trainingswissenschaftlichen Kenntnissen kardiorespiratorisch optimal gesetzt wurde.

Publikation 1 stellt einleitend eine systematische Literatursuche dar, die die Qualität von sowohl Ausdauer- als auch Kraft- und kombinierten (Kraft- und Ausdauer-) Interventionen bei Personen mit MS untersucht. Die Bewertung der Interventionen wurde für jede Modalität getrennt durchgeführt, um einen Vergleich zwischen den Modalitäten in Bezug auf die Berücksichtigung der Trainingsprinzipien und die Dokumentation der Trainingsinhalte zu ermöglichen. Dennoch ist es

wichtig zu beachten, dass die summierten Ergebnisse durch die Einbindung von Kraft- und kombinierten Interventionen beeinflusst wurden und mit Vorsicht auf die Qualität von Ausdauerinterventionen geschlossen werden sollte. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Autor:innen der Originalarbeiten nicht kontaktiert wurden. Es wurden ausschließlich die im Manuskript oder in ergänzendem Material zur Verfügung stehende Informationen zur Bewertung der Interventionen verwendet. Es ist nicht auszuschließen, dass die Autor:innen ein Trainingsprinzip berücksichtigten, dies aber nicht angemessen berichtet haben. Eine Kontaktaufnahme mit den Autor:innen hätte die Aussagekraft der Ergebnisse in Publikation 1 möglicherweise erhöht.

Die Stichprobengrößen der Originalstudien sind mit  $n=380$  (Publikation 2) und  $n=131$  (Publikation 3) als verhältnismäßig groß und aussagekräftig zu bewerten. Hinsichtlich der Studienpopulation wurden in beiden Originalstudien Männer und Frauen sowie Personen mit unterschiedlicher Verlaufsform der MS berücksichtigt. Die Teilnehmenden wiesen eine breite Spanne des Alters (18-76 Jahre in Publikation 2 bzw. 30-74 Jahre in Publikation 3) und des Schweregrades der Erkrankung (EDSS 1-7 in Publikation 2 bzw. 1-6.5 in Publikation 3) auf. Eine homogenere Stichprobe hätte vermutlich dazu beigetragen, Verzerrungen hinsichtlich des Gruppeneffekts zu vermeiden. Jedoch hat der Einschluss dieses Kollektivs die Repräsentativität von Personen mit MS erhöht und die Möglichkeit geboten, die genannten Personenmerkmale als potentielle Prädiktoren für die erfolgreiche Umsetzung der Spiroergometrie und den Trainingseffekt zu analysieren. Es ist anzumerken, dass vor allem Personen mit unklarer Verlaufsform (hauptsächlich unklar aufgrund eines unsicheren Übergangs von schubförmiger zur progredienten Verlaufsform,  $n=7$ ) in Publikation 2 unterrepräsentiert waren, was zu möglichen Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben könnte.

Hinsichtlich der methodischen Herangehensweise in Publikation 2 ist positiv zu erwähnen, dass drei von fünf etablierten und objektiven ACSM-Kriterien verwendet wurden, um die erfassten  $\dot{V}O_{2max}$ -Werte zu verifizieren. Es sollte jedoch beachtet werden, dass dabei die Blutlaktatkonzentration sowie das subjektiv wahrgenommene Belastungsempfinden nicht ausgewertet werden konnte. Vor allem Letzteres kann im klinischen Setting eine hohe Bedeutung einnehmen und sollte in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden. Positiv hervorzuheben ist, dass in dieser Arbeit verschiedene Ansätze zur Bestimmung eines  $\dot{V}O$ - bzw. HF-Plateaus berücksichtigt wurden. Um den Einfluss der Steigerungsrate des Belastungsprotokolls zu minimieren, wurde neben der herkömmlichen Definition eines Plateaus, die ausschließlich die letzte Minute der Belastung berücksichtigt, auch die individuelle  $\dot{V}O_2$ -Kinetik in der submaximalen Belastungsphase berücksichtigt (Midgley et al., 2007). Hinsichtlich der HF wird in bisherigen Studien nur selten ein Plateau überprüft (Ducharme et al., 2021; Keiller & Gordon, 2018), stattdessen werden altersprognostizierte HF-Werte herangezogen (Heine et al., 2014a; Langeskov-Christensen et al., 2014). In dieser Arbeit fanden beide Ansätze Anwendung. Letztlich besteht kein Konsens über die Anzahl der Kriterien, die erreicht werden müssen, um von einer



kardiorespiratorischen Ausbelastung auszugehen. Dies begrenzt die Aussagekraft der Ergebnisse. Zukünftige Forschungsvorhaben sollten die Aussagekraft eines Ausbelastungstests mit einer Verifizierungsphase anstelle herkömmlicher Kriterien überprüfen.

Der Querschnittscharakter und der retrospektive methodische Ansatz limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse in Publikation 2. In dieser Analyse wurde nur das jeweils erste CPET, welches die Teilnehmenden innerhalb des Untersuchungszeitraums durchgeführt haben, berücksichtigt. Weitere CPETs wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit und zur Darstellung der Standardversorgung im rekrutierenden Rehabilitationszentrum nicht berücksichtigt. Untersuchungen an jungen, gesunden Erwachsenen (Edgett et al., 2018) und in klinischen Populationen (Barron et al., 2014) deuten darauf hin, dass eine wiederholte Testung zu einer Gewöhnung führt und die Chancen auf maximale Leistung erhöht. Eine vorhergehende Studie mit Personen mit MS zeigte jedoch, dass sich die  $\dot{V}O_{2max}$  und die  $\dot{V}O_{2max}$ -Kriterien (außer RPE-Skala) bei einer zweiten Testung innerhalb von acht Tagen nicht signifikant von den Werten der ersten Testung unterscheiden (Langeskov-Christensen et al., 2014). Es ist zu beachten, dass die Proband:innen dieser Studie im Durchschnitt einen geringeren Schweregrad der Erkrankung aufwiesen als die Proband:innen in der vorliegenden Arbeit (mittlerer EDSS  $2.6 \pm 1.6$  vs. mittlerer EDSS  $4.4 \pm 1.3$  in Publikation 2), was den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Es bleibt unklar, inwieweit eine wiederholte Testung die Chancen zur Bestimmung der „wahren“  $\dot{V}O_{2max}$  erhöht und somit die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflusst hätte. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war eine zweite Testung innerhalb weniger Tage aufgrund des retrospektiven Charakters (Publikation 2) und den Rahmenbedingungen des Rehabilitationszentrums (Publikation 2 und 3) jedoch nicht umsetzbar.

Ferner ist zu beachten, dass die Ergebnisse einer Spiroergometrie Tagesschwankungen oder technischen Messabweichungen unterliegen können. Um Verzerrungen der Ergebnisse in Publikation 3 zu minimieren, wurden Grenzwerte definiert, um echte Veränderungen von zufälligen Messabweichungen abzugrenzen. Hierzu wurden drei etablierte Ansätze verwendet (Hecksteden et al., 2018; Hopkins et al., 1999; Langeskov-Christensen et al., 2014). So konnten individuellen Veränderungen in Responder (positive Anpassungen an das Training), Non-Responder (keine bedeutsamen Anpassungen an das Training) oder Adverse-Responder (negative Anpassungen an das Training) klassifiziert werden. Anzumerken ist, dass weiterhin kein Konsens zur Klassifizierung der Trainingsresponse besteht (Hecksteden et al., 2018). Eine wiederholte Baseline-Testung und/oder die Implementierung einer passiven Kontrollgruppe könnten besser geeignet sein, um Veränderungen in  $\dot{V}O_{2peak}$  zu bestimmen, die ohne jegliche Intervention auftreten würden (Hecksteden et al., 2018; Ross et al., 2019). Darüber hinaus ist bisher unerforscht, ob eine intraindividuelle Variabilität der Trainingsresponse auftreten kann. Es bleibt unklar, ob zuvor klassifizierte Non-Responder in einer wiederholten Intervention ähnliche Reaktionen zeigen würden. In dem Zusammenhang ist zu beachten, dass die Studie eine relativ kurze Interventionsdauer von drei Wochen hatte. Es wird

angenommen, dass die erfasste Heterogenität der Trainingsresponse in dieser Studie größer ist als in längeren Interventionen, da sowohl interindividuelle Unterschiede im Ausmaß als auch im zeitlichen Verlauf der Adaption die Variabilität der Trainingsresponse beeinflussen können. Weitere Studien mit längeren Interventionszeiträumen sind erforderlich, um dies genauer zu untersuchen.

Hinsichtlich des gewählten Studiendesigns in Publikation 3 ist generell zu erwähnen, dass zwei RCTs zusammengefasst wurden, um einen substantiell größeren Datensatz hinsichtlich der individuellen Trainingsresponse auszuwerten. Diese Vorgehensweise eliminierte die ursprüngliche Randomisierung in den einzelnen Studien. Zu beachten ist überdies, dass die Ausdauertrainingsinterventionen der beiden RCTs ähnlich, aber nicht identisch waren. Dennoch wurden keine Unterschiede in den Baseline-Merkmalen der Proband:innen (d.h. EDSS, Alter und Baseline-Leistung) sowie in der Veränderung von  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  zwischen den RCTs für die jeweiligen MICT- und HIIT-Gruppen festgestellt. Ferner hatte die Herkunft des individuellen Datensatzes (RCT<sub>1</sub> vs. RCT<sub>2</sub>) keinen signifikanten Einfluss, was einen Vergleich des kombinierten Datensatz auf individueller Ebene ermöglichte.

Es ist zu berücksichtigen, dass weitere Faktoren, die im Rahmen der RCTs nicht kontrolliert werden konnten, einen Einfluss auf die individuelle Trainingsresponse haben können. Im Rahmen der stationären Rehabilitation nahmen die Patient:innen an weiteren Therapiemaßnahmen teil (z.B. Gehgruppen, Koordinationstraining, Krafttraining an Geräten). Es ist nicht auszuschließen, dass diese Maßnahmen einen Einfluss auf den Effekt des Ausdauertrainings hatten. In zukünftigen Studien zur Analyse der individuellen Trainingsresponse sollte dieser mögliche Einfluss zusammen neben anderen Faktoren wie Medikation und Trainingsadhärenz berücksichtigt werden.

## 6 Fazit und Ausblick

Körperliches Training, insbesondere gezieltes Ausdauertraining, kann die körperliche Fitness sowie körperliche Funktionen und krankheitsbedingte Symptome bei Personen mit MS verbessern (Motl et al., 2017). Die (anti-) inflammatorischen und neuroprotektiven Eigenschaften von Ausdauerbelastungen (Petersen & Pedersen, 2005) erhöhen das Potenzial von körperlichem Training, krankheitsmodifizierend bei MS zu wirken (Dalgas et al., 2019; Proschinger et al., 2022). Die zum Teil heterogenen Ergebnisse und die daraus resultierenden Limitationen der Evidenz (siehe Kapitel 2.2) schränken jedoch die Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in die klinische Praxis ein (Motl et al., 2017).

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation weisen darauf hin, dass sowohl (i) eine unzureichende Trainingsintervention und Dokumentation der Adhärenz, (ii) eine unzureichende Messgenauigkeit der kardiorespiratorischen Fitness, als auch (iii) eine hohe Variabilität der individuellen Trainingsresponse die heterogenen Forschungsergebnisse bisheriger Ausdauertrainingsstudien bei MS teilweise erklären können.

Bisher veröffentlichte Interventionsstudien berücksichtigten etablierte Trainingsprinzipien unzureichend. Fehlende signifikante Ergebnisse können auf Unzulänglichkeiten der Trainingsgestaltung zurückzuführen sein, was zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Wirkung von körperlichem Training führt. Gleichzeitig limitiert die mangelhafte Dokumentation der Trainingsinhalte und Adhärenz die Interpretation als auch die Reproduzierbarkeit bestehender Daten.

Hinsichtlich der Ergebnismessung konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass ein relevanter Anteil an Personen mit MS in stationärer Rehabilitation allgemeine Kriterien einer maximalen kardiorespiratorischen Ausbelastung während eines Belastungstests nicht erreicht, was die Aussagekraft der Ergebnisse sowie die darauf aufbauende Trainingssteuerung limitiert. Die vorliegende Arbeit unterstreicht die Notwendigkeit einer Anpassung der  $\dot{V}O_{2max}$ -Kriterien bzw. der Belastungsprotokolle für die betroffenen Personen. Alternativ besteht Forschungsbedarf, um besser geeignete Methoden zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness von Personen mit MS zu identifizieren, um die Trainingssteuerung der Betroffenen zu optimieren und die Effektivität von Trainingsinterventionen adäquat beurteilen zu können.

Schließlich bestätigen die Ergebnisse der RCT, dass sowohl HIIT als auch MICT zu signifikanten Verbesserungen der kardiorespiratorischen Fitness führen kann, während innerhalb von drei Wochen HIIT größere Effekte erzielte. Auf individueller Ebene profitierten jüngere Personen mit geringerer Baseline-Fitness, die HIIT durchgeführt haben, am meisten von der Trainingsintervention hinsichtlich kardiorespiratorischer Effekte. Dies unterstreicht den Bedarf an frühzeitigen Interventionen bei

Personen mit MS und weiterer Forschung zur Untersuchung der Faktoren der individuellen Response, um Empfehlungen individuell auszurichten zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen sowohl das Potenzial als auch den Bedarf an weiteren umfangreichen und qualitativ hochwertigen RCTs, die die Auswirkung von körperlichem Training auf die kardiorespiratorische Fitness untersuchen. Insgesamt trägt die Arbeit zu einem besseren Verständnis bei, wie Ausdauertrainingsinterventionen bei MS in zukünftigen Forschungsarbeiten ausgerichtet und berichtet werden sollten, um eine genaue Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit und der individuellen Trainingsresponse zu gewährleisten. Eine kritischere Herangehensweise an die Gestaltung der Interventionen und Interpretation der erhobenen Ergebnisse ist nötig, um zuverlässige, individuelle Bewertungen und Handlungsempfehlungen auszusprechen. Die in dieser Arbeit untersuchten Faktoren müssen bei der Planung weiterer Studien berücksichtigt werden, um die Evidenz für körperliches Training bei MS zu erhöhen. Vielversprechend ist eine Initiative internationaler Experten mit dem Ziel, einen gemeinsamen Konsens in Bezug auf die verwendete Terminologie, die angewandte Studienmethodik, die Ergebnismessung und die Dokumentation zu entwickeln. Darüber hinaus möchte die Initiative Empfehlungen zur Erfassung der Trainingsadhärenz und zur Untersuchung zugrundeliegender Mechanismen formulieren (Dalgas et al., 2020). Ein gemeinsamer Konsens kann die Studienqualität zukünftiger Interventionsstudien erhöhen und dazu beitragen, tiefergehendes Wissen über den therapeutischen Effekt von körperlichem Training bei MS zu generieren, um individuelle Handlungsempfehlungen aussprechen zu können.

## 7 Literaturverzeichnis

- ACSM. (2021). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (11th edition ed.). Wolters Kluwer.
- Adamson, B. C., Ensari, I., & Motl, R. W. (2015). Effect of exercise on depressive symptoms in adults with neurologic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, *96*(7), 1329-1338. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.01.005>
- Al-Mallah, M. H., Sakr, S., & Al-Qunabibet, A. (2018). Cardiorespiratory Fitness and Cardiovascular Disease Prevention: an Update. *Curr Atheroscler Rep*, *20*(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0711-4>
- Alphonsus, K. B., Su, Y., & D'Arcy, C. (2019). The effect of exercise, yoga and physiotherapy on the quality of life of people with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*, *43*, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.010>
- Amatya, B., Khan, F., La Mantia, L., Demetrios, M., & Wade, D. T. (2013). Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009974.pub2>
- Andreu-Caravaca, L., Ramos-Campo, D. J., Chung, L. H., & Rubio-Arias, J. A. (2021). Dosage and Effectiveness of Aerobic Training on Cardiorespiratory Fitness, Functional Capacity, Balance, and Fatigue in People With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, *102*(9), 1826-1839. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.01.078>
- Asano, M., & Finlayson, M. L. (2014). Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int*, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/798285>
- Astorino, T. A., Bryers-De La Rosa, A., Clark, A., & De Revere, J. L. (2020). Verification Testing to Confirm  $\dot{V}O_2$ max Attainment in Inactive Women with Obesity. *Int J Exerc Sci*, *13*(4), 1448-1458.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, *166*(1), 111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- Bacon, A. P., Carter, R. E., Ogle, E. A., & Joyner, M. J. (2013).  $\dot{V}O_2$ max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PLoS One*, *8*(9), e73182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073182>
- Baird, J. F., & Motl, R. W. (2019). Response Heterogeneity With Exercise Training and Physical Activity Interventions Among Persons With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*, *33*(1), 3-14. <https://doi.org/10.1177/1545968318818904>
- Bansi, J., Koliymitra, C., Bloch, W., Joisten, N., Schenk, A., Watson, M., Kool, J., Langdon, D., Dalgas, U., Kesselring, J., & Zimmer, P. (2018). Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training. *J Neuroimmunol*, *314*, 101-105. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.12.001>
- Barron, A., Dhutia, N., Mayet, J., Hughes, A. D., Francis, D. P., & Wensel, R. (2014). Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol*, *21*(4), 445-453. <https://doi.org/10.1177/2047487313518474>
- Barry, A., Cronin, O., Ryan, A. M., Sweeney, B., Yap, S. M., O'Toole, O., Allen, A. P., Clarke, G., O'Halloran, K. D., & Downer, E. J. (2016). Impact of Exercise on Innate Immunity in Multiple Sclerosis Progression and Symptomatology. *Front Physiol*, *7*, 194. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00194>
- Bjarnadottir, O. H., Konradsdottir, A. D., Reynisdottir, K., & Olafsson, E. (2007). Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler*, *13*(6), 776-782. <https://doi.org/10.1177/1352458506073780>
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence

- of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 375(6578), 296-301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
- Borg, G. A. V. (1982). Psychophysical base of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 14(5), 377-381.
- Bouaziz, W., Malgoyre, A., Schmitt, E., Lang, P. O., Vogel, T., & Kanagaratnam, L. (2020). Effect of high-intensity interval training and continuous endurance training on peak oxygen uptake among seniors aged 65 or older: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract*, 74(6), e13490. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13490>
- Bouchard, C., Rankinen, T., & Timmons, J. A. (2011). Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Compr Physiol*, 1(3), 1603-1648. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100059>
- Briken, S., Gold, S. M., Patra, S., Vettorazzi, E., Harbs, D., Tallner, A., Ketels, G., Schulz, K. H., & Heesen, C. (2014). Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*, 20(3), 382-390. <https://doi.org/10.1177/1352458513507358>
- Bronnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N., & Stenager, E. (2004). Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 127(Pt 4), 844-850. <https://doi.org/10.1093/brain/awh104>
- Buchfuhrer, M. J., Hansen, J. E., Robinson, T. E., Sue, D. Y., Wasserman, K., & Whipp, B. J. (1983). Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 55(5), 1558-1564. <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.55.5.1558>
- Campbell, E., Coulter, E. H., & Paul, L. (2018). High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 24, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.005>
- Carpinella, I., Anastasi, D., Gervasoni, E., Di Giovanni, R., Tacchino, A., Bricchetto, G., Confalonieri, P., Rovaris, M., Solaro, C., Ferrarin, M., & Cattaneo, D. (2022). Balance Impairments in People with Early-Stage Multiple Sclerosis: Boosting the Integration of Instrumented Assessment in Clinical Practice. *Sensors*, 22(23), 9558. <https://doi.org/10.3390/s22239558>
- Cattaneo, D., Carpinella, I., Aprile, I., Prosperini, L., Montesano, A., & Jonsdottir, J. (2016). Comparison of upright balance in stroke, Parkinson and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 133(5), 346-354. <https://doi.org/10.1111/ane.12466>
- Causser, A. J., Shute, J. K., Cummings, M. H., Shepherd, A. I., Bright, V., Connett, G., Allenby, M. I., Carroll, M. P., Daniels, T., & Saynor, Z. L. (2018). Cardiopulmonary exercise testing with supramaximal verification produces a safe and valid assessment of  $\dot{V}O_{2max}$  in people with cystic fibrosis: a retrospective analysis. *J Appl Physiol* (1985), 125(4), 1277-1283. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00454.2018>
- Ciampi, E., Uribe-San-Martin, R., Soler, B., Molnar, K., Reyes, D., Keller, K., & Carcamo, C. (2020). Prevalence of comorbidities in Multiple Sclerosis and impact on physical disability according to disease phenotypes. *Mult Scler Relat Disord*, 46, 102565. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102565>
- Coeckelberghs, E., Buys, R., Goetschalckx, K., Cornelissen, V. A., & Vanhees, L. (2016). Prognostic value of the oxygen uptake efficiency slope and other exercise variables in patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*, 23(3), 237-244. <https://doi.org/10.1177/2047487315569410>
- Collett, J., Dawes, H., Meaney, A., Sackley, C., Barker, K., Wade, D., Izardi, H., Bateman, J., Duda, J., & Buckingham, E. (2011). Exercise for multiple sclerosis: a single-blind randomized trial comparing three exercise intensities. *Mult Scler*, 17(5), 594-603. <https://doi.org/10.1177/1352458510391836>
- Collins, J., Leach, O., Dorff, A., Linde, J., Kofoed, J., Sherman, M., Proffit, M., & Gifford, J. R. (2022). Critical power and work-prime account for variability in endurance training adaptations not captured by  $\dot{V}o(2max)$ . *J Appl Physiol* (1985), 133(4), 986-1000. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00344.2022>
- Comber, L., Galvin, R., & Coote, S. (2017). Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*, 51, 25-35. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.09.026>
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)

- Corrini, C., Gervasoni, E., Perini, G., Cosentino, C., Putzolu, M., Montesano, A., Pelosin, E., Prosperini, L., & Cattaneo, D. (2023). Mobility and balance rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, *69*, 104424. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104424>
- Costa, V. A. B., Midgley, A. W., Carroll, S., Astorino, T. A., de Paula, T., Farinatti, P., & Cunha, F. A. (2021). Is a verification phase useful for confirming maximal oxygen uptake in apparently healthy adults? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *16*(2), e0247057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247057>
- Dalgas, U., Hvid, L. G., Kwakkel, G., Motl, R. W., de Groot, V., Feys, P., Op't Eijnde, B., Coote, S., Beckerman, H., Pfeifer, K., Streber, R., Peters, S., Riemann-Lorenz, K., Rosenkranz, S. C., Centonze, D., Van Asch, P., Bansi, J., Sandroff, B. M., Pilutti, L. A., . . . Heesen, C. (2020). Moving exercise research in multiple sclerosis forward (the MoXFo initiative): Developing consensus statements for research. *Mult Scler*, *26*(11), 1303-1308. <https://doi.org/10.1177/1352458520910360>
- Dalgas, U., Langeskov-Christensen, M., Stenager, E., Riemenschneider, M., & Hvid, L. G. (2019). Exercise as Medicine in Multiple Sclerosis-Time for a Paradigm Shift: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *19*(11), 88. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1002-3>
- Dalgas, U., Stenager, E., & Hvid, L. G. (2022). Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy, it has a disease-modifying effect: Commentary. *Mult Scler*, *28*(6), 863-864. <https://doi.org/10.1177/13524585211072702>
- Dalgas, U., Stenager, E., Sloth, M., & Stenager, E. (2015). The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *Eur J Neurol*, *22*(3), 443-e434. <https://doi.org/10.1111/ene.12576>
- Daltrozzo, T., Hapfelmeier, A., Donnachie, E., Schneider, A., & Hemmer, B. (2018). A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Front Neurol*, *9*, 871. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00871>
- Day, J. R., Rossiter, H. B., Coats, E. M., Skasick, A., & Whipp, B. J. (2003). The maximally attainable VO<sub>2</sub> during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol (1985)*, *95*(5), 1901-1907. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00024.2003>
- Dennett, R., Madsen, L. T., Connolly, L., Hosking, J., Dalgas, U., & Freeman, J. (2020). Adherence and drop-out in randomized controlled trials of exercise interventions in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses. *Mult Scler Relat Disord*, *43*, 102169. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102169>
- Driehuis, E. R., van den Akker, L. E., de Groot, V., & Beckerman, H. (2018). Aerobic capacity explains physical functioning and participation in patients with multiple sclerosis-related fatigue. *J Rehabil Med*, *50*(2), 185-192. <https://doi.org/10.2340/16501977-2306>
- Ducharme, J., Gibson, A., McKenna, Z., Houck, J., Hallam, L., & Mermier, C. (2021). Does heart rate response confirm the attainment of maximal oxygen uptake in adults 45 years and older? *Eur J Appl Physiol*, *121*(2), 445-452. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04522-2>
- Duncan, G. E., Howley, E. T., & Johnson, B. N. (1997). Applicability of  $\dot{V}O_{2max}$  criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Med Sci Sports Exerc*, *29*(2), 273-278. <https://doi.org/10.1097/00005768-199702000-00017>
- Edgett, B. A., Bonafiglia, J. T., Raleigh, J. P., Rotundo, M. P., Giles, M. D., Whittall, J. P., & Gurd, B. J. (2018). Reproducibility of peak oxygen consumption and the impact of test variability on classification of individual training responses in young recreationally active adults. *Clin Physiol Funct Imaging*, *38*(4), 630-638. <https://doi.org/10.1111/cpf.12459>
- Edwards, T., Klaren, R. E., Motl, R. W., & Pilutti, L. A. (2017). Further characterization and validation of the oxygen uptake efficiency slope for persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Med*, *49*(3), 234-240. <https://doi.org/10.2340/16501977-2204>
- Edwards, T., Michelsen, A. S., Fakolade, A. O., Dalgas, U., & Pilutti, L. A. (2022). Exercise training improves participation in persons with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*, *11*(3), 393-402. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.07.007>

- Edwards, T., & Pilutti, L. A. (2017). The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Mult Scler Relat Disord*, *16*, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.003>
- Ensari, I., Motl, R. W., & Pilutti, L. A. (2014). Exercise training improves depressive symptoms in people with multiple sclerosis: results of a meta-analysis. *J Psychosom Res*, *76*(6), 465-471. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.03.014>
- Ensari, I., Pilutti, L. A., & Motl, R. W. (2017). Depressive symptomology in multiple sclerosis: Disability, cardiorespiratory fitness and heart rate variability. *Acta Neurol Scand*, *136*(5), 440-446. <https://doi.org/10.1111/ane.12748>
- Evaristo, S., Moreira, C., Lopes, L., Oliveira, A., Abreu, S., Agostinis-Sobrinho, C., Oliveira-Santos, J., Povoas, S., Santos, R., & Mota, J. (2019). Muscular fitness and cardiorespiratory fitness are associated with health-related quality of life: Results from labmed physical activity study. *J Exerc Sci Fit*, *17*(2), 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2019.01.002>
- Feasel, C. D., Sandroff, B. M., & Motl, R. W. (2021a). Aerobic reserve capacity in multiple sclerosis- Preliminary evidence. *Acta Neurol Scand*, *144*(3), 260-265. <https://doi.org/10.1111/ane.13441>
- Feasel, C. D., Sandroff, B. M., & Motl, R. W. (2021b). Cardiopulmonary Exercise Testing Using the Modified Balke Protocol in Fully Ambulatory People With Multiple Sclerosis. *Cardiopulm Phys Ther J*, *32*(2), 57-65. <https://doi.org/10.1097/cpt.0000000000000141>
- Gaemelke, T., Frandsen, J. J., Hvid, L. G., & Dalgas, U. (2022). Participant characteristics of existing exercise studies in persons with multiple sclerosis - A systematic review identifying literature gaps. *Mult Scler Relat Disord*, *68*, 104198. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104198>
- Gharakhanlou, R., Wesselmann, L., Rademacher, A., Lampit, A., Negaresh, R., Kaviani, M., Oberste, M., Motl, R. W., Sandroff, B. M., Bansil, J., Baker, J. S., Heesen, C., Zimmer, P., & Javelle, F. (2021). Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler*, *27*(13), 1977-1993. <https://doi.org/10.1177/1352458520917935>
- Gist, N. H., Fedewa, M. V., Dishman, R. K., & Cureton, K. J. (2014). Sprint Interval Training Effects on Aerobic Capacity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, *44*(2), 269-279. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0115-0>
- Golzari, Z., Shabkhiz, F., Soudi, S., Kordi, M. R., & Hashemi, S. M. (2010). Combined exercise training reduces IFN-gamma and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*, *10*(11), 1415-1419. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.008>
- Guthrie, T. C., & Nelson, D. A. (1995). Influence of temperature changes on MS- critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci*, *129*, 1-8.
- Halabchi, F., Alizadeh, Z., Sahraian, M. A., & Abolhasani, M. (2017). Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*, *17*(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
- Hansen, D., Wens, I., Kosten, L., Verboven, K., & Eijnde, B. O. (2013). Slowed exercise-onset Vo2 kinetics during submaximal endurance exercise in subjects with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*, *27*(1), 87-95. <https://doi.org/10.1177/1545968312451916>
- Harrison, A. M., Safari, R., Mercer, T., Picariello, F., van der Linden, M. L., White, C., Moss-Morris, R., & Norton, S. (2021). Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis. *Mult Scler*, *27*(11), 1657-1678. <https://doi.org/10.1177/1352458521996002>
- Hecksteden, A., Pitsch, W., Rosenberger, F., & Meyer, T. (2018). Repeated testing for the assessment of individual response to exercise training. *J Appl Physiol (1985)*, *124*(6), 1567-1579. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00896.2017>
- Heesen, C., & Rosenkranz, S. C. (2022). Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy, it has a disease-modifying effect: No. *Mult Scler*, *28*(6), 861-862. <https://doi.org/10.1177/13524585211064968>



- Heine, M., Hoogervorst, E. L., Hacking, H. G., Verschuren, O., & Kwakkel, G. (2014a). Validity of maximal exercise testing in people with multiple sclerosis and low to moderate levels of disability. *Phys Ther*, *94*(8), 1168-1175. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130418>
- Heine, M., van de Port, I., Rietberg, M. B., van Wegen, E. E., & Kwakkel, G. (2015). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, *2015*(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
- Heine, M., Verschuren, O., & Kwakkel, G. (2014b). Validity of Oxygen Uptake Efficiency Slope in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Med*, *46*(7), 656-661. <https://doi.org/10.2340/16501977-1825>
- Heine, M., Wens, I., Langeskov-Christensen, M., Verschuren, O., Eijnde, B. O., Kwakkel, G., & Dalgas, U. (2016). Cardiopulmonary fitness is related to disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler*, *22*(2), 231-238. <https://doi.org/10.1177/1352458515581437>
- Hemmer, B., Kerschensteiner, M., & Korn, T. (2015). Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, *14*(4), 406-419. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70305-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70305-9)
- Hemmer et al. (2021). Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Ed.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- Hill, D. W., Poole, D. C., & Smith, J. C. (2002). The relationship between power and the time to achieve  $\dot{V}O_{2max}$ . *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *34*(4), 709-714.
- Hoffmann, J. (2014). *Physiological aspects of sport training and performance*. Human Kinetics.
- Hoffmann, T. C., Glasziou, P. P., Boutron, I., Milne, R., Perera, R., Moher, D., Altman, D. G., Barbour, V., Macdonald, H., Johnston, M., Lamb, S. E., Dixon-Woods, M., McCulloch, P., Wyatt, J. C., Chan, A. W., & Michie, S. (2014). Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*, *348*, g1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>
- Holland, A. E., Spruit, M. A., Troosters, T., Puhan, M. A., Pepin, V., Saey, D., McCormack, M. C., Carlin, B. W., Sciruba, F. C., Pitta, F., Wanger, J., MacIntyre, N., Kaminsky, D. A., Culver, B. H., Revill, S. M., Hernandez, N. A., Andrianopoulos, V., Camillo, C. A., Mitchell, K. E., . . . Singh, S. J. (2014). An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, *44*(6), 1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>
- Hollenberg, M., & Tager, I. B. (2000). Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*, *36*(1), 194-201. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00691-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00691-4)
- Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B., & Bätzing, J. (2018). *Epidemiologie der Multiplen Sklerose - eine populationsbasierte deutschlandweite Studie* (Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI). <https://doi.org/10.20364/VA-17.09>
- Hopkins, W. G., Hawley, J. A., & Burke, L. M. (1999). Design and analysis of research on sport performance enhancement. *Med Sci Sports Exerc*, *31*(3), 472-485. <https://doi.org/10.1097/00005768-199903000-00018>
- Howley, E. T., Bassett, D. R., Jr., & Welch, H. G. (1995, Sep). Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*, *27*(9), 1292-1301.
- Hubbard, E. A., Motl, R. W., & Fernhall, B. O. (2019). Acute High-Intensity Interval Exercise in Multiple Sclerosis with Mobility Disability. *Med Sci Sports Exerc*, *51*(5), 858-867. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001866>
- Hvid, L. G., Harwood, D. L., Eskildsen, S. F., & Dalgas, U. (2021). A Critical Systematic Review of Current Evidence on the Effects of Physical Exercise on Whole/Regional Grey Matter Brain Volume in Populations at Risk of Neurodegeneration. *Sports Med*, *51*(8), 1651-1671. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01453-6>
- Janssen, A., Leahy, A. A., Diallo, T. M. O., Smith, J. J., Kennedy, S. G., Eather, N., Mavilidi, M. F., Wagemakers, A., Babic, M. J., & Lubans, D. R. (2020). Cardiorespiratory fitness, muscular

- fitness and mental health in older adolescents: A multi-level cross-sectional analysis. *Prev Med*, 132, 105985. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.105985>
- Joisten, N., Proschinger, S., Rademacher, A., Schenk, A., Bloch, W., Warnke, C., Gonzenbach, R., Kool, J., Bansi, J., & Zimmer, P. (2021). High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation. *Mult Scler*, 27(7), 1136-1139. <https://doi.org/10.1177/1352458520951382>
- Joisten, N., Rademacher, A., Bloch, W., Schenk, A., Oberste, M., Dalgas, U., Langdon, D., Caminada, D., Purde, M. T., Gonzenbach, R., Kool, J., Zimmer, P., & Bansi, J. (2019). Influence of different rehabilitative aerobic exercise programs on (anti-) inflammatory immune signalling, cognitive and functional capacity in persons with MS - study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 19(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1267-9>
- Jones, A. M., Wilkerson, D. P., DiMenna, F., Fulford, J., & Poole, D. C. (2008). Muscle metabolic responses to exercise above and below the "critical power" assessed using 31P-MRS. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294(2), R585-593. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00731.2007>
- Jorgensen, M., Dalgas, U., Wens, I., & Hvid, L. G. (2017). Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 376, 225-241. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.022>
- Kalb, R., Brown, T. R., Coote, S., Costello, K., Dalgas, U., Garmon, E., Giesser, B., Halper, J., Karpatkin, H., Keller, J., Ng, A. V., Pilutti, L. A., Rohrig, A., Van Asch, P., Zackowski, K., & Motl, R. W. (2020). Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler*, 26(12), 1459-1469. <https://doi.org/10.1177/1352458520915629>
- Kandola, A., Ashdown-Franks, G., Stubbs, B., Osborn, D. P. J., & Hayes, J. F. (2019). The association between cardiorespiratory fitness and the incidence of common mental health disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 257, 748-757. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.088>
- Kehoe, M., Saunders, J., Jakeman, P., & Coote, S. (2015). Predictors of the physical impact of Multiple Sclerosis following community-based, exercise trial. *Mult Scler*, 21(5), 590-598. <https://doi.org/10.1177/1352458514549395>
- Keiller, D., & Gordon, D. (2018). Confirming Maximal Oxygen Uptake: Is Heart Rate the Answer? *Int J Sports Med*, 39(3), 198-203. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121148>
- Kerling, A., Keweloh, K., Tegtbur, U., Kuck, M., Grams, L., Horstmann, H., & Windhagen, A. (2014). Physical capacity and quality of life in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 35(1), 97-104. <https://doi.org/10.3233/NRE-141099>
- Keytsman, C., Hansen, D., Wens, I., & B, O. E. (2019a). Impact of high-intensity concurrent training on cardiovascular risk factors in persons with multiple sclerosis - pilot study. *Disabil Rehabil*, 41(4), 430-435. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1395086>
- Keytsman, C., Van Noten, P., Spaas, J., Nieste, I., Van Asch, P., & Eijnde, B. O. (2019b). Periodized home-based training: A new strategy to improve high intensity exercise therapy adherence in mildly affected patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 28, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.018>
- Khan, F., & Amatya, B. (2017). Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 98(2), 353-367. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.04.016>
- Kinnett-Hopkins, D., Adamson, B., Rougeau, K., & Motl, R. W. (2017). People with MS are less physically active than healthy controls but as active as those with other chronic diseases: An updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 13, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.016>
- Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., & Herbert, J. (2013). Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*, 15(3), 146-158. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>
- Kjohede, T., Vissing, K., & Dalgas, U. (2012). Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*, 18(9), 1215-1228. <https://doi.org/10.1177/1352458512437418>

- Klaren, R. E., Sandroff, B. M., Fernhall, B., & Motl, R. W. (2016). Comprehensive Profile of Cardiopulmonary Exercise Testing in Ambulatory Persons with Multiple Sclerosis. *Sports Med*, 46(9), 1365-1379. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0472-6>
- Koch-Henriksen, N., & Sorensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 9(5), 520-532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., Ohashi, Y., Yamada, N., & Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 301(19), 2024-2035. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.681>
- Koseoglu, B. F., Gokkaya, N. K., Ergun, U., Inan, L., & Yesiltepe, E. (2006). Cardiopulmonary and metabolic functions, aerobic capacity, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 114(4), 261-267. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00598.x>
- Kroidl, R. F., Schwarz, S., & Lehnigk, B. (2007). *Kursbuch Spiroergometrie*. Georg Thieme Verlag.
- Kujala, U. M., Vaara, J. P., Kainulainen, H., Vasankari, T., Vaara, E., & Kyrolainen, H. (2019). Associations of Aerobic Fitness and Maximal Muscular Strength With Metabolites in Young Men. *JAMA Netw Open*, 2(8), e198265. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8265>
- Kyriakidis, G. M., Besios, T., & Lykou, P. M. (2022). The effect of therapeutic exercise on depressive symptoms in people with multiple sclerosis - A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 68, 104407. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104407>
- Langeskov-Christensen, M., Grondahl Hvid, L., Nygaard, M. K. E., Ringgaard, S., Jensen, H. B., Nielsen, H. H., Petersen, T., Stenager, E., Eskildsen, S. F., & Dalgas, U. (2021). Efficacy of High-Intensity Aerobic Exercise on Brain MRI Measures in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 96(2), e203-e213. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011241>
- Langeskov-Christensen, M., Heine, M., Kwakkel, G., & Dalgas, U. (2015). Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 45(6), 905-923. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0307-x>
- Langeskov-Christensen, M., Langeskov-Christensen, D., Overgaard, K., Moller, A. B., & Dalgas, U. (2014). Validity and reliability of VO<sub>2</sub>-max measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 342(1-2), 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.028>
- Lassmann, H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(3), a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
- Latimer-Cheung, A. E., Pilutti, L. A., Hicks, A. L., Martin Ginis, K. A., Fenuta, A. M., MacKibbon, K. A., & Motl, R. W. (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. *Arch Phys Med Rehabil*, 94(9), 1800-1828 e1803. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.020>
- Learmonth, Y. C., Ensari, I., & Motl, R. W. (2016). Physiotherapy and walking outcomes in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy Reviews*, 21(3-6), 160-172. <https://doi.org/10.1080/10833196.2016.1263415>
- Levine, A. M. (1985). Management of multiple sclerosis. How to improve the quality of life. *Postgrad Med*, 77(5), 121-123, 126-127. <https://doi.org/10.1080/00325481.1985.11698952>
- Li, G., You, Q., Hou, X., Zhang, S., Du, L., Lv, Y., & Yu, L. (2023). The effect of exercise on cognitive function in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 270(6), 2908-2923. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11649-7>
- Lovelace, M. D., Varney, B., Sundaram, G., Franco, N. F., Ng, M. L., Pai, S., Lim, C. K., Guillemin, G. J., & Brew, B. J. (2016). Current Evidence for a Role of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*, 7, 246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00246>
- Macdonald, E., Buchan, D., Cerexhe, L., Renfrew, L., & Sculthorpe, N. (2023). Accelerometer measured physical activity and sedentary time in individuals with multiple sclerosis versus age matched

- controls: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 69, 104462. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104462>
- Madsen, L. T., Dalgas, U., Hvid, L. G., & Bansi, J. (2019). A cross-sectional study on the relationship between cardiorespiratory fitness, disease severity and walking speed in persons with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 29, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.024>
- Małkiewicz, M. A., Szarmach, A., Sabisz, A., Cubała, W. J., Szurowska, E., & Winklewski, P. J. (2019). Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1403-x>
- Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S. E., & Jaber, W. (2018). Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Netw Open*, 1(6), e183605. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3605>
- Marrie, R. A., Walld, R., Bolton, J. M., Sareen, J., Patten, S. B., Singer, A., Lix, L. M., Hitchon, C. A., El-Gabalawy, R., Katz, A., Fisk, J. D., Bernstein, C. N., Burden, C. T. i. D. t., & Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory, D. (2018). Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry*, 53, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2018.06.001>
- Meyler, S., Bottoms, L., Wellsted, D., & Muniz-Pumares, D. (2023). Variability in exercise tolerance and physiological responses to exercise prescribed relative to physiological thresholds and to maximum oxygen uptake. *Exp Physiol*, 108(4), 581-594. <https://doi.org/10.1113/EP090878>
- Midgley, A. W., Bentley, D. J., Luttikholt, H., McNaughton, L. R., & Millet, G. P. (2008). Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid VO<sub>2</sub> max determination really need to last between 8 and 12 minutes? *Sports Med*, 38(6), 441-447. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838060-00001>
- Midgley, A. W., McNaughton, L. R., Polman, R., & Marchant, D. (2007). Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. *Sports Med*, 37(12), 1019-1028. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737120-00002>
- Milanovic, Z., Sporis, G., & Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO<sub>2</sub>max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Med*, 45(10), 1469-1481. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0365-0>
- Montero, D., & Lundby, C. (2017). Refuting the myth of non-response to exercise training: 'non-responders' do respond to higher dose of training. *J Physiol*, 595(11), 3377-3387. <https://doi.org/10.1113/JP273480>
- Moss-Morris, R., Harrison, A. M., Safari, R., Norton, S., van der Linden, M. L., Picariello, F., Thomas, S., White, C., & Mercer, T. (2021). Which behavioural and exercise interventions targeting fatigue show the most promise in multiple sclerosis? A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *Behav Res Ther*, 137, 103464. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103464>
- Mostert, S., & Kesselring, J. (2002). Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 8(2), 161-168. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms779oa>
- Motl, R. W., & Baird, J. F. (2021). Cardiorespiratory fitness and moderate-to-vigorous physical activity in older adults with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 7(4). <https://doi.org/10.1177/20552173211057514>
- Motl, R. W., Fernhall, B., McCully, K. K., Ng, A., Plow, M., Pilutti, L. A., Sandroff, B. M., & Zackowski, K. M. (2022). Lessons learned from clinical trials of exercise and physical activity in people with MS - guidance for improving the quality of future research. *Mult Scler Relat Disord*, 68, 104088. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104088>
- Motl, R. W., & Gosney, J. L. (2008). Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*, 14(1), 129-135. <https://doi.org/10.1177/1352458507080464>
- Motl, R. W., Pilutti, L. A., Hubbard, E. A., Wetter, N. C., Sosnoff, J. J., & Sutton, B. P. (2015). Cardiorespiratory fitness and its association with thalamic, hippocampal, and basal ganglia

- volumes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*, 7, 661-666. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.017>
- Motl, R. W., & Sandroff, B. M. (2022). Physical exercise in multiple sclerosis is not just a symptomatic therapy: It has a disease-modifying effect-Yes. *Mult Scler*, 28(6), 859-861. <https://doi.org/10.1177/13524585211061651>
- Motl, R. W., Sandroff, B. M., Kwakkel, G., Dalgas, U., Feinstein, A., Heesen, C., Feys, P., & Thompson, A. J. (2017). Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 16(10), 848-856. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30281-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30281-8)
- Niemeyer, M., Knaier, R., & Beneke, R. (2021). The Oxygen Uptake Plateau-A Critical Review of the Frequently Misunderstood Phenomenon. *Sports Med*, 51(9), 1815-1834. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01471-4>
- Ozsoy-Unubol, T., Ata, E., Cavlak, M., Demir, S., Candan, Z., & Yilmaz, F. (2022). Effects of Robot-Assisted Gait Training in Patients With Multiple Sclerosis: A Single-Blinded Randomized Controlled Study. *Am J Phys Med Rehabil*, 101(8), 768-774. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001913>
- Page, P., Hoogenboom, B., & Voight, M. (2017). Improving the Reporting of Therapeutic Exercise Interventions in Rehabilitation Research. *Int J Sports Phys Ther*, 12(2), 297-304.
- Paltamaa, J., Sjogren, T., Peurala, S. H., & Heinonen, A. (2012). Effects of physiotherapy interventions on balance in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*, 44(10), 811-823. <https://doi.org/10.2340/16501977-1047>
- Patten, S. B., Marrie, R. A., & Carta, M. G. (2017). Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*, 29(5), 463-472. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1322555>
- Pearson, M., Dieberg, G., & Smart, N. (2015). Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 96(7), 1339-1348.E1337. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.02.011>
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*, 25 Suppl 3, 1-72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- Peres, D. S., Rodrigues, P., Viero, F. T., Frare, J. M., Kudsi, S. Q., Meira, G. M., & Trevisan, G. (2022). Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun Health*, 24, 100484. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100484>
- Petajan, J. H., Gappmaier, E., White, A. T., Spencer, M. K., Mino, L., & Hicks, R. W. (1996). Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 39(4), 432-441. <https://doi.org/10.1002/ana.410390405>
- Petersen, A. M., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985), 98(4), 1154-1162. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>
- Pilutti, L. A., Greenlee, T. A., Motl, R. W., Nickrent, M. S., & Petruzzello, S. J. (2013). Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 75(6), 575-580. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31829b4525>
- Pilutti, L. A., Sandroff, B. M., Klaren, R. E., Learmonth, Y. C., Platta, M. E., Hubbard, E. A., Stratton, M., & Motl, R. W. (2015). Physical Fitness Assessment Across the Disability Spectrum in Persons With Multiple Sclerosis: A Comparison of Testing Modalities. *J Neurol Phys Ther*, 39(4), 241-249. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000099>
- Platta, M. E., Ensari, I., Motl, R. W., & Pilutti, L. A. (2016). Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 97(9), 1564-1572. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.01.023>
- Podlogar, T., Leo, P., & Spragg, J. (2022). Using VO2max as a marker of training status in athletes-can we do better? *J Appl Physiol* (1985), 133(1), 144-147. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00723.2021>
- Ponichtera-Mulcare, J., Mathews, T., & Glaser, R. (1995). Maximal aerobic exercise of individuals with multiple sclerosis using three modes of ergometry. *Clin Kinesiol*, 49(1), 4-13.

- Poole, D. C., Burnley, M., Vanhatalo, A., Rossiter, H. B., & Jones, A. M. (2016). Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. *Med Sci Sports Exerc*, *48*(11), 2320-2334. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000939>
- Poole, D. C., & Jones, A. M. (2012). Oxygen uptake kinetics. *Compr Physiol*, *2*(2), 933-996. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100072>
- Poole, D. C., & Jones, A. M. (2017). Measurement of the maximum oxygen uptake  $\dot{V}O_{2\max}$ :  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  is no longer acceptable. *J Appl Physiol* (1985), *122*(4), 997-1002. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01063.2016>
- Poole, D. C., & Jones, A. M. (2023). Critical power: a paradigm-shift for benchmarking exercise testing and prescription. *Exp Physiol*, *108*(4), 539-540. <https://doi.org/10.1113/EP091126>
- Poole, D. C., Rossiter, H. B., Brooks, G. A., & Gladden, L. B. (2021). The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *J Physiol*, *599*(3), 737-767. <https://doi.org/10.1113/JP279963>
- Poole, D. C., Ward, S. A., Gardner, G. W., & Whipp, B. J. (1988). Metabolic and respiratory profile of the upper limit for prolonged exercise in man. *Ergonomics*, *31*(9), 1265-1279. <https://doi.org/10.1080/00140138808966766>
- Poon, E. T., Wongpipit, W., Ho, R. S., & Wong, S. H. (2021). Interval training versus moderate-intensity continuous training for cardiorespiratory fitness improvements in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci*, *39*(17), 1996-2005. <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1912453>
- Prakash, R. S., Snook, E. M., Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Voss, M. W., Motl, R. W., & Kramer, A. F. (2007). Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *Neuroimage*, *34*(3), 1238-1244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.003>
- Proschinger, S., Kuhwand, P., Rademacher, A., Walzik, D., Warnke, C., Zimmer, P., & Joisten, N. (2022). Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *J Neurol*, *269*(6), 2922-2940. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10935-6>
- Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Tjonna, A. E., Beetham, K. S., & Coombes, J. S. (2015). The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, *45*(5), 679-692. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0321-z>
- Rampello, A., Franceschini, M., Piepoli, M., Antenucci, R., Lenti, G., Olivieri, D., & Chetta, A. (2007). Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther*, *87*(5), 545-555. <https://doi.org/10.2522/ptj.20060085>
- Rasova, K., Havrdova, E., Brandejsky, P., Zalisova, M., Foubikova, B., & Martinkova, P. (2006). Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, *12*(2), 227-234. <https://doi.org/10.1191/135248506ms1248oa>
- Rizzo, M. A., Hadjimichael, O. C., Preiningerova, J., & Vollmer, T. L. (2004). Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, *10*(5), 589-595. <https://doi.org/10.1191/135248504ms1085oa>
- Robbins, J. M., Rao, P., Deng, S., Keyes, M. J., Tahir, U. A., Katz, D. H., Beltran, P. M. J., Marchildon, F., Barber, J. L., Peterson, B., Gao, Y., Correa, A., Wilson, J. G., Smith, J. G., Cohen, P., Ross, R., Bouchard, C., Sarzynski, M. A., & Gerszten, R. E. (2023). Plasma proteomic changes in response to exercise training are associated with cardiorespiratory fitness adaptations. *JCI Insight*, *8*(7). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.165867>
- Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Despres, J. P., Franklin, B. A., Haskell, W. L., Kaminsky, L. A., Levine, B. D., Lavie, C. J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S. S., Sui, X., Wisloff, U., American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on, L., Cardiometabolic, H., Council on Clinical, C., . . . Stroke, C. (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *134*(24), e653-e699. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>

- Ross, R., de Lannoy, L., & Stotz, P. J. (2015). Separate Effects of Intensity and Amount of Exercise on Interindividual Cardiorespiratory Fitness Response. *Mayo Clin Proc*, 90(11), 1506-1514. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.024>
- Ross, R., Goodpaster, B. H., Koch, L. G., Sarzynski, M. A., Kohrt, W. M., Johannsen, N. M., Skinner, J. S., Castro, A., Irving, B. A., Noland, R. C., Sparks, L. M., Spielmann, G., Day, A. G., Pitsch, W., Hopkins, W. G., & Bouchard, C. (2019). Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. *Br J Sports Med*, 53(18), 1141-1153. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100328>
- Sandroff, B. M., Baird, J. F., Silveira, S. L., & Motl, R. W. (2019). Response heterogeneity in fitness, mobility and cognition with exercise-training in MS. *Acta Neurol Scand*, 139(2), 183-191. <https://doi.org/10.1111/ane.13041>
- Sandroff, B. M., Balto, J. M., Klaren, R. E., Sommer, S. K., DeLuca, J., & Motl, R. W. (2016a). Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*, 22(5), 443-450. <https://doi.org/10.1080/13554794.2016.1237658>
- Sandroff, B. M., Motl, R. W., Scudder, M. R., & DeLuca, J. (2016b). Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev*, 26(3), 271-294. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9324-2>
- Sandroff, B. M., Pilutti, L. A., Benedict, R. H., & Motl, R. W. (2015a). Association between physical fitness and cognitive function in multiple sclerosis: does disability status matter? *Neurorehabil Neural Repair*, 29(3), 214-223. <https://doi.org/10.1177/1545968314541331>
- Sandroff, B. M., Pilutti, L. A., & Motl, R. W. (2015b). Does the six-minute walk test measure walking performance or physical fitness in persons with multiple sclerosis? *NeuroRehabilitation*, 37(1), 149-155. <https://doi.org/10.3233/NRE-151247>
- Sandroff, B. M., Sosnoff, J. J., & Motl, R. W. (2013). Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 328(1-2), 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.02.021>
- Schardt, F. W. (2005). *Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik*. MKM Marketinginstitut.
- Schaun, G. Z., Alberton, C. L., Gomes, M. L. B., Santos, L. P., Bamman, M. M., Mendes, G. F., Hafele, M. S., Andrade, L. S., Alves, L., VA, D. E. A., Carmona, M. A., Lazaro, R., Botton, C. E., Umpierre, D., Pinto, S. S., & Wilhelm, E. N. (2021). Maximal Oxygen Uptake Is Underestimated during Incremental Testing in Hypertensive Older Adults: Findings from the HAEL Study. *Med Sci Sports Exerc*, 53(7), 1452-1459. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002598>
- Schlagheck, M. L., Bansi, J., Langeskov-Christensen, M., Zimmer, P., & Hvid, L. G. (zur Veröffentlichung eingereicht). Cardiorespiratory fitness (VO<sub>2</sub>peak) across the adult lifespan in persons with multiple sclerosis and matched healthy controls.
- Schlagheck, M. L., Bansi, J., Wenzel, C., Kuzdas-Sallaberger, M., Kiesel, D., Gonzenbach, R., & Zimmer, P. (2023). Complexity and pitfalls in maximal exercise testing for persons with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. <https://doi.org/10.1111/ene.15875>
- Schlagheck, M. L., Joisten, N., Walzik, D., Wolf, F., Neil-Sztramko, S. E., Bansi, J., Rademacher, A., & Zimmer, P. (2021a). Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training. *Neurol Ther*, 10(2), 585-607. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00274-z>
- Schlagheck, M. L., Wucherer, A., Rademacher, A., Joisten, N., Proschinger, S., Walzik, D., Bloch, W., Kool, J., Gonzenbach, R., Bansi, J., & Zimmer, P. (2021b). VO<sub>2</sub>peak Response Heterogeneity in Persons with Multiple Sclerosis: To HIIT or Not to HIIT? *Int J Sports Med*, 42(14), 1319-1328. <https://doi.org/10.1055/a-1481-8639>
- Schmidt, S., & Wonneberger, M. (2014). Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: impact of baseline fatigue. *J Neurol Sci*, 336(1-2), 29-35. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.09.035>
- Schneider, J., Schluter, K., Wiskemann, J., & Rosenberger, F. (2020). Do we underestimate maximal oxygen uptake in cancer survivors? Findings from a supramaximal verification test. *Appl Physiol Nutr Metab*, 45(5), 486-492. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0560>

- Schneider-Hohendorf, T., Gerdes, L. A., Pignolet, B., Gittelman, R., Ostkamp, P., Rubelt, F., Raposo, C., Tackenberg, B., Riepenhausen, M., Janoschka, C., Wunsch, C., Bucciarelli, F., Flierl-Hecht, A., Beltran, E., Kumpfel, T., Anslinger, K., Gross, C. C., Chapman, H., Kaplan, I., . . . Schwab, N. (2022). Broader Epstein-Barr virus-specific T cell receptor repertoire in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*, *219*(11). <https://doi.org/10.1084/jem.20220650>
- Sietsema, K. E., Sue, D. Y., Stringer, W., & Ward, S. (2020). *Wasserman & Whipp's Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Skjerbaek, A. G., Naesby, M., Lutzen, K., Moller, A. B., Jensen, E., Lamers, I., Stenager, E., & Dalgas, U. (2014). Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, *20*(5), 627-630. <https://doi.org/10.1177/1352458513505351>
- Slade, S. C., Dionne, C. E., Underwood, M., & Buchbinder, R. (2016). Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): Explanation and Elaboration Statement. *Br J Sports Med*, *50*(23), 1428-1437. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096651>
- Sorman, M. P., & Bruzzi, P. (2017). Estimating a treatment effect: Choosing between relative and absolute measures. *Mult Scler*, *23*(2), 197-200. <https://doi.org/10.1177/1352458516645671>
- Straub, A. M., Midgley, A. W., Zavorsky, G. S., & Hillman, A. R. (2014). Ramp-incremented and RPE-clamped test protocols elicit similar  $\dot{V}O_{2max}$  values in trained cyclists. *Eur J Appl Physiol*, *114*(8), 1581-1590. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-2891-0>
- Taul-Madsen, L., Connolly, L., Dennett, R., Freeman, J., Dalgas, U., & Hvid, L. G. (2021). Is Aerobic or Resistance Training the Most Effective Exercise Modality for Improving Lower Extremity Physical Function and Perceived Fatigue in People With Multiple Sclerosis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, *102*(10), 2032-2048. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.026>
- Tavazzi, E., Cazzoli, M., Pirastru, A., Blasi, V., Rovaris, M., Bergsland, N., & Baglio, F. (2021). Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes. *Front Neurosci*, *15*, 707675. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.707675>
- The Multiple Sclerosis International Federation. (2020). *Atlas of MS*.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., . . . Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, *17*(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Thru, C., Riemenschneider, M., Hvid, L. G., Stenager, E., & Dalgas, U. (2021). Time matters: Early-phase multiple sclerosis is accompanied by considerable impairments across multiple domains. *Mult Scler*, *27*(10), 1477-1485. <https://doi.org/10.1177/1352458520936231>
- Torres-Pareja, M., Sanchez-Lastra, M. A., Iglesias, L., Suarez-Iglesias, D., Mendoza, N., & Ayan, C. (2019). Exercise Interventions for Improving Flexibility in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*, *55*(11). <https://doi.org/10.3390/medicina55110726>
- Valet, M., Stoquart, G., de Broglie, C., Francaux, M., & Lejeune, T. (2020). Simplified indices of exercise tolerance in patients with multiple sclerosis and healthy subjects: A case-control study. *Scand J Med Sci Sports*, *30*(10), 1908-1917. <https://doi.org/10.1111/sms.13756>
- van den Akker, L. E., Heine, M., van der Veldt, N., Dekker, J., de Groot, V., & Beckerman, H. (2015). Feasibility and Safety of Cardiopulmonary Exercise Testing in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil*, *96*(11), 2055-2066. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.04.021>
- Wasserman, K., Van Kessel, A. L., & Burton, G. G. (1967). Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol*, *22*(1), 71-85. <https://doi.org/10.1152/jappl.1967.22.1.71>
- Weiland, T. J., Jelinek, G. A., Marck, C. H., Hadgkiss, E. J., van der Meer, D. M., Pereira, N. G., & Taylor, K. L. (2015). Clinically significant fatigue: prevalence and associated factors in an international



- sample of adults with multiple sclerosis recruited via the internet. *PLoS One*, 10(2), e0115541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115541>
- Wens, I., Dalgas, U., Vandenabeele, F., Grevendonk, L., Verboven, K., Hansen, D., & Eijnde, B. O. (2015). High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*, 10(9), e0133697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133697>
- Whipp, B. J. (2010). *The peak versus maximum oxygen uptake issue*. CPX International Inc.
- Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub4>
- Zaenker, P., Favret, F., Lonsdorfer, E., Muff, G., de Seze, J., & Isner-Horobeti, M. E. (2018). High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*, 54(1), 58-67. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04637-8>
- Zimmer, P., Bloch, W., Schenk, A., Oberste, M., Riedel, S., Kool, J., Langdon, D., Dalgas, U., Kesselring, J., & Bansi, J. (2018). High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler*, 24(12), 1635-1644. <https://doi.org/10.1177/1352458517728342>

## **8 Anhang**

**A** Eigene, für die Dissertation relevante, wissenschaftliche Publikationen in gesamter Länge



# Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training

Marit L. Schlagheck · Niklas Joisten · David Walzik · Florian Wolf · Sarah E. Neil-Sztramko · Jens Bansi · Annette Rademacher · Philipp Zimmer

Received: July 9, 2021 / Accepted: August 17, 2021  
© The Author(s) 2021

## ABSTRACT

**Introduction:** The objective of this systematic review is to explore the application and reporting of (i) the principles of exercise training in exercise trials, (ii) the components of exercise prescription, and (iii) the adherence towards the prescribed programmes in randomised controlled trials (RCTs) in persons with multiple sclerosis (pwMS).

---

Marit L. Schlagheck and Niklas Joisten contributed equally and share first authorship.

---

Annette Rademacher and Philipp Zimmer contributed equally and share last authorship.

---

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00274-z>.

---

M. L. Schlagheck · N. Joisten (✉) · D. Walzik · P. Zimmer  
Department of "Performance and Health (Sports Medicine)", Institute of Sport and Sport Science, Technical University Dortmund, Otto-Hahn-Str. 3, 44227 Dortmund, Germany  
e-mail: niklas.joisten@tu-dortmund.de

F. Wolf  
Neurological Rehabilitation Centre Godeshöhe, Bonn, Germany

S. E. Neil-Sztramko  
Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

**Methods:** The MEDLINE, CINAHL, SPORTDiscus, PubMed and Embase electronic databases were searched from 1 January 2000 to 16 October 2020. RCTs comprising at least 3 weeks of aerobic and/or resistance exercise intervention in pwMS that reported at least one physiological outcome and were published in peer-reviewed journals were eligible for inclusion.

**Results:** Out of 52 RCTs included in this review, 58 intervention arms were examined. None applied more than four principles of exercise training. Specificity was addressed by 85%, progression by 33%, overload by 59%, initial values by 26%, reversibility by 0% and diminishing returns by 2% of trials. Fifty-two percent of trials reported all components of exercise prescription, and 3% of trials reported the level of adherence to the prescribed exercise.

J. Bansi  
Department of Neurology, Clinics of Valens, Rehabilitation Centre Valens, Valens, Switzerland

A. Rademacher  
Department of Molecular and Cellular Sports Medicine, Institute of Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany

**Conclusion:** This systematic review reveals that exercise training principles were not respected in the majority of included RCTs. The weak quality of reported exercise interventions limits the interpretation of the studies' results and potentially leads to an underestimation of 'exercise as medicine' in pwMS. Also, the vague descriptions of exercise prescription and adherence impede the reproducibility of results. Future studies must attend to all principles of exercise training and provide transparent information on the prescribed and performed programmes to develop specific and valid exercise recommendations for pwMS.

**Systematic Review registration:** CRD42020162671, PROSPERO, 28/04/2020,

**Keywords:** Exercise therapy; Multiple sclerosis; Exercise prescription; Principles of exercise training; Systematic review

### Key Summary Points

#### Why carry out this study?

Exercise has been proposed as possibly having beneficial effects on disease progression of multiple sclerosis; however, mixed results are reported.

The principles of exercise training represent fundamental components for the development of exercise programmes in order to respect physiological aspects of performance.

This review examined the quality of the interventions themselves, considering the exercise prescription and adherence in randomised controlled studies in persons with multiple sclerosis (pwMS).

### What was learned from the study?

Results of this review demonstrate that the existing exercise interventions in pwMS did not consistently address principles of exercise interventions or adequately report the prescription and adherence to the programme, which may represent a reason for heterogeneous findings across different trials and lead to an underestimation of the rehabilitative benefits of exercise.

Future studies need to put more emphasis on the exercise prescription and reporting of its actual 'dosage', especially when exercise is considered as medicine in pwMS.

## INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system affecting approximately 2.8 million people worldwide [1]. Persons with MS (pwMS) typically experience a reduction in physical function (e.g., reduction in motor strength and coordination, sensory dysfunction, visual impairments, spasticity), fatigue, bowel/bladder dysfunction, cognitive deficits and/or depression [2]. Different disease-modifying therapies to prevent relapses or slow progression are under investigation; however, MS is to date not curable. As a consequence, effective rehabilitative strategies are considered a key supportive treatment option to enable pwMS to participate in activities of daily living and maintain their health-related quality of life.

The research field of exercise physiology has become increasingly differentiated for clinical populations, and in the early 2000s began implementing randomised controlled trials (RCTs) in order to contribute to evidence-based medicine. Apart from pioneers in the late 1990s [3], a growing number of peer-reviewed RCTs investigating exercise training as rehabilitation therapy for pwMS have been published over the

last 2 decades. Current evidence suggests beneficial effects of exercise training on disease-specific symptoms such as fatigue or a decline in physical capacity [4, 5], possibly leading to overall improvements in quality of life [6, 7]. Moreover, it is frequently discussed that exercise training may slow disease progression, representing a major direction for future research [8]. Numerous reviews and meta-analyses have examined the efficacy of exercise training interventions with respect to different disease-related endpoints ranging from biological markers to patient-reported outcomes [9–13], reporting mixed and partially contradictory results [14]. These findings may be influenced by the quality and/or dosage of the exercise prescription. As the components included within the exercise intervention are analogous to the dose of a ‘medication’ in a pharmaceutical trial, a detailed review of the quality of exercise intervention prescriptions in RCTs with pwMS is necessary.

In exercise training studies, it is important not only to adequately describe the exercise intervention with regard to intensity, type, etc., but also to report to what extent the participants actually met the prescribed exercise components (i.e. adherence). A detailed description of both the prescribed and applied intervention is crucial for scientific reproducibility and the successful transfer into clinical practice. Therefore, this systematic review of exercise studies in pwMS will follow the approach of Campbell and colleagues, who undertook an in-depth study to evaluate the prescription and application of exercise interventions in the field of exercise oncology according to the principles of exercise training and the exercise components frequency, intensity, type and time (FITT) [15–18].

The well-established principles of exercise training represent a core of exercise science, enhancing the chance for successful improvement in performance capacity. The principles of exercise training comprise *specificity*, *overload*, *progression*, *initial values*, *reversibility* and *diminishing returns* (see Table 1) [19]. Disregarding these principles may lead to an inadequate interventional design. For example, if exercise bouts represent an insufficient stimulus, they

will not likely provoke any structural or functional adaptations (i.e., *progression*, *overload*). Studies might draw false conclusions regarding their outcomes of interest due to the deficient quality of the applied exercise training intervention. Additionally, proof-of-concept investigations might fail to replicate the intervention and its result due to insufficient information regarding exercise prescription and adherence of participants.

The objective of this review is to explore the quality of exercise interventions considering the exercise prescription and adherence in RCTs in pwMS. We seek to expose potential methodological opportunities to improve future exercise intervention designs. Thereby, we aim to enhance the beneficial effects of exercise training in pwMS and to examine why some studies potentially fail. This review provides an in-depth overview of exercise prescriptions in RCTs in pwMS using aerobic and/or strength exercises as intervention.

## METHODS

A systematic literature review was conducted searching the MEDLINE, CINAHL, SPORTDiscus, PubMed and Embase electronic databases from 1 January 2000 to 16 October 2020 for relevant literature. Terminology related to ‘exercise’ and ‘multiple sclerosis’ was used for systematically searching the above-mentioned databases (see Supplementary Material 1 for full search string). The systematic literature search was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. This article is based on previously conducted studies and does not contain any new studies with human participants or animals performed by any of the authors. Articles written in English and published in a peer-reviewed journal were considered for analysis. Further inclusion and exclusion criteria are displayed in Table 2 according to the PICOS format.

Two independent reviewers (AR, MLS) screened the titles and abstracts of eligible articles. Each reviewer independently inspected the full text of each article that was included based on abstract and title. Disagreements were solved by consensus or, if required, by the contribution

**Table 1** Exercise training principles

Principle	Criteria for this review	Example
<b>Specificity:</b> Training adaptations are specific to the organ system or muscles trained with exercise	Appropriate population targeted and modality selected based on primary outcome	Aerobic exercise such as brisk walking is more appropriate for an intervention aimed at increasing cardiovascular fitness than strength training
<b>Progression:</b> Over time, the body adapts to exercise. For continued improvement, the volume or intensity of training must be increased	Stated exercise programme was progressive and outlined training progression	Increase duration of walking program by 5% every two weeks depending on exercise tolerance
<b>Overload:</b> For an intervention to improve fitness, the training volume must exceed current habitual physical activity and/or training levels	Rationale provided that programme was of sufficient intensity/exercise prescribed relative to baseline capacity	Prescribing intensity in a resistance training program based on % of measured and/or estimated 1-repetition maximum
<b>Initial values:</b> Improvements in the outcome of interest will be greatest in those with lower initial values	Selected population with low level of primary outcome measure and/or baseline physical activity levels	Selecting a sample with high baseline fatigue levels to participate in an aerobic training program to increase cardiovascular fitness and reduce fatigue
<b>Reversibility:</b> Once a training stimulus is removed, fitness levels will eventually return to baseline	Performed follow-up assessment on participants who decreased or stopped exercise training after conclusion of intervention	Participants who maintained training after a supervised exercise program preserved strength whereas those who stopped exercising returned to baseline
<b>Diminishing returns:</b> The expected degree of improvement in fitness decreases as individuals become more fit, thereby increasing the effort required for further improvements. Also known as the 'ceiling effect'	Performed follow-up assessment of primary outcomes on participants who continued to exercise after conclusion of intervention	Gains in muscle strength are greatest in the first half of a training program unless the training stimulus continually increases

Table is extracted from [16]

of a third reviewer (NJ). Relevant information of the manuscripts was extracted by the two reviewers (intervention description including sample size [overall and per group], duration of intervention, intervention setting, supervision of training, primary and secondary outcomes, and change in outcomes). Also, precise information about each manuscript's exercise prescription was recorded according to the FITT criteria including frequency (number of sessions

per week), intensity (relative or absolute intensity of exercise), time (duration of a single session) and type of resistance or aerobic exercise. As primary outcome, the application of exercise principles training was rated independently by the two reviewers (AR, MLS) for each intervention arm. For a '+', application of the principle had to be clearly reported within the manuscript. 'NR' (not reported) was assigned when the application of the principle was not present.

**Table 2** Overview of in- and exclusion criteria according to the PICOS format

	<b>Inclusion criteria</b>	<b>Exclusion criteria</b>
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients diagnosed with any type of multiple sclerosis (described by the authors as having multiple sclerosis)</li> <li>• Aged over 18</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• None</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic aerobic or resistance exercise training or a combination of both</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any other type of exercise intervention (e.g., yoga, tai chi, dancing)</li> <li>• Exercise intervention shorter than 3 weeks</li> </ul>
Comparison	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Between-group comparison</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• None</li> </ul>
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• At least one relevant physiological outcome related to exercise (e.g., aerobic capacity, muscular strength, functional capacity or body composition)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies focusing on physical activity behaviour change</li> <li>• Studies only reporting physical activity levels or psychological outcomes</li> </ul>
Study design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peer-reviewed human randomised controlled trials with one control arm (treatment as usual, waitlist, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any other study design (e.g., cross-sectional, case, animal, cohort studies, editorial and opinion pieces, books, reviews)</li> </ul>

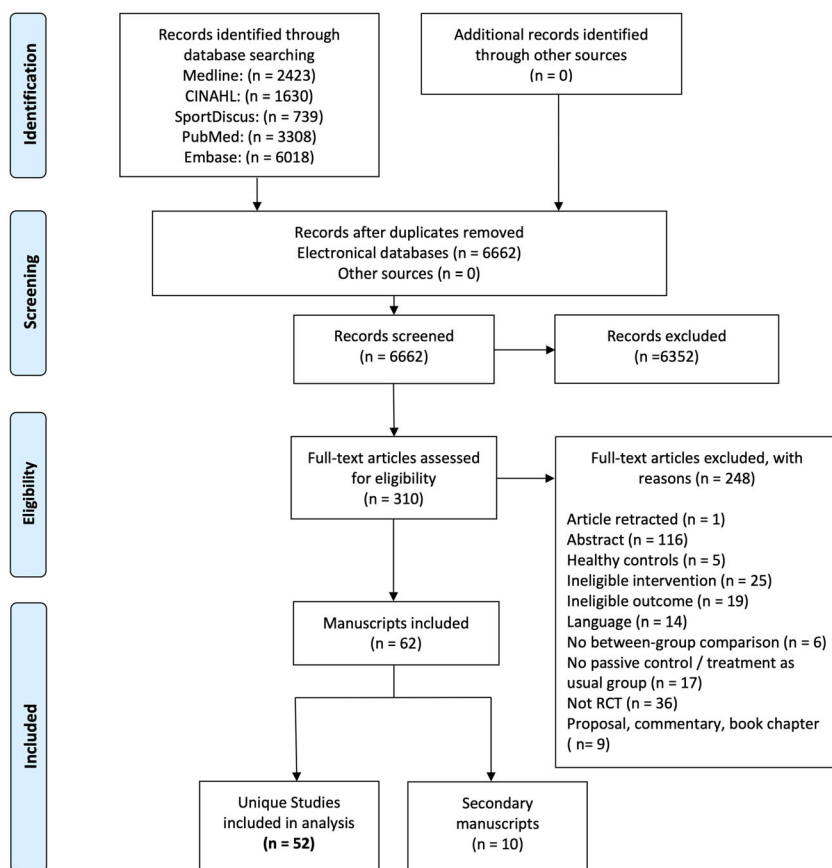
A '?' was assigned when the principle was mentioned but its application was unclear or inconsistent. Similarly, manuscripts were rated based on adequate reporting of the components of exercise prescription and participants' adherence according to the FITT criteria (secondary outcome) for each eligible intervention arm, respectively. Again, the two lists were compared and, if necessary, disagreement was solved by consensus or with the input of a third reviewer (NJ). Secondary publications were screened to determine whether assigned ratings needed adjustment, but were not interpreted independently. Finally, the number and percentage of studies meeting each criterion (i) for principles of exercise training and (ii) for reporting of exercise prescription and adherence to the prescribed programme were calculated.

## RESULTS

The electronic database search yielded 14,118 records. After the removal of duplicates, 6662 manuscripts were screened, from which  $N = 62$

met the inclusion criteria and were included in this systematic review. Within these, results from 52 unique studies were described, and ten manuscripts were identified as secondary publications [7, 20–28] (see Supplementary Material 1 for the full list of included manuscripts). More precise information on the study selection process is outlined in Fig. 1. Eighteen studies (34.6%) involved only aerobic exercises [5, 29–45], 16 studies (30.8%) involved only resistance exercise [46–61], and 18 studies (34.6%) involved a combination of aerobic and resistance exercise [62–79]. Of these, ten studies were multi-armed trials that evaluated different rates of aerobic and resistance exercise [75], various aerobic exercise protocols [5, 79] or different community exercise interventions [67], or compared aerobic and/or resistance exercise to an ineligible intervention arm (such as yoga) [29, 38, 40, 48, 49, 54, 67]. No study compared the effects of aerobic exercise to resistance or combined exercise. This led to a total of 58 eligible intervention arms that were evaluated independently.

The exercise interventions lasted from 3 to 26 weeks, with 11 trials reporting follow-up



**Fig. 1** PRISMA flow chart of study selection process

measures from 5 to 36 weeks post-intervention [35, 41, 50, 52, 55, 57, 59, 65, 66, 71, 77]. Included studies varied in relation to the included MS phenotype, intervention setting (i.e., inpatient rehabilitation, ambulatory rehabilitation, non-rehabilitation settings such as university and fitness centre or home-based) and supervision (i.e., supervised, non-supervised or a combination of both). Supplementary Material 2 provides an overview of the included studies grouped by the training modality with information on the study population, intervention, supervision and primary outcomes measured. Out of 33 trials that defined a primary outcome, fewer than half (48.5%) presented a successful intervention by reporting changes in that outcome, but 50 trials (86.2%) reported favorable changes in at least one secondary outcome.

### Application of Exercise Principles

Table 3 displays the rating of the applied principles of exercise training for all included intervention arms. After reviewing secondary publications, in one study [12] the rating of progression was adjusted from '?' to '+' and in another study [78] the rating of initial values was improved from 'NR' to '+' as missing information about the rate of progression and recruiting were delivered in later manuscripts. Similarly, in one study [55] the rating of diminishing returns and reversibility was adjusted from 'NR' to '?' since follow-up measurements reported in secondary publication did not consider the primary outcome. No trial applied more than four out of six principles of exercise training. Twenty trials (34.5%) addressed half or more (i.e., three or four) of the principles and 35 trials (60.3%) addressed fewer



**Table 3** Application of the principles of exercise training and results of included studies

Study	Sp	Pr	Ov	Iv	Re	Dr	Significant between-group results (intervention vs. control group)
Aerobic exercise							
Ahmadi et al. (2013) [29]	+	?	?	+	NR	NR	↑ Balance, walking endurance, walking speed; ↓ Fatigue
Baquet et al. (2018) [30]	+	?	+	NR	NR	NR	↑ Aerobic capacity (PPO)
Barclay et al. (2019) [31]	+	?	?	NR	NR	NR	None
Briken et al. (2014) [5]							
Cycling group	+	?	+	NR	NR	NR	↑ 6MWT, aerobic capacity ( $VO_{2peak}^a$ ), cognitive performance [VLMT (learning, delayed recall), TAP (tonic alertness, shift of attention)]; ↓ Depression
Rowing group	+	?	+	NR	NR	NR	↑ Cognitive performance [VLMT (learning, delayed recall)]
Arm ergometry group	+	?	+	NR	NR	NR	↑ 6MWT, cognitive performance [VLMT (learning, delayed recall), TAP (shift of attention)]; ↓ Depression, fatigue
Dettmers et al. (2009) [32]	+	NR	NR	+	NR	NR	↑ Walking distance <sup>a</sup> , walking time
Feys et al. (2019) [33]	+	?	?	?	NR	NR	↑ Aerobic capacity ( $VO_{2max}^a$ ), brain volume left pallidum, cognitive function (SPART), functional capacity (STS) <sup>a</sup> , QoL (physical subscale) <sup>a</sup> , walking ability <sup>a</sup> , workload (PPO) <sup>a</sup> ; ↓ fatigue
Geddes et al. (2009) [34]	+	?	?	+	NR	NR	None
Heine et al. (2017) [35]	+	NR	+	?	?	+	↓ Fatigue <sup>a</sup>
Kargarfard et al. (2018) [36]	+	?	?	NR	NR	NR	↑ 6MWT, balance, functional capacity (STS), strength (push-up test); ↓ BMI, fatigue
Mokhtarzade et al. (2017) [37]	+	+	+	+	NR	NR	↑ Adiponectin <sup>a</sup> , aerobic capacity ( $VO_{2max}$ , PPO), QoL; ↓ BMI, body fat percentage, weight, fatigue, leptin <sup>a</sup> , TNF- $\alpha^a$
Negaresh et al. (2019) [45]	+	+	+	?	NR	NR	↑ Aerobic capacity ( $VO_{2peak}$ ), functional capacity (TUG); ↓ Depression <sup>a</sup> , fatigue <sup>a</sup>
Oken et al. (2004) [38]	+	NR	NR	?	NR	NR	↑ QoL (SF-36 energy & fatigue, mental health subscales); ↓ Fatigue

Table 3 continued

Study	Sp	Pr	Ov	Iv	Re	Dr	Significant between-group results (intervention vs. control group)
Sandroff et al. (2016) [43]	+	+	+	NR	NR	NR	↑ Aerobic capacity (time to exhaustion)
Schulz et al. (2004) [44]	+	NR	+	NR	NR	NR	↑ Aerobic capacity (lactate response), QoL
Skjerbæk et al. (2014) [39]	+	NR	+	NR	NR	NR	None
Tollár et al. (2019) [40]	+	NR	?	?	NR	NR	↑ 6MWT, QoL; ↓ Physical and psychological impact of MS (MSIS-29) <sup>a</sup>
van den Berg et al. (2006) [41]	+	?	?	NR	?	NR	↑ Walking speed
Zimmer et al. (2018) [42]	+	NR	+	NR	NR	NR	↑ Aerobic capacity ( $VO_{2peak}$ ), cognitive performance (VLMT) <sup>a</sup> ; ↓ MMP2
Resistance exercise							
Aidar et al. (2018) [46]	+	+	+	NR	NR	NR	↑ Balance, functional capacity (TUG, STS), walking speed, strength (1RM: squat, bench press, leg press, military press, front pulley, lunges)
Amiri et al. (2019) [47]	+	?	NR	NR	NR	NR	↑ Balance, core endurance tests (time until failure), core isometric strength tests (hip abduction, hip external rotation)
Broekmans et al. (2011) [48]	+	+	+	NR	NR	NR	↑ Functional reach, isometric knee extensor strength
Callesen et al. (2019) [49]	+	+	+	+	NR	NR	↓ Fatigue
Dalgas et al. (2009) [50]	+	+	+	?	?	?	↑ Functional capacity score (6MWT, 10-m walking time, SCT, CST) <sup>a</sup> , isometric knee extensor and knee flexor strength <sup>a</sup>
DeBolt et al. (2004) [51]	+	+	NR	NR	NR	NR	↑ Leg power (sum of maximal power from right and left leg divided by body weight) <sup>a</sup>
Dodd et al. (2011) [52]	+	?	+	?	?	?	↑ Muscle endurance (reverse leg press: number of repetitions at 50% 1RM), strength (1RM: leg press, reverse leg press), QoL (physical health subscale); ↓ Fatigue
Fimland et al. (2010) [53]	+	?	+	NR	NR	NR	↑ Soleus muscle activity (EMG)

**Table 3** continued

Study	Sp	Pr	Ov	Iv	Re	Dr	Significant between-group results (intervention vs. control group)
Hosseini et al. (2018) [54]	+	+	NR	+	NR	NR	↑ Strength (1RM: leg press)
Jørgensen et al. (2019) [61]	+	?	+	+	NR	NR	↑ Isometric knee extensor and knee flexor strength, vastus lateralis and biceps femoris muscle activity (integrated EMG)
Kjølhede et al. (2016) [55]	+	+	+	+	?	?	↑ Isokinetic knee extensor and knee flexor strength, walking speed
Learmonth et al. (2011) [56]	+	?	NR	?	NR	?	↑ Physical activity level
Medina-Perez et al. (2014) [57]	+	+	+	NR	?	?	↑ Knee extensor: isometric strength, maximal torque, muscular endurance
Medina-Perez et al. (2016) [58]	+	+	+	+	NR	NR	↑ Knee extensor: isometric strength, maximal torque, muscular endurance
Miller et al. (2011) [59]	?	NR	NR	?	?	?	None
Moradi et al. (2015) [60]	+	+	+	+	NR	NR	↑ Estimated 1RM strength (seated rowing, chest press, leg extension, leg press), functional capacity (3-min step test, TUG); ↓ EDSS
Aerobic and resistance exercise							
Abbaspoor et al. (2020) [62]	+	+	?	+	NR	NR	↑ Handgrip strength, IGF-1, walking speed
Aidar et al. (2017) [63]	+	NR	?	NR	NR	NR	↑ Balance, functional capacity (TUG, STS), walking speed
Bjarnadottir et al. (2007) [64]	?	?	?	+	NR	NR	None
Carter et al. (2013) [65]	?	?	?	+	?	?	None
Carter et al. (2014) [66]	?	?	?	+	?	?	↑ Physical activity level <sup>a</sup> , QoL; ↓ Fatigue
Garret et al. (2013) [67]							
Physiotherapist-led	?	+	+	?	NR	NR	↑ 6MWT; ↓ Fatigue (physical subscale), physical and psychological impact of MS (MSIS-29) <sup>a</sup>

Table 3 continued

Study	Sp	Pr	Ov	Iv	Re	Dr	Significant between-group results (intervention vs. control group)
Exercise-instructor-led	?	?	NR	?	NR	NR	↑ 6MWT; ↓ Fatigue (physical subscale), physical and psychological impact of MS (MSIS-29) <sup>a</sup>
Hansen et al. (2015a) [68]	+	?	+	?	NR	NR	↓ Exercise blood lactate, RPE
Hansen et al. (2015b) [69]	+	?	+	?	NR	NR	<sup>a</sup> Blood lactate during exercise testing, exercise HR, RR <sup>a</sup>
Magnani et al. (2016) [70]	?	?	+	+	NR	+	↑ Aerobic capacity ( $VE_{AT}$ , $VE_{max}$ , $VO_{2AT}$ , $VO_{2max}$ , $P_{AT}$ , PPO)
Maurer et al. (2018) [71]	+	?	+	?	?	?	↑ QoL (mobility upper limb subscale)
Pau et al. (2018) [72]	+	?	+	+	NR	NR	↑ Cadence, stride length, walking speed
Paul et al. (2014) [73]	?	NR	NR	NR	NR	NR	None
Romberg et al. (2004) [74]	+	?	NR	?	NR	NR	↑ Walking speed <sup>a</sup>
Sangelaji et al. (2016) [75]							
Group 1	+	+	+	NR	NR	NR	↑ 6MWT, balance, strength [1RM knee flexor (left and right) and extensor (left)], walking speed
Group 2	+	+	+	NR	NR	NR	↑ 6MWT, strength (1RM knee flexor (right)),
Group 3	+	+	+	NR	NR	NR	↑ Strength [1RM knee flexor (left and right) and extensor (left)]
Surakka et al. (2004) [76]	?	+	?	?	NR	?	None
Tallner et al. (2016) [77]	+	?	+	NR	?	?	↑ Aerobic capacity (peak expiratory flow), isometric knee extensor and knee flexor strength, physical activity level
Wens et al. (2015a) [78]							
HIIT group	+	?	+	?	NR	NR	↑ Aerobic capacity ( $VO_{2max}$ , PPO, test duration until exhaustion), isometric knee extensor and knee flexor strength, mean muscle fibre CSA, type IIa CSA, physical activity level
HICT group	+	?	+	?	NR	NR	↑ Mean muscle fibre CSA <sup>a</sup> , physical activity level; ↓ proportion type IIx fibres <sup>a</sup>

Table 3 continued

Study	Sp	Pr	Ov	Iv	Re	Dr	Significant between-group results (intervention vs. control group)
Wens et al. (2015b) [79]	+	?	NR	?	NR	?	↑ Isometric knee extensor and knee flexor strength strong leg; ↓ HR and lactate response to acute exercise

<sup>a</sup> Indicates significant between-group effect without reported direction

<sup>b</sup> Indicates primary outcome

+ clearly reported, ? unclearly reported, NR not reported, Sp specificity, Pr progression, Ov overload, Iv initial values, Re reversibility, Dr diminishing results, IRM one-repetition maximum, 6MWT 6-minute walk test, BMI body mass index, CSA cross-sectional area, CST chair stand test, EDSS Expanded Disability Status Scale, EMG electromyography, HIIT high-intensity interval training, HICT high-intensity continuous training, HR heart rate, IGF-1 Insulin-like growth factor 1, MMP2 matrix metalloproteinase, MSIS-29 multiple sclerosis impact scale, P<sub>AT</sub> workload at anaerobic threshold, PPO peak power output, QoL quality of life, RPE rating of perceived exertion, RR respiratory rate, SCT ascending stair-climbing test, SF-36 Short form-36 health survey, SPART spatial recall test, STS sit-to-stand test, TAP test battery of attention, TNF- $\alpha$  tumor necrosis factor-alpha, TUG timed up & go test, VE<sub>AT</sub> pulmonary ventilation at anaerobic threshold, VE<sub>max</sub> maximal pulmonary ventilation, VLMT verbal learning memory test, VO<sub>2AT</sub> oxygen uptake at anaerobic threshold, VO<sub>2max</sub> maximal oxygen uptake, VO<sub>2peak</sub> peak oxygen uptake

than half (i.e., one or two) of evaluated principles. Three trials (5.2%) did not apply any of the evaluated principles accurately (see Fig. 2).

The principle of *specificity* was addressed in all 20 aerobic [5, 29–45] (100%), 15 out of 16 resistance [23, 46–49, 51–58, 60, 61] (93.8%) and 14 out of 22 combined [62, 63, 68, 69, 71, 72, 74, 75, 77–79] (63.3%) interventions. Its application was unclear or inconsistent in one resistance [59] (6.3%) and eight combined [64–67, 70, 73, 76] (36.4%) interventions. Regarding *specificity*, no study was classified with an ‘NR’.

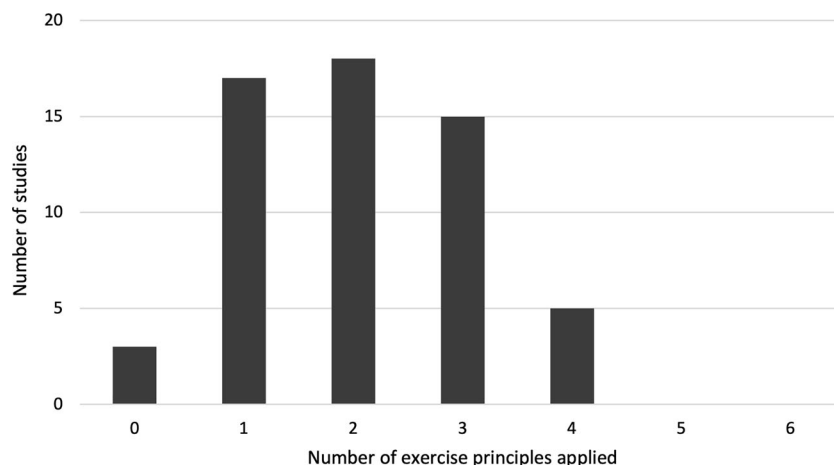
The application of *progression* was properly reported in three out of 20 aerobic [37, 43, 45] (15%), ten out of 16 resistance [46, 48–51, 54, 55, 57, 58, 60] (62.5%) and six out of 22 combined [62, 67, 75, 76] (27.3%) interventions. Ten aerobic [5, 29–31, 33, 34, 36, 41] (50%), five resistance [47, 52, 53, 56, 61] (31.25%) and 14 combined [64–72, 74, 77–79] (63.6%) interventions were assigned an unclear for this principle. The remaining seven aerobic [32, 35, 38–40, 42, 44] (35%), one resistance [59] (6.3%) and two combined [63, 73] (9.1%) trials did not account for the principle of *progression* in their publications.

The principle of *overload* was addressed by 11 out of 20 aerobic [5, 30, 35, 37, 39, 42–45]

(55%), 11 out of 16 resistance [46, 48–50, 52, 53, 55, 57, 58, 60, 61] (68.8%) and 12 out of 22 combined [67–72, 75, 77, 79] (54.5%) trials. For seven aerobic [29, 31, 33, 34, 36, 40, 41] (35%) and six combined [62–66, 76] (27.3%) interventions, the compliance with this principle was unclear. In two aerobic [32, 38] (10%), five resistance [47, 51, 54, 56, 59] (31.3%) and four combined [67, 73, 74, 78] (18.2%) trials, the application of *overload* was not reported.

The principle of *initial values* was correctly applied in four out of 20 aerobic [29, 32, 34, 37] (20%), six out of 16 resistance [49, 54, 55, 58, 60, 61] (37.5%) and six out of 22 combined [62, 64–66, 70, 72] (27.3%) intervention designs. Its application was unclear or inconsistent in five aerobic [33, 35, 38, 40, 45] (25%), four resistance [50, 52, 56, 59] (25%) and ten combined [67–69, 71, 74, 76, 78, 79] (45.5%) interventions. The remaining 11 aerobic [5, 30, 31, 36, 39, 41–44] (55%), six resistance [46–48, 51, 53, 57] (37.5%) and six combined [63, 73, 75, 77] (27.3%) trials did not report on use of initial values.

Out of all included interventions, the principle of *reversibility* was applied in none of included trials. *Reversibility* was unclear in two aerobic [35, 41] (10%), five resistance [50, 52, 55, 57, 59] (31.3%) and four combined



**Fig. 2** Number of exercise principles applied across all studies

[65, 66, 71, 77] (18.2%) trials. Eighteen aerobic [5, 29–34, 36–40, 42–45] (90%), 11 resistance [46–49, 51, 53, 54, 56, 58, 60, 61] (68.8%) and 18 combined [62–64, 67–70, 72–76, 78, 79] (81.8%) interventions did not report the application of this principle.

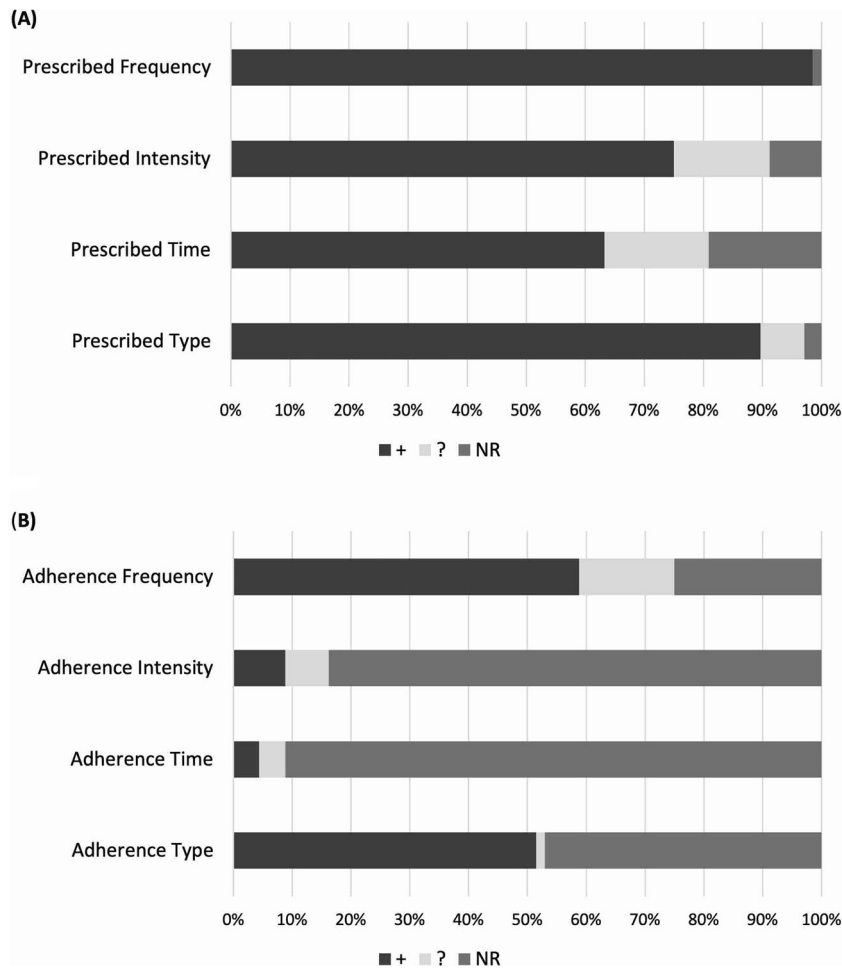
The principle of *diminishing returns* was reported in only one out of 20 aerobic [35] (5%) and one out of 22 combined [70] (4.5%) interventions. Its application was unclear in six resistance [50, 52, 55–57, 59] (37.5%) and six combined [65, 66, 71, 76–78] (27.3%) trials and not reported at all in 19 aerobic [5, 29–34, 36–45] (95%), ten resistance [46–49, 51, 53, 54, 58, 60, 61] (62.5%) and 15 combined [62–64, 67–69, 72–75, 79] (68.2%) trials.

### Reporting of Components of and Adherence to Exercise Prescription

Figure 3a illustrates the reporting of components of exercise prescription according to the FITT criteria for the included intervention arms. All four components (i.e., *frequency*, *intensity*, *time*, *type*) were adequately reported for 16 aerobic [5, 29–31, 34–37, 39–43, 45] (80%), eight resistance [46, 48, 49, 51, 52, 54, 55, 60] (50%) and six combined [65, 66, 68–70, 72] (27.3%) interventions (overall:  $n = 30$ , 51.7%). One combined intervention [67] (4.5%; among all interventions included: 1.7%) failed to

adequately report any of the four components. The *frequency* of training sessions was reported for all but one combined [67] (4.5%) intervention arm. The prescribed *intensity* was unclear in three aerobic [32, 33, 44] (15%), one resistance [47] (6.3%) and six combined [64, 67, 75, 76] (27.3%) interventions. The *intensity* was not reported for two resistance [56, 59] (12.5%) and three combined [67, 73, 74] (13.6%) interventions. Prescribed *time* of exercise was unclear in one aerobic [38] (5%) and 11 combined [62, 67, 71, 75–79] (50%) interventions. It was not reported in five resistance [50, 53, 57, 58, 61] (31.3%) and three combined [67, 73, 74] (13.6%) interventions. Prescribed *type* was unclear in one resistance [59] (6.3%) and three combined [67, 71, 74] (13.6%) interventions, whereas it was not reported at all for two combined [63, 73] (9.1%) interventions.

Reporting of adherence to the intervention is displayed in Fig. 3b. Among combined interventions, only two [65, 66] (9.1%) reported adherence to the prescribed intervention according to all FITT criteria (among all interventions included: 3.4%). Conversely, for seven aerobic [5, 29, 32, 37, 44] (35%), four resistance [46, 47, 49, 61] (25%) and 11 combined [62–64, 68–70, 72, 75, 76] (50%) interventions, no component of adherence was adequately reported. The *frequency* of exercise sessions attended was unclearly described for five aerobic [5, 30, 34] (25%), two resistance [49, 60] (12.5%) and four combined [64, 70, 72, 76]



**Fig. 3** (A) Reporting of components of exercise prescription. (B) Reporting of adherence to exercise intervention. The percentage of studies that adequately reported (+),

(18.2%) interventions. It was not reported at all in five aerobic [29, 32, 37, 41, 44] (25%), three resistance [46, 47, 61] (18.8%) and seven combined [62, 63, 68, 69, 75] (31.8%) trials. The *intensity* of exercise executed was unclear in four aerobic [5, 43] (20%) and one resistance [51] (6.25%) interventions. The *intensity* was not reported in 13 aerobic [29–34, 36–38, 40, 42, 45] (65%), 15 resistance [46–50, 52–54, 56–61] (93.8%) and 20 combined [62–64, 67–79] (90.9%) interventions. The actual *time* of exercise was unclear for two aerobic [38, 43] (10%) and one combined [76] (4.5%) intervention arms. In 17 aerobic [5, 29–37, 39, 40, 44, 45] (85%), all 16 resistance [46–61] (100%) and 19 combined [62–64, 67–73, 75, 79] (86.4%) trials,

were unclear in reporting (?) or did not report (NR) the component of exercise prescription or adherence

the duration of actually performed exercise was not reported at all. The *type* of exercise completed was unclear in one combined [76] (4.5%) intervention. Eight aerobic [5, 29, 37, 40, 44] (40%), seven resistance [46–49, 52, 59, 61] (43.8%) and 14 combined [62–64, 68–73, 75, 79] (63.6%) trials did not report the *type* of exercise completed at all.

## DISCUSSION

In contrast to frequently published papers that analysed the effects of exercise interventions on distinct outcomes [9–13], this review examined the quality of the interventions themselves



applied in RCTs with pwMS. We analysed the application of principles of exercise training and evaluated the reporting of the components of prescribed and actually performed training according to the FITT criteria.

Results of this review demonstrate that the existing exercise interventions in pwMS do not consistently address principles of exercise interventions, which may represent a reason for heterogeneous findings across different trials. Likewise, only 52% of trials reported all components of exercise prescription and only 3% of trials sufficiently reported adherence to the prescribed programme.

### Application of Exercise Training Principles

The principles of exercise training represent fundamental components for the development of exercise programmes in order to respect physiological aspects of performance and to address all opportunities for improvement [19]. If these principles of exercise training are inconsistently applied in exercise intervention studies, non-significant results might be due to deficiencies in exercise prescription, leading to an underestimation of the true impact of exercise [15–18].

Out of 58 examined intervention arms, none applied more than four principles of exercise training, with *reversibility* and *diminishing returns* representing the least addressed principle.

*Specificity* was addressed by 84% of reviewed interventions by prescribing aerobic and/or resistance exercise in accordance with the measured outcomes and study population. Combined studies that were unclear in the application of *specificity* targeted either aerobic- or resistance-specific outcomes but did not justify the use of a combined training programme [64–67, 70, 73, 74, 76]. Others did not sufficiently describe the content of the exercise prescription [59, 67, 73]. Thus, a rating as to whether the exercise programme was specifically aligned was not feasible.

The principle of *progression* is based on the adaptability of the human body to repetitive stimuli over time. In order to go beyond

maintenance and rather aim for further improvements, alterations in the stimulus are needed [19]. Only one-third of interventions adequately implied a progression of the training volume (i.e., intensity, frequency or duration) within the design of the training programme. For example, one resistance study increased the weight lifted by 1–5% when 12 repetitions were previously successfully accomplished [46]. Frequently, tables were utilised to display prescribed training volume and its progression [49, 55, 57, 58, 62]. They contained information about loading (e.g., percentage of maximal voluntary isometric contraction, maximum heart rate or one-repetition-maximum), frequency (sessions per week) and duration (e.g., duration of continuous aerobic exercise or number of repetitions and sets) for each session, week or month. Half of the included trials were unclear in *progression*, for example, due to a lack of detailed description of its realisation (e.g., underlying criteria, timing and quantity were not reported) [5, 30, 33, 36, 47, 52, 53, 64, 66, 67, 70, 78] or due to its non-systematic implementation (e.g., progression at the discretion of the subjects or trainer's perception) [29, 31, 56, 65, 71]. In nine interventions a progression in training was not reported at all, even though the training period lasted from 2 to 6 months in some cases [38, 44, 59, 63, 73]. In others, the short time frame of 3–5 weeks [32, 39, 40, 42] might have made an application of progression difficult or even harmful. Neil-Sztramko et al. noted that the timing and rate of progression must be chosen wisely to ensure a high level of safety, motivation and efficacy [16]. In accordance with literature in the field of oncology [15–18], interventions in pwMS implying only resistance exercise reported the principle of progression more accurately than aerobic or combined interventions. To ensure an appropriate stimulus over time in aerobic trials, we recommend a predefined progression of the training intensity in percentage of individuals' cardiorespiratory fitness (e.g., maximum oxygen uptake or maximum heart rate) and the duration and/or frequency of sessions.

The principle of *overload* indicates that the dose of the applied exercise during the



intervention must exceed the exercise load of what the individual participant is already used to in terms of frequency, duration and intensity. Considering the inter-individual variability in the disease course, pwMS are characterised by high heterogeneity in age, prior treatments, physical activity behaviour and physical capabilities [80]. Thus, a prescription based on individuals' baseline capabilities is crucial [81]. Fifty-nine percent of trials ensured the application of *overload* by setting the training intensity based on measured initial aerobic fitness or strength. The application of *overload* was unsure in aerobic and combined trials that based their training intensities of the aerobic part on an age-predicted maximum heart rate of participants [29, 40, 41, 65, 66, 76]. An orientation on formulae such as 'maximum heart rate = 220 – age in years' is easy in use but critical in terms of accuracy [82], and is not recommended for universal application since studies in diverse populations such as pwMS are still rare [83]. Others defined intensity based on perceived exertion [31, 63], or referred to a modified Karvonen method by defining the maximum heart rate during a six-minute walk test instead of a progressive maximum exercise test [34]. In the latter, the authors explained their choice in testing with safety precautions. However, it is questionable whether intensity defined in this manner is sufficient, as the individual pacing ability can impact the test results [84]. Moreover, it has been shown that incremental exercise tests to exhaustion are feasible in pwMS [85]. In order to prescribe a suitable training load even though the participants might not reach their individual maximum, Briken et al. considered the aerobic threshold as a submaximal performance index [5]. Further submaximal markers such as the oxygen uptake efficiency slope have been discussed and might represent alternative methods to express cardiorespiratory fitness in pwMS [86]. Eleven interventions did not account for *overload* at all. For example, in one aerobic trial, playful elements (e.g., biathlon) were implemented for repetitive endurance exercise [32], which made it difficult to control for intensity and individual training load. In another aerobic trial, the prescriptions for intensity and

duration were set to 'be very light to moderate' and at the discretion of participants themselves [38]. We question whether the intensity specification is sufficient to represent an effective stimulus and believe that individual psychological aspects that are not controlled for (i.e., participant motivation) determine the execution and success of the training. Two resistance trials set the training intensity relative to the participant's initial body weight [51, 54]. However, this approach does not adequately address the capabilities of an individual, since individuals with the same body weight but different body composition or intramuscular coordination, for example, can have different strength. We strongly recommend that researchers rely on percentages of the individual's baseline strength (i.e., one-repetition maximum) or cardiorespiratory fitness (i.e., maximum heart rate, maximum oxygen consumption, aerobic threshold) that are assessed according to acknowledged standards (e.g., published by the American College of Sports Medicine) [84] in order to secure *overload* in training.

The principle of *initial values* posits that those participants who indicate deficits in measured outcomes and fitness at baseline are more likely to experience marked improvements following a training intervention than those who are characterised by high initial values. In this review, less than one-third of included trials respected the principle, by recruiting only participants with low values of the primary outcome [32, 37, 49, 66] or (in case no primary outcome was defined) low initial fitness or physical inactivity [29, 34, 54, 55, 58, 60–62, 64, 65, 70, 72]. Of these, a remarkable number (75%) did not define a primary outcome and therefore attained this principle only by considering participants' level of activity. One-third of trials were unclear in attaining the principle of *initial values*, mostly because their inclusion criteria considered the activity level but did not consider initial values of all defined primary outcomes. Schulz et al. considered the previously defined primary outcome in the inclusion criteria and excluded all participants who scored < 14 on the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) [44]. Nonetheless, the chosen cut-

off value is not comprehensible, as previous literature published a cut-off value of 38 to determine the presence of fatigue [87]. If participants with high baseline values of the primary outcomes are included, it is more likely that improvements are limited due to the ceiling effect rather than the ineffectiveness of the exercise programme itself. Previous studies with pwMS indicate that participants with low baseline fitness may profit more from typical exercise interventions with regard to the physical outcomes than those with high initial fitness [88]. Further research on an individual basis is needed to determine the influence of baseline fitness on training response and to adjust training prescriptions so that a sufficient stimulus can be provided to all participants [17].

The principles of *reversibility* and *diminishing returns* are both associated with the aim of providing long-term effects and require multiple measurements. It is expected that fitness levels will decrease and eventually return to baseline once the training stimulus is removed. In this review, no study complied with the principle of reversibility. Eleven studies included a follow-up measurement after discharge of intervention, but were unsure in evaluating the reversibility of training effects because they either did not re-evaluate the primary outcome [55] or did not record the activity level of the participants over the follow up-period [35, 41, 50, 52, 57, 59, 65, 66, 71]. Thus, one cannot be certain whether recorded changes are actually due to a reduction in physical activity behaviour. To detect potential long-term effects, Tallner et al. offered e-training for three additional months after disclosure of the regular intervention period and even recorded the number of strength sessions executed [77]. The attendance was poor, as only 36% of participants performed 80% or more of the sessions. However, interpretations of changes were only made on a group level, disregarding whether the exercise sessions were executed or not.

According to the principle of diminishing returns, it is expected that the degree of improvements will decrease within a period of time as participants become fitter. Especially in longer interventions, more effort is needed to provide a sufficient stimulus over time. Only

two studies respected this principle by readjusting the training volume according to results of a re-evaluation of cardiorespiratory fitness after half of the intervention period [35, 70]. Three further studies also conducted an interim analysis, but adjustments of the training volume for the following weeks of intervention were missing [56, 76, 78].

Ultimately, inconsistent application of the principles of exercise in studies with pwMS, as illustrated in this review, can impact the studies' results. One cannot eliminate the possibility that non-significant or minor effects of interventions were caused 'only' by the lack of attention to the principles. The current state of research makes an analysis of long-term effects of exercise difficult, as the principles of reversibility and diminishing returns in particular are rarely considered. An enhanced application and reporting of the principles of exercise in interventions with pwMS will help to detect the true effect of exercise on the disease course and to implement more precise exercise recommendations for optimal and long-term training effects.

It must be mentioned that we did not contact the authors but only utilised the manuscripts and supplementary materials to obtain underlying information. Some authors might have applied a principle of exercise training in their study design in an exemplary way but did not adequately report it. Thus, its application was not comprehensible for us, and the principle was rated as 'not reported' or 'unclear' in this review.

### Reporting of Components of and Adherence to Exercise Prescription

Only half of included trials reported all components of exercise prescription, and two trials even failed to address any component adequately. The components that were the least adhered to were *intensity* and *time*. Five trials did not report the prescribed intensity [67, 73, 74], and ten trials were unclear in their prescription and/or description [32, 33, 44, 47, 64, 67, 75, 76]. For example, patients were asked to walk at their own

*comfortable speed* [32]. Describing the intensity, especially in unsupervised resistance exercises, with body weight or materials like elastic bands can be a challenge; however, its reporting is necessary for both reproducibility and interpretation of published findings concerning the prescribed training content and quality. For example, in order to understand the application of overload and progression within the training programme, clear information about the applied intensity is required [18]. The duration of the prescribed exercise was especially poorly reported for the resistance part. Typically, only the number of repetitions was presented. However, knowledge about the total time is useful for the purpose of planning future studies and transfer into clinical practice. Even less attention was given to adherence to the prescribed exercise. Whereas 51% of trials reported all four FITT components in the exercise intervention, only 3% of trials reported adherence appropriately. Again, 'intensity' and 'time' were most often not reported, probably because of more demanding data management required for these two components. Whereas 26% and 35% of trials did not report the components *intensity* and *time* of the exercise intervention, more than 91% and 94% failed to report adherence to those components, respectively. Nevertheless, two trials presented adherence to the exercise programme in an exemplary way [65, 66], for example, describing the average number of sessions attended for the supervised and home-based part, respectively, and the type of exercise performed at home. In order to report the actual time and intensity performed, bar graphs were used to display the total minutes achieved at different intensities [66].

For the development of rehabilitation programmes tailored to the individual patient, precise knowledge about the content of prescribed and performed exercise seems to be crucial and warranted. In particular, detailed information about actually performed exercise can provide a foundation for future studies and practitioner understanding, firstly, of the type and extent of exercise that is feasible in pwMS with different disease severity, and secondly, what is necessary to promote health. Also, considering the high heterogeneity in response

following exercise interventions in pwMS [88, 89], more valid conclusions can be drawn about individual predictors when adherence is clearly reported and can be considered in further research. A standardised and internationally endorsed consensus statement on exercise reporting (CERT) has been published previously [90]. The CERT, which also covers the FITT criteria for prescription and adherence, represents a guideline that we believe should be closely followed.

## CONCLUSIONS

In this systematic review covering RCTs on aerobic and/or resistance exercise training in pwMS, no study attended to more than four out of six exercise training principles. Likewise, reporting of prescription and especially adherence to the programme according to the FITT criteria was poor. Thus, (i) interpretation of the present studies and (ii) reproducibility of their results are limited.

If the evidence of exercise trials is to correspond to the evidence of pharmacological studies, the standard of the latter must be adhered to. Future studies need to put more emphasis on the adequate design and reporting of interventions. We recommend focusing on all six exercise training principles when designing an exercise programme to enhance the potential of exercise training-induced benefits. We urge authors to report not only exercise prescription but also its adherence in accordance with the FITT criteria in their main manuscript that presents results of the primary outcome or an additional study protocol. Information about adherence to the planned exercise programmes is crucial to determining the true effect of the interventions and replicating results in clinical practice. In order to overcome strict restrictions in word and page count set by scientific journals, the usage of online appendices and supplementary materials is recommended [16].

## ACKNOWLEDGEMENTS

**Funding.** No external funding or sponsorship was received for this study or publication of this article. The Rapid Service Fee was funded by the authors.

**Authorship.** All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

**Authors' Contributions.** Niklas Joisten, Sarah E Neil-Sztramko, Jens Bansi and Philipp Zimmer contributed to the conception of the study and to the development of the search strategy. Marit L Schlagheck and Annette Rademacher conducted the systematic search, extracted all data and performed the rating. Florian Wolf and David Walzik contributed in acquisition of data and Niklas Joisten contributed to the rating in case of disagreements. Marit L Schlagheck and Niklas Joisten drafted the manuscript. David Walzik created figures and tables. All authors critically reviewed the manuscript and provided final approval.

**Disclosures.** Marit L. Schlagheck, Niklas Joisten, David Walzik, Florian Wolf, Sarah E Neil-Sztramko, Jens Bansi, Annette Rademacher and Philipp Zimmer have nothing to disclose.

**Compliance with Ethics Guidelines.** This article is based on previously conducted studies and does not contain any new studies with human participants or animals performed by any of the authors.

**Data Availability.** Data are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Open Access.** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium

or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

1. The Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS*. 3rd edn. Multiple Sclerosis International Federation, 2020.
2. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15:146–58.
3. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39:432–41.
4. Feltham MG, Collett J, Izadi H, Wade DT, Morris MG, Meaney AJ, et al. Cardiovascular adaptation in people with multiple sclerosis following a twelve week exercise programme suggest deconditioning rather than autonomic dysfunction caused by the disease. Results from a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49:765–74.
5. 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 J*. 2014;20:382–90.
6. Zaenker P, Favret F, Lonsdorfer E, Muff G, De Seze J, Isner-Horobeti ME. High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54:58–67.
7. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M. The effects of a treadmill training programme on balance, speed and endurance walking, fatigue and quality of life

- in people with multiple sclerosis. *Int Sport J*. 2010;11:389–97.
8. Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E, Riemenschneider M, Hvid LG. Exercise as medicine in multiple sclerosis-time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:88.
  9. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med*. 2015;45:905–23.
  10. 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 multi-level meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler J*. 2020. <https://doi.org/10.1177/1352458520917935>.
  11. Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: A systematic review. *Mult Scler J*. 2012;18:1215–28.
  12. Negaresh R, Motl RW, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker JS. Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *Eur J Neurol*. 2019;26:711–21.
  13. Moss-Morris R, Harrison AM, Safari R, Norton S, van der Linden ML, Picariello F, et al. Which behavioural and exercise interventions targeting fatigue show the most promise in multiple sclerosis? A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *Behav Res Ther*. 2021;137:103464. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103464>.
  14. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:487–97.
  15. Campbell KL, Neil SE, Winters-Stone KM. Review of exercise studies in breast cancer survivors: Attention to principles of exercise training. *Br J Sports Med*. 2012;46:909–16.
  16. Neil-Sztramko SE, Medysky ME, Campbell KL, Bland KA, Winters-Stone KM. Attention to the principles of exercise training in exercise studies on prostate cancer survivors: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19:1–13. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5520-9>.
  17. Neil-Sztramko SE, Winters-Stone KM, Bland KA, Campbell KL. Updated systematic review of exercise studies in breast cancer survivors: Attention to the principles of exercise training. *Br J Sports Med*. 2019;53:504–12.
  18. Winters-Stone KM, Neil SE, Campbell KL. Attention to principles of exercise training: A review of exercise studies for survivors of cancers other than breast. *Br J Sports Med*. 2014;48:987–95.
  19. Hoffman J. *Physiological aspects of sport training and performance*. Champaign: Human Kinetics; 2014.
  20. Geertz W, Dechow A-S, Patra S, Heesen C, Gold SM, Schulz K-H. Changes of motivational variables in patients with multiple sclerosis in an exercise intervention: Associations between Physical Performance and Motivational Determinants. *Behav Neurol*. 2015;2015:1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/248193>.
  21. Huiskamp M, Moumdjian L, van Asch P, Popescu V, Schoonheim MM, Steenwijk MD, et al. A pilot study of the effects of running training on visuospatial memory in MS: a stronger functional embedding of the hippocampus in the default-mode network? *Mult Scler*. 2019;26:1594–8. <https://doi.org/10.1177/1352458519863644>.
  22. Mokhtarzade M, Motl R, Negaresh R, Zimmer P, Khodadoost M, Baker JS, et al. Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis. *Neuropeptides [Internet]*. 2018;70:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.05.010>.
  23. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult Scler*. 2010;16:480–90.
  24. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Overgaard K, Ingemann-Hansen T. Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:1367–76.
  25. Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann J-P, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler J*. 2018;24:1356–65. <https://doi.org/10.1177/1352458517722645>.
  26. Kjølhede T, Vissing K, De Place L, Pedersen BG, Ringgaard S, Stenager E, et al. Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up. *Mult Scler J*. 2014;21:599–611.
  27. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252:839–45.



28. Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde BO. Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: Effect of 24 weeks endurance and resistance training. *Eur J Neurol*. 2016;23:1028–35.
29. Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M. Comparison of the effect of 8 weeks aerobic and yoga training on ambulatory function, fatigue and mood status in MS patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15:449–54.
30. Baquet L, Hasselmann H, Patra S, Stellmann J-P, 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.
31. Barclay A, Paul L, MacFarlane N, McFadyen AK. The effect of cycling using active-passive trainers on spasticity, cardiovascular fitness, function and quality of life in people with moderate to severe Multiple Sclerosis (MS); a feasibility study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;34:128–34. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.019>.
32. Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand*. 2009;120:251–7.
33. Feys P, Moumdjian L, Van Halewyck F, Wens I, Eijnde BO, Van Wijmeersch B, et al. Effects of an individual 12-week community-located “start-to-run” program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25:92–103.
34. Geddes EL, Costello E, Raivel K, Wilson R. The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2009;20:5–12.
35. Heine M, Verschuren O, Hoogervorst EL, van Munster E, Hacking HG, Visser-Meily A, et al. Does aerobic training alleviate fatigue and improve societal participation in patients with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2017;23:1517–26.
36. Kargarfard M, Shariat A, Ingle L, Cleland JA, Kargarfard M. Randomized controlled trial to examine the impact of aquatic exercise training on functional capacity, balance, and perceptions of fatigue in female patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:234–41.
37. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri SM. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNFalpha, and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine*. 2017;57:262–71.
38. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62:2058–64.
39. Skjerbæk AG, Næsby M, Lützen K, Møller AB, Jensen E, Lamers I, et al. Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014;20:627–30.
40. Tollár J, Nagy F, Tóth BE, Török K, Szita K, Csutorás B, et al. Exercise effects on multiple sclerosis quality of life and clinical-motor symptoms. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52:1007–14.
41. Van Den Berg M, Dawes H, Wade DT, Newman M, Burridge J, Izadi H, et al. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:531–3.
42. Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler J*. 2018;24:1635–44. <https://doi.org/10.1177/1352458517728342>.
43. Sandroff BM, Balto JM, Klaren RE, Sommer SK, DeLuca J, Motl RW. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*. 2016;22:443–50.
44. Schulz K-H, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;225:11–8.
45. Negaresh R, Motl R, Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Khodadoost M, et al. Effect of short-term interval exercise training on fatigue, depression, and fitness in normal weight vs. overweight person with multiple sclerosis. *Explore*. 2019;15:134–41. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2018.07.007>.
46. Aidar FJ, Carneiro AL, Costa Moreira O, De Oliveira PCE, Garrido ND, Machado Reis V, et al. Effects of resistance training on the physical condition of people with multiple sclerosis. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58:1127–34.
47. Amiri B, Sahebozamani M, Sedighi B. The effects of 10-week core stability training on balance in women with multiple sclerosis according to

- Expanded Disability Status Scale: a single-blinded randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019;55:199–208.
48. Broekmans T, Roelants M, Feys P, Alders G, Gijbels D, Hanssen I, et al. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2011;17:468–77.
  49. Callesen J, Cattaneo D, Brincks J, Kjeldgaard Jorgensen M-L, Dalgas U. How do resistance training and balance and motor control training affect gait performance and fatigue impact in people with multiple sclerosis? A randomized controlled multicenter study. *Mult Scler.* 2019;26:1420–32. <https://doi.org/10.1177/1352458519865740>.
  50. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73:1478–84.
  51. DeBolt LS, McCubbin JA, LS D, JA M. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;84:290–7. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.06.003>.
  52. Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2011;17:1362–74.
  53. Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110:435–43.
  54. Hosseini SS, Rajabi H, Sahraian MA, Moradi M, Mehri K, Abolhasani M. Effects of 8-week home-based yoga and resistance training on muscle strength, functional capacity and balance in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Asian J Sports Med.* 2018;9(3):e68807
  55. Kjølhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sport.* 2016;26:824–34. <https://doi.org/10.1111/sms.12504>.
  56. Learmonth YC, Paul L, Miller L, Mattison P, McFadyen AK. The effects of a 12-week leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil.* 2012;26:579–93.
  57. Medina-Perez C, de Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, de Paz-Fernandez JA. Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation.* 2014;34:523–30.
  58. Medina-perez C, De S-T, Fernandez-gonzalo R, De P-F. Effects of high-speed power training on muscle strength and power in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* 2016;53:359–68.
  59. Miller L, Paul L, Mattison P, McFadyen A. Evaluation of a home-based physiotherapy programme for those with moderate to severe multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil.* 2011;25:720–30.
  60. Moradi M, Sahraian MA, Aghsaie A, Kordi MR, Meysamie A, Abolhasani M, et al. Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis. *Asian J Sports Med.* 2015;6:1–7.
  61. Jørgensen MLK, Kjølhede T, Dalgas U, Hvid LG. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1-phosphat (S1P) are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis—A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:106–11. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.03.029>.
  62. Abbaspoor E, Zolfaghari M, Ahmadi B, Khodaei K. The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. *Growth Horm IGF Res.* 2020;52:101320. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2020.101320>.
  63. Aidar FJ, De Matos GD, De Souza RF, Gomes AB, Saavedra F, Garrido N, et al. Influence of aquatic exercises in physical condition in patients with multiple sclerosis. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017;58:684–9.
  64. Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler.* 2007;13:776–82.
  65. Carter AM, Daley AJ, Kesterton SW, Woodroffe NM, Saxton JM, Sharrack B. Pragmatic exercise intervention in people with mild to moderate multiple sclerosis: a randomised controlled feasibility study. *Contemp Clin Trials.* 2013;35:40–7.
  66. Carter A, Daley A, Humphreys L, Snowdon N, Woodroffe N, Petty J, et al. Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Mult Scler.* 2014;20:1112–22.


67. Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: An assessor-blind randomized controlled trial. *Mult Scler J*. 2013;19:782–9.
68. Hansen D, Wens I, Keytsman C, Verboven K, Dendale P, Eijnde BO. Ventilatory function during exercise in multiple sclerosis and impact of training intervention: Cross-sectional and randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51:557–68.
69. Hansen D, Wens I, Keytsman C, Eijnde BO, Dendale P. Is long-term exercise intervention effective to improve cardiac autonomic control during exercise in subjects with multiple sclerosis? A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51:223–31.
70. Magnani S, Olla S, Pau M, Palazzolo G, Tocco F, Doneddu A, et al. Effects of six months training on physical capacity and metaboreflex activity in patients with multiple sclerosis. *Front Physiol*. 2016;7:531.
71. Maurer M, Schuh K, Seibert S, Baier M, Hentschke C, Streber R, et al. A randomized study to evaluate the effect of exercise on fatigue in people with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4:2055217318756688.
72. Pau M, Corona F, Coghe G, Marongiu E, Loi A, Crisafulli A, et al. Quantitative assessment of the effects of 6 months of adapted physical activity on gait in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil*. 2018;40:144–51. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1244291>.
73. Paul L, Coulter EH, Miller L, McFadyen A, Dorfman J, Mattison PGG. Web-based physiotherapy for people moderately affected with Multiple Sclerosis; Quantitative and qualitative data from a randomized, controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2014;28:924–35.
74. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi S-L, Vaara M, et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology*. 2004;63:2034–8.
75. Sangelaji B, Kordi M, Banihashemi F, Nabavi SM, Khodadadeh S, Dastoorpoor M. A combined exercise model for improving muscle strength, balance, walking distance, and motor agility in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial. *Iran J Neurol*. 2016;15:111–20.
76. Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi S-L, et al. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2004;18:737–46.
77. Tallner A, Streber R, Hentschke C, Morgott M, Geidl W, Maurer M, et al. Internet-supported physical exercise training for persons with multiple sclerosis—a randomised, controlled study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1667. <https://doi.org/10.3390/ijms17101667>.
78. Wens I, Hansen D, Verboven K, Deckx N, Kosten L, Stevens ALM, et al. Impact of 24 weeks of resistance and endurance exercise on glucose tolerance in persons with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015;94:838–47.
79. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, et al. High intensity exercise in multiple sclerosis: Effects on muscle contractile characteristics and exercise capacity, a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(9):e0133697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133697>.
80. Khan F, Pallant JF, Zhang N, Turner-Stokes L. Clinical practice improvement approach in multiple sclerosis rehabilitation: a pilot study. *Int J Rehabil Res*. 2010;33:238–47.
81. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012732.pub2>.
82. Gellish RL, Goslin BR, Olson RE, McDonald A, Russi GD, Moudgil VK. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:822–9.
83. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334–59.
84. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
85. Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K, Møller AB, Dalgas U. Validity and reliability of VO<sub>2</sub>-max measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;342:79–87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.028>.
86. Edwards T, Klaren R, Motl R, Pilutti L. Further characterization and validation of the oxygen uptake efficiency slope for persons with multiple



- sclerosis. *J Rehabil Med* [Internet]. 2017;49:234–40. <https://doi.org/10.2340/16501977-2204>.
87. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*. 2002;8:523–6.
88. Sandroff BM, Baird JF, Silveira SL, Motl RW. Response heterogeneity in fitness, mobility and cognition with exercise-training in MS. *Acta Neurol Scand*. 2019;139:183–91.
89. Kehoe M, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Predictors of the physical impact of Multiple Sclerosis following community-based, exercise trial. *Mult Scler*. 2015;21:590–8.
90. Slade SC, Dionne CE, Underwood M, Buchbinder R. Consensus on exercise reporting template (CERT): explanation and elaboration statement. *Br J Sports Med*. 2016;50:1428–37.

## ORIGINAL ARTICLE

# Complexity and pitfalls in maximal exercise testing for persons with multiple sclerosis

Marit L. Schlagheck<sup>1</sup>  | Jens Bansi<sup>2,3</sup> | Charlotte Wenzel<sup>1</sup> |  
Marina Kuzdas-Sallaberger<sup>4</sup> | David Kiesl<sup>5</sup> | Roman Gonzenbach<sup>2</sup> | Philipp Zimmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Performance and Health, Institute for Sport and Sport Science, Technical University Dortmund, Dortmund, Germany

<sup>2</sup>Department of Neurology, Kliniken Valens, Rehabilitation Centre Valens, Valens, Switzerland

<sup>3</sup>Department of Health, OST-Eastern Swiss University of Applied Sciences, St. Gallen, Switzerland

<sup>4</sup>Sportmed-Cardiomed, Linz, Austria

<sup>5</sup>University Clinic for Hematology and Internal Oncology, Kepler University Hospital Linz, Johannes Kepler University Linz, Linz, Austria

## Correspondence

Philipp Zimmer, Division of Performance and Health (Sports Medicine), Institute for Sport and Sport Science, Technical University Dortmund, Otto-Hahn-Str. 3, 44227 Dortmund, Germany.  
Email: [philipp.zimmer@tu-dortmund.de](mailto:philipp.zimmer@tu-dortmund.de)

## Abstract

**Background and purpose:** Valid measurements of cardiorespiratory fitness in persons with multiple sclerosis (pwMS) are essential during inpatient rehabilitation for a precise evaluation of the current health status, for defining appropriate exercise intensities, and for evaluation of exercise intervention studies. We aim (i) to examine the proportion of pwMS who attain the American College of Sports Medicine (ACSM) criteria for maximal effort during graded cardiopulmonary exercise testing (CPET) and (ii) to provide insight into participant characteristics that limit maximal exercise performance.

**Methods:** This cross-sectional study comprises a retrospective examination of ACSM criteria for maximal effort during graded CPET of  $n=380$  inpatient pwMS (mean age =  $48 \pm 11$  years, 66% female). Chi-squared or Fisher's exact tests were conducted to compare differences in the distribution of criteria achieved. Participants' characteristics were examined as potential predictors using binary logistic regression.

**Results:** Only 60% of the overall sample attained a respiratory exchange ratio  $\geq 1.10$ . With regard to the definition applied, only 24% or 40% of the participants achieved an oxygen consumption plateau, and 17% or 50% attained the heart rate criterion. Forty-six percent met at least two of three criteria. Disability status, gender, disease course, and body mass index were associated with the attainment of maximal effort.

**Conclusions:** Our findings suggest that a relevant proportion of inpatient pwMS do not attain common criteria utilized to verify maximal oxygen consumption. Identified predictors for criteria attainment can be used to create models to predict cardiorespiratory fitness and to optimize CPET protocols in restrictive groups of pwMS.

## KEYWORDS

ACSM criteria, cardiopulmonary exercise testing, cardiorespiratory fitness, maximal oxygen consumption, multiple sclerosis

## INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is considered an immune-mediated chronic inflammatory disorder that involves demyelination and axonal damage in the central nervous system [1, 2]. Persons with MS (pwMS)

typically experience a decline in cognitive, sensory, and/or motor functions that limit physical abilities [3]. Being caught in a vicious circle, those affected are likely to be less physically active compared to the general population [4], which in turn leads to deconditioning [5] and may provoke further comorbidities and symptoms such as

hypertension, depression, and fatigue [6]. Furthermore, cardiorespiratory fitness has been introduced as a predictor of health and performance [7–9]; thus, maintaining and improving cardiorespiratory fitness are crucial in pwMS.

A valid measure of cardiorespiratory fitness is essential (i) to evaluate the current health status of pwMS, (ii) to define appropriate exercise intensities for targeted training, and (iii) to evaluate exercise intervention studies intended to improve aerobic capacity. In the healthy population, direct measurement of maximal oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2\text{max}}$ ) via graded cardiopulmonary exercise testing (CPET) is established as the gold standard to assess cardiorespiratory fitness. Results of graded CPET are considered viable if the established criteria defined by the American College of Sports Medicine (ACSM) for maximal exercise are met [10]: (i) plateau in oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$ ) despite increased workload, that is, failure to increase  $\dot{V}O_2$  by  $150\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; (ii) plateau in heart rate (HR) with increases in workload; (iii) postexercise venous lactate concentration  $>8.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; (iv) a rating of perceived exertion (RPE)  $>17$  on the Borg scale [11]; and (v) a peak respiratory exchange ratio (RER)  $\geq 1.10$ . Because a  $\dot{V}O_2$  plateau is not consistently observed with continuous ramp protocols [12], this criterion has fallen out of favour. Nonetheless, there is no consensus on the number of criteria that are to be met to confirm the validity of  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  results [13].

In pwMS and other restrictive patient collectives, the accuracy of graded CPET has been questioned, as the test performance may be limited by central and peripheral symptoms rather than cardiorespiratory maximal effort. Previous studies have shown that 5%–30.4% of pwMS were prevented from attaining an RER of  $\geq 1.10$  or  $\geq 1.15$  [14, 15]. Inconsistent results were also reported in the achievement of the secondary criteria concerning RPE and HR [14, 15]. The failure to obtain viable results limits the possibilities for designing targeted training and for interpreting the conducted exercise intervention studies.

Earlier trials that investigated the validity of CPET in pwMS were conducted with smaller sample sizes ( $n=20$  [15],  $n=56$  [14]). Furthermore, it remains warranted to define specific characteristics of pwMS who are most likely not to achieve  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  according to the defined criteria to optimize training control for those affected. To our knowledge, there are no disease-specific CPET protocols that take into account clinical characteristics (e.g., disability status).

The objectives of the present study are (i) to examine the proportion of pwMS ( $n=380$ ) who attain the ACSM criteria for maximal effort during graded CPET commonly applied in this population and (ii) to provide insight into the patient characteristics that limit maximal exercise performance. We hypothesize that a large proportion of participants will not meet the criteria utilized to verify  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  attainment.

## MATERIALS AND METHODS

### Recruitment

This cross-sectional study is based on a dataset that was assessed from July 2010 to March 2022 in pwMS assigned for inpatient

rehabilitation at the Valens Clinic, Switzerland. All patients signed a general consent at entry to the clinic. Ethical approval was obtained within the framework of the conducted prospective studies [16–19] on which this dataset is based. Participants were included in this analysis if they were diagnosed with a definite MS diagnosis according to McDonald criteria [20]. Participants were excluded from this analysis if substantial sociodemographic information was missing, an incomparable spirometric protocol was used (e.g., discontinuous protocol), or valid  $\dot{V}O_2$  measurements failed. Hence, data of  $n=380$  pwMS, who conducted graded CPET during inpatient rehabilitation at the Valens Clinic, were retrospectively extracted.

### Data collection

First, the CPET database of the Valens Clinic was screened and all pwMS were identified. Second, all relevant CPET parameters of pwMS were extracted, namely, peak  $\dot{V}O_2$  ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ), peak ventilation ( $VE_{\text{peak}}$ ), RER, peak HR ( $HR_{\text{peak}}$ ), peak power output (PPO), and time to exhaustion. Third, the patient's medical record was examined and, if available, gender, weight, height, MS disease course, time since diagnosis in years, disease severity expressed as Expanded Disability Status Scale (EDSS) [21], application of disease-modifying medication, and all comorbidities were extracted. Participants' body mass index (BMI) was calculated. The age-predicted maximal HR was calculated by the equation established by Tanaka et al. ( $208 - [0.7 \times \text{age}]$ ) [22].

If a patient performed more than one CPET within the time-frame, the first was chosen for this study.

### Cardiopulmonary exercise testing

Participants performed graded CPET on a cycle ergometer (Ergoline 800) during their inpatient stay at the Valens Clinic, Switzerland. The protocol started with a 2–3-min rest period on the cycle ergometer, followed by a warm-up period of 2–3 min at 5–20 W. Subsequently, the workload was incrementally increased by 5–20  $\text{W}\cdot\text{min}^{-1}$  within a ramp protocol until volitional exhaustion and participants were not able to maintain a cadence of 60–70 rounds per minute. The individual increment selected was intended to provoke volitional exhaustion within 8–12 min [23]. Thus, it varied between participants and depended on age, gender, MS disease course, and disability status. The cool-down period consisted of 2–3 min at 0–20 W. The protocol is based on recommendations for clinical settings [24] and is widely used in pwMS. Respiratory gas exchange was continuously measured breath by breath by spirometry (Vyntus, Vyaire Medical). HR was continuously monitored (Polar Electro). The highest recorded 15-s average that was attained during the exercise test was considered to be  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ,  $VE_{\text{peak}}$ , RER,  $HR_{\text{peak}}$ , and PPO. Time to exhaustion was defined as the time of the exercise test minus the warm-up and cool-down periods.

## Criteria for maximal exercise testing

All CPET was screened for three ACSM criteria [10]. First, we determined whether a peak RER  $\geq 1.10$  was attained. Second, we determined whether a plateau in HR with increases in workload was achieved. This criterion was defined as a change in HR between the final two 30-s intervals (calculated by averaging the respective 15-s averages) of  $\leq 4$  beats·min<sup>-1</sup> [25, 26]. Third, we determined whether a plateau in  $\dot{V}O_2$  was attained despite increases in workload. Literature shows a variety of approaches to designate a  $\dot{V}O_2$  plateau [27]; here, two criteria were taken into account for this work. According to a rather traditional definition, a  $\dot{V}O_2$  plateau was achieved if the difference between the final two 30-s intervals (calculated by averaging the respective 15-s averages) was  $\leq 50$  mL·min<sup>-1</sup> [26, 28]. A second definition that has been applied for pwMS considers the individual slope of the  $\dot{V}O_2$ -work-rate relationship [15]. Accordingly, a plateau in  $\dot{V}O_2$  was achieved if the linear regression slope (using standard least squares fitting procedure) of the last minute was  $< 50\%$  of the linear regression slope of the submaximal phase (i.e., time of exercise test excluding warm-up and the last 3 min of the incremental phase) [15]. Thereby, the individual  $\dot{V}O_2$  increment, which depends on the body composition, the load increase, and the sampling interval, is considered. Participants who stopped the exercise testing in  $< 5$  min were assigned a failure in attaining the plateau criteria. Because the standard procedure in the Valens Clinic does not include the acquisition of the patient's lactate concentrations and perceived exertion, these criteria were not included in this study.

Nonetheless, further criteria for maximal exercise testing have been discussed in pwMS [14, 15]. Therefore, our analysis was extended by the examination of whether the participant's maximal HR was within 10 beats·min<sup>-1</sup> of the age-predicted maximal HR [15].

Finally, participants were grouped according to the number of criteria attained. Herein, the criteria considered most contemporary (i.e., RER  $\geq 1.10$ ,  $\dot{V}O_2$  plateau based on linear regression slope, and HR plateau) were taken into account.

## Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using SPSS 28 (IBM). The level of significance was set at  $p \leq 0.05$ .

The participants' characteristics and descriptive statistics (mean  $\pm$  SD or frequency) for CPET values are presented. The achievement of criteria for maximal exercise testing are displayed with the frequency and percentage for each criterion in dependence on sociodemographic characteristics. Chi-squared tests or Fisher's exact tests were conducted to compare differences in the distribution of criteria attainment for gender (male vs. female), age ( $< 40$  years vs. 40–59 years vs.  $\geq 60$  years), BMI (underweight [ $< 18.5$ ] vs. normal weight [18.5–24.5] vs. overweight [25–29.5] vs. obese [ $\geq 30$ ]), MS disease course (relapse-remitting MS vs. secondary progressive MS vs. primary progressive MS vs. unclear disease course), disability status (low [EDSS  $\leq 2.5$ ] vs. moderate [EDSS = 3–5.5] vs.

severe [EDSS  $\geq 6.0$ ]), time since diagnosis ( $< 2$  years vs. 2–4 years vs. 5–9 years vs.  $\geq 10$  years), and immunomodulatory therapy (no vs. yes).

Finally, binary logistic regression models were conducted to examine the effect of participants' characteristics and predict the likelihood of the achievement of ACSM criteria for maximal effort in pwMS. Data met the following assumptions: linearity of the logit [29], multicollinearity (tolerance statistics  $> 0.2$ , and variance inflation factor values  $< 2$ ) [30], and independence of errors [30].

## RESULTS

### Participants' characteristics

Of 465 pwMS who conducted graded CPET during their rehabilitation stay at the Valens Clinic within the defined period,  $n = 380$  pwMS were included in the present analysis. Others were excluded due to measurement errors during the testing procedure that led to invalid results ( $n = 7$ ), implementation of incomparable protocols ( $n = 8$ ), premature termination of the test during the warm-up period ( $n = 3$ ), and missing/incomplete disease-related information ( $n = 67$ ). Table 1 shows the anthropometric and clinical characteristics as well as the results of the performance tests of all participants.

### Proportions of the participants attaining the ACSM criteria

Criteria achievement for maximal effort in the total sample and grouped by sociodemographic characteristics is presented in Table 2 (for criteria defined by ACSM) and in Supplementary Information S1 (for expanded criteria). Significant differences in the distributions of the ACSM criteria are illustrated in Figure 1.

RER  $\geq 1.10$  was attained by 60% of the overall sample. The incidence for this criterion was significantly lower in participants aged 40–59 years (60%) and aged  $\geq 60$  years (43%) than in participants aged  $< 40$  years (71%; Cramer  $V = 0.169$ ,  $p = 0.004$ ). Fisher's exact test revealed significant differences in the distribution of the criteria achievement between the disease courses (Cramer  $V = 0.222$ ,  $p < 0.001$ ). Furthermore, 78% of participants with low disability status met this criterion, but only 62% of participants with moderate and 44% of participants with severe disability status were able to reach an RER  $\geq 1.10$  (Cramer  $V = 0.196$ ,  $p \leq 0.001$ ).

A  $\dot{V}O_2$  plateau determined by a linear regression slope and defined within the last 30-s interval was detected in 24% and 40% of all participants, respectively. The incidence of a  $\dot{V}O_2$  plateau differed significantly among the status scores of the disability levels (Cramer  $V = 0.134$ ,  $p = 0.033$ ; Cramer  $V = 0.174$ ,  $p = 0.003$ ), independently of its definition.

For 26 participants, the detection of an HR plateau or HR<sub>peak</sub> was not possible due to HR measurement errors. Among the remaining participants ( $n = 354$ ), 50% attained an HR plateau. Significant differences in the distribution of criteria achievement were visible

**TABLE 1** Participant characteristics ( $n=380$ ).

Characteristic	Mean $\pm$ SD	$n$ (%)
<i>Anthropometric</i>		
Age, years	48.0 $\pm$ 11.1	
Height, cm	170.7 $\pm$ 8.6	
Weight, kg	70.0 $\pm$ 15.2	
BMI, kg/cm <sup>2</sup>	23.9 $\pm$ 4.5	
<i>Gender</i>		
Male		131 (34.5)
Female		249 (65.5)
<i>Clinical</i>		
EDSS score	4.4 $\pm$ 1.3	
Time since diagnosis, months	132.1 $\pm$ 103.0	
<i>MS disease course</i>		
RRMS		204 (53.7)
SPMS		102 (26.8)
PPMS		67 (17.6)
Unclear		7 (1.8)
<i>Immunomodulatory therapy</i>		
Yes		133 (35)
No		247 (65)
<i>Performance [CPET]</i>		
$\dot{V}O_{2peak}$ , mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	21.0 $\pm$ 6.3	
% age- and sex-based normative $\dot{V}O_{2max}$ <sup>a</sup>	63.2 $\pm$ 17.1	
VE <sub>peak</sub> , L·min <sup>-1</sup>	57.7 $\pm$ 23.3	
RER <sub>peak</sub>	1.1 $\pm$ 0.1	
HR <sub>peak</sub> , beats·min <sup>-1b</sup>	143.1 $\pm$ 23.1	
% age-predicted HR <sub>max</sub> <sup>b</sup>	82.0 $\pm$ 11.9	
PPO, W	98.8 $\pm$ 43.5	
Time to exhaustion, min:s	7:55 $\pm$ 3:47	

Note: Data are presented as mean  $\pm$  SD for continuous variables and as percentages for distributions.

Abbreviations: % age- and sex-based normative  $\dot{V}O_{2max}$ , peak oxygen consumption relative to age- and sex-based normative values; % age-predicted HR<sub>max</sub>, peak heart rate relative to age-predicted maximal heart rate; BMI, body mass index; CPET, cardiopulmonary exercise testing; EDSS, Expanded Disability Status Scale; HR<sub>peak</sub>, peak heart rate; MS, multiple sclerosis;  $n$ , study population; PPMS, primary progressive MS; PPO, peak power output; RER<sub>peak</sub>, peak respiratory exchange ratio; RRMS, relapsing–remitting MS; SPMS, secondary progressive MS; VE<sub>peak</sub>, peak ventilation;  $\dot{V}O_{2peak}$ , peak oxygen consumption.

<sup>a</sup>Normative reference values were extracted from previously published work [31].

<sup>b</sup>Data available for  $n=354$ .

among men (58%) and women (46%; Cramer  $V=0.109$ ,  $p=0.041$ ). Furthermore, the incidence of this plateau was significantly lower in participants with moderate (55%) or severe (25%) disability status than in participants with low disability (71%; Cramer  $V=0.274$ ,  $p \leq 0.001$ ).

Seventeen percent of the participants attained their age-predicted maximal HR - 10 beats·min<sup>-1</sup>. Differences in criteria attainment were observed among the participants grouped by disability level (Cramer  $V=0.154$ ,  $p=0.044$ ) and among the participants grouped by disease duration (Cramer  $V=0.194$ ,  $p=0.004$ ).

Forty-six percent of the overall sample met at least two of three criteria. Differences in the criteria attainment were detected among men (55%) and women (42%; Cramer  $V=0.123$ ,  $p=0.020$ ) as well as among participants with different disability levels (Cramer  $V=0.252$ ,  $p \leq 0.001$ ).

### Binary logistic regression models

To examine the effect of participant characteristics and predict the likelihood of the achievement of ACSM criteria for maximal effort in pwMS, binary logistic regression models were conducted (see Table 3).

The binomial logistic regression models that predicted the attainment of an RER  $\geq 1.10$ , an HR plateau, and two of three criteria during graded CPET in pwMS were statistically significant ( $\chi^2 [9]=41.774$ ,  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 [9]=35.959$ ,  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 [9]=34.286$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Among all variables, participant's disability status was the most consistent in the models. A higher EDSS reduced the likelihood of reaching an RER  $\geq 1.10$  (odds ratio [OR]=0.685), an HR plateau (OR=0.657), and two of three ACSM criteria (OR=0.680). Furthermore, participants with secondary progressive MS were less likely to reach an RER  $\geq 1.10$  compared to participants with relapsing–remitting MS (OR=0.505). Interestingly, a higher BMI slightly increased the likelihood of achieving an HR plateau compared to a lower BMI (OR=1.060). Female participants were less likely to attain two of three ACSM criteria compared to male participants (OR=0.518). Age of participants, time since diagnosis, and the intake of immunomodulatory medication had no significant effect on attainment of any criteria.

The binomial logistic regression model that aimed to predict the attainment of a  $\dot{V}O_2$  plateau defined by linear regression slope failed to achieve significance ( $\chi^2 [9]=12.992$ ,  $p=0.163$ ).

### DISCUSSION

This analysis investigated the proportion of a large sample of pwMS who attain maximal effort based on criteria defined by the ACSM during graded CPET commonly applied in this population. In addition, participants' characteristics were examined as potential predictors for criteria attainment.

The results indicate that only a relatively small number of participants attained the ACSM criteria for maximal cardiorespiratory effort during graded CPET, leading to presumably invalid  $\dot{V}O_{2max}$  results in the remaining participants. Only 60% of the overall sample reached an RER  $\geq 1.10$ . Even fewer participants attained the further criteria. With regard to the definition applied, only 24% or 40% of

**TABLE 2** ACSM criteria attainment by sociodemographic characteristics.

	$\dot{V}O_2$ plateau [slope]		RER > 1.1		HR plateau <sup>a</sup>		2 of 3 ACSM criteria <sup>a</sup>	
	Yes, n (%)	No, n (%)	Yes, n (%)	No, n (%)	Yes, n (%)	No, n (%)	Yes, n (%)	No, n (%)
Overall sample	91 (24)	289 (76)	228 (60)	152 (40)	176 (50)	178 (50)	163 (46)	191 (54)
Gender								
Male	33 (25)	98 (75)	82 (63)	49 (37)	71 (58)	52 (42)	67 (54)	56 (46)
Female	58 (23)	191 (77)	146 (59)	103 (41)	107 (46)	124 (54)	96 (42)	135 (58)
Cramer V (Pearson <i>p</i> )	0.021 ( <i>p</i> =0.680)		0.028 ( <i>p</i> =0.454)		0.109 ( <i>p</i> =0.041)		0.123 ( <i>p</i> =0.020)	
Age group								
<40 years	23 (26)	65 (74)	62 (71)	26 (29)	48 (58)	35 (42)	44 (53)	39 (47)
40–59 years	55 (23)	181 (77)	143 (60)	95 (40)	105 (48)	114 (52)	100 (46)	119 (54)
≥60 years	13 (24)	44 (76)	23 (43)	31 (57)	25 (48)	27 (52)	19 (37)	33 (63)
Cramer V (Pearson <i>p</i> )	0.029 ( <i>p</i> =0.851)		0.169 ( <i>p</i> =0.004)		0.084 ( <i>p</i> =0.291)		0.100 ( <i>p</i> =0.172)	
BMI								
Underweight	2 (8)	22 (92)	12 (50)	12 (50)	5 (25)	15 (75)	5 (25)	15 (75)
Normal weight	60 (26)	170 (74)	143 (62)	87 (38)	104 (49)	109 (51)	101 (47)	112 (53)
Overweight	22 (27)	60 (73)	53 (65)	29 (35)	45 (56)	36 (44)	39 (48)	42 (52)
Obese	7 (16)	37 (84)	20 (45)	24 (55)	24 (60)	16 (40)	18 (45)	22 (55)
Cramer V (Pearson <i>p</i> )	0.123 ( <i>p</i> =0.126)		0.126 ( <i>p</i> =0.108)		0.148 ( <i>p</i> =0.052)		0.105 ( <i>p</i> =0.274)	
MS disease course								
RRMS	46 (23)	158 (77)	141 (69)	63 (31)	100 (53)	88 (47)	95 (51)	93 (49)
SPMS	31 (30)	71 (70)	45 (44)	57 (56)	43 (45)	53 (55)	40 (42)	56 (58)
PPMS	12 (18)	55 (82)	47 (55)	30 (45)	30 (48)	33 (52)	25 (40)	38 (60)
Unclear	2 (29)	5 (71)	5 (71)	2 (29)	5 (71)	2 (29)	3 (43)	4 (57)
Cramer V (Pearson <i>p</i> )	0.102 ( <i>p</i> =0.266) <sup>b</sup>		0.222 ( <i>p</i> <0.001) <sup>b</sup>		0.095 ( <i>p</i> <0.370) <sup>b</sup>		0.097 ( <i>p</i> =0.350) <sup>b</sup>	
Disability per EDSS								
Low, 1.0–2.5	9 (24)	28 (76)	29 (78)	8 (22)	24 (71)	10 (29)	23 (68)	11 (32)
Moderate, 3.0–5.5	72 (27)	193 (73)	165 (62)	100 (38)	135 (55)	110 (45)	122 (50)	123 (50)
Severe, 6.0–7.0	10 (13)	68 (87)	34 (44)	44 (56)	19 (25)	56 (75)	18 (24)	57 (76)
Cramer V (Pearson <i>p</i> )	0.134 ( <i>p</i> =0.033)		0.196 ( <i>p</i> <0.001)		0.274 ( <i>p</i> <0.001)		0.252 ( <i>p</i> <0.001)	
Time since diagnosis								
<2 years	9 (19)	39 (81)	34 (71)	14 (29)	30 (67)	15 (33)	27 (60)	18 (40)
2–4 years	21 (33)	42 (67)	44 (70)	19 (30)	27 (47)	30 (53)	30 (53)	27 (47)
5–10 years	20 (22)	72 (78)	53 (58)	39 (42)	41 (47)	45 (53)	35 (41)	51 (59)
>10 years	41 (23)	136 (77)	97 (55)	80 (45)	80 (48)	86 (52)	71 (43)	95 (57)
Cramer V (Pearson <i>p</i> )	0.103 ( <i>p</i> =0.254)		0.137 ( <i>p</i> =0.069)		0.125 ( <i>p</i> =0.136)		0.133 ( <i>p</i> =0.101)	
Immunomodulation								
Yes	61 (25)	186 (75)	155 (63)	92 (37)	116 (50)	114 (50)	107 (47)	123 (53)
No	30 (23)	103 (77)	73 (55)	60 (45)	62 (50)	62 (50)	56 (45)	68 (55)
Cramer V (Pearson <i>p</i> )	0.024 ( <i>p</i> =0.641)		0.077 ( <i>p</i> =0.135)		0.004 ( <i>p</i> =0.938)		0.013 ( <i>p</i> =0.806)	

Abbreviations: ACSM, American College for Sports Medicine; BMI, body mass index; EDSS, Expanded Disability Status Scale; HR, heart rate; MS, multiple sclerosis; PPMS, primary progressive MS; RER, respiratory exchange ratio; RRMS, relapsing–remitting MS; SPMS, secondary progressive MS;  $\dot{V}O_2$ , oxygen consumption.

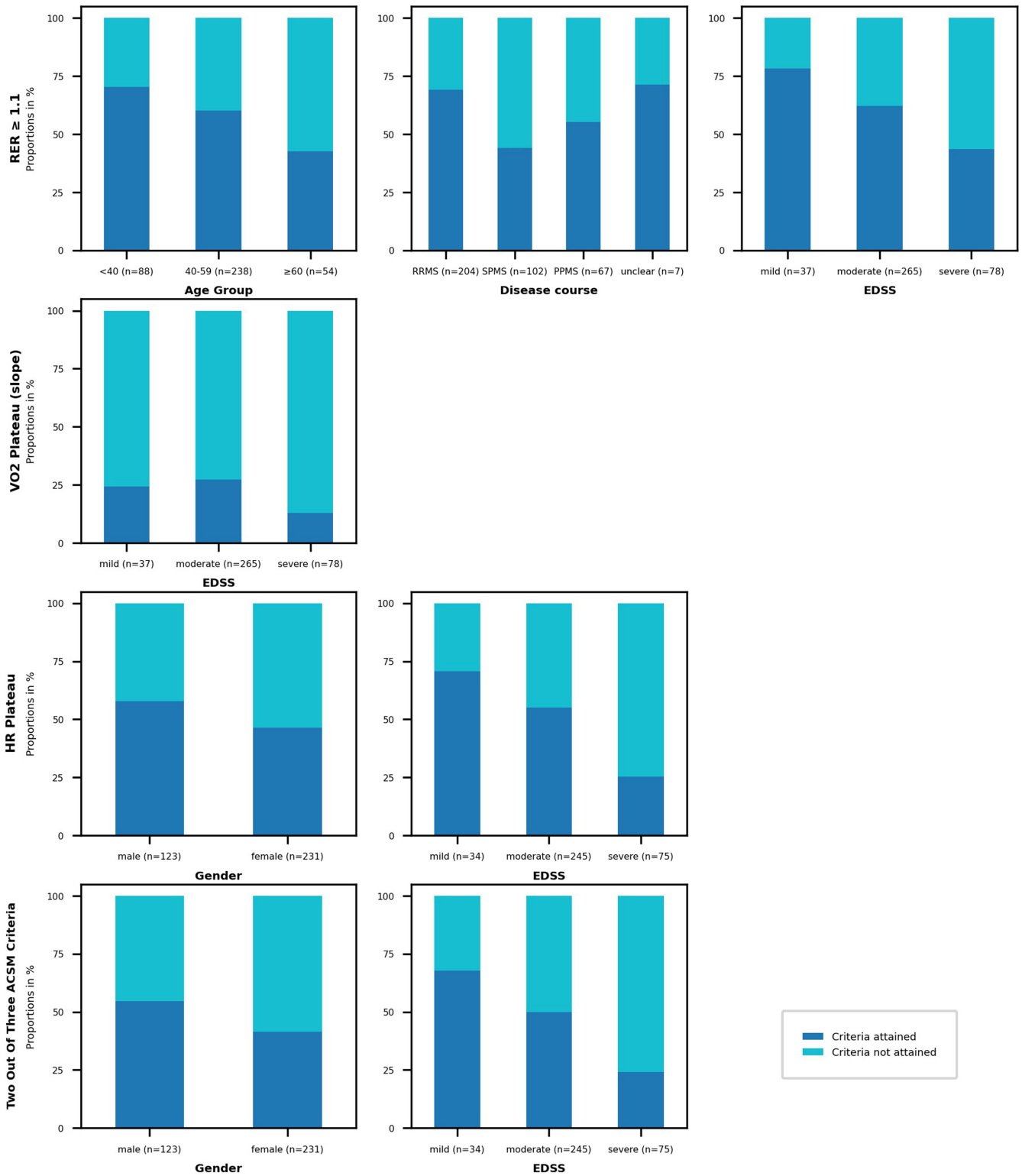
<sup>a</sup>Data available for *n*=354.

<sup>b</sup>Fisher's exact test was used.

the participants attained the  $\dot{V}O_2$  plateau criterion, 50% reached an HR plateau, and 17% reached their age-predicted maximal HR – 10 beats·min<sup>-1</sup>. This is in line with previous analysis in pwMS by Heine

et al. [14], but represents slightly smaller proportions than those published by Langeskov-Christensen et al. [15]. Despite the absence of a clear recommendation on the number of criteria that should be





**FIGURE 1** Significant differences in the distribution of attainment of the American College of Sports Medicine (ACSM) criteria. EDSS, Expanded Disability Status Scale; HR, heart rate; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; RER, respiratory exchange ratio; RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis; VO<sub>2</sub>, oxygen consumption. [Colour figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

met to confirm valid test results [10], they should be interpreted in the context of all accessible results rather than considering them individually [13]. In this sample, 46% of participants achieved at least two of three criteria.

Results of graded CPET are frequently utilized to implement training control. Even though an increasing number of randomized clinical trials report success of exercise interventions in improving cardiorespiratory fitness in pwMS [32–36], heterogenous results

TABLE 3 Association between patient characteristics and attainment of ACSM criteria.

Characteristic	V <sub>O</sub> <sub>2</sub> plateau (linear regression slope)					RER > 1.10						
	B	SE	Wald	p	Odds ratio	95% CI for odds ratio	B	SE	Wald	p	Odds ratio	95% CI for odds ratio
Gender <sup>a</sup>	-0.187	0.268	0.486	0.486	0.830	0.491-1.402	-0.328	0.224	-1.798	0.180	0.721	0.446-1.163
Age	0.011	0.013	0.683	0.409	1.011	0.985-1.037	-0.018	0.012	2.355	0.125	0.982	0.959-1.005
BMI	-0.035	0.030	1.336	0.248	0.965	0.909-1.025	-0.028	0.026	1.189	0.276	0.972	0.925-1.023
EDSS	-0.170	0.107	2.534	0.111	0.844	0.685-1.040	-0.378***	0.097	15.183	<0.001	0.685	0.566-0.829
Time since diagnosis	-0.003	0.001	3.364	0.067	0.997	0.995-1.000	0.001	0.001	0.334	0.563	1.001	0.998-1.003
Disease course (SPMS) <sup>b</sup>	0.624*	0.319	3.837	0.050	1.867	1.000-3.487	-0.682*	0.289	5.557	0.018	0.505	0.287-0.891
Disease course (PPMS) <sup>b</sup>	-0.355	0.417	0.723	0.395	0.701	0.310-1.589	-0.288	0.353	0.668	0.414	0.750	0.375-1.497
Disease course (unclear) <sup>b</sup>	0.254	0.862	0.087	0.769	1.289	0.238-6.979	-0.002	0.866	0.000	0.998	0.988	0.183-5.456
Immunomodulation <sup>c</sup>	0.129	0.279	0.213	0.645	1.137	0.658-1.964	-0.085	0.257	0.109	0.742	0.919	0.555-1.520
Constant	0.138	0.977	0.020	0.888	1.148		4.062***	0.913	19.792	<0.001	58.115	
Cox & Snell R <sup>2</sup>	0.034						0.104					
Nagelkerke R <sup>2</sup>	0.050						0.141					
Hosmer-Lemeshow $\chi^2$ (df=8)	4.067			0.851			5.173			0.739		
$\chi^2$ (df=9)	12.992			0.163			41.774***			<0.001		
HR plateau <sup>d</sup>							Two of three ACSM criteria <sup>d</sup>					
Gender <sup>a</sup>	-0.478	0.245	3.800	0.051	0.620	0.384-1.003	-0.658**	0.246	7.130	0.008	0.518	0.320-0.839
Age	-0.018	0.012	2.315	0.128	0.982	0.959-1.005	-0.010	0.012	0.726	0.394	0.990	0.967-1.013
BMI	0.058*	0.027	4.637	0.031	1.060	1.005-1.117	-0.009	0.026	0.105	0.746	0.991	0.941-1.044
EDSS	-0.421***	0.099	17.910	<0.001	0.657	0.541-0.798	-0.386***	0.099	15.299	<0.001	0.680	0.560-0.825
Time since diagnosis	0.000	0.001	0.023	0.880	1.000	0.997-1.002	-0.002	0.001	1.771	0.183	0.998	0.996-1.001
Disease course (SPMS) <sup>b</sup>	0.139	0.303	0.211	0.646	1.149	0.634-2.083	0.072	0.304	0.056	0.813	1.075	0.592-1.951
Disease course (PPMS) <sup>b</sup>	-0.026	0.361	0.005	0.943	0.975	0.481-1.976	-0.447	0.364	1.510	0.219	0.640	0.314-1.305
Disease course (unclear) <sup>b</sup>	0.891	0.871	1.048	0.306	2.439	0.443-13.439	-0.380	0.803	0.224	0.636	0.684	0.142-3.300
Immunomodulation <sup>c</sup>	-0.292	0.260	1.263	0.261	0.746	0.448-1.243	-0.276	0.262	1.111	0.292	0.759	0.4565-1.267
Constant	1.829*	0.895	4.174	0.041	6.229		3.156***	0.919	11.808	<0.001	23.486	
Cox & Snell R <sup>2</sup>	0.097						0.092					
Nagelkerke R <sup>2</sup>	0.129						0.122					
Hosmer-Lemeshow $\chi^2$ (df=8)	7.321			0.502			5.748			0.675		
$\chi^2$ (df=9)	35.959***			<0.001			34.286***			<0.001		

Abbreviations: ACSM, American College for Sports Medicine; B, unstandardized coefficient; BMI, body mass index; EDSS, Expanded Disability Status Scale; HR, heart rate; MS, multiple sclerosis; PPMS, primary progressive MS; R<sup>2</sup>, coefficient of determination; RER, respiratory exchange ratio; SPMS, secondary progressive MS; V<sub>O</sub><sub>2</sub>, oxygen consumption.

- <sup>a</sup> Male served as the reference.  
<sup>b</sup> Relaps-remitting MS served as the reference.  
<sup>c</sup> No immunomodulatory medication served as the reference.  
<sup>d</sup> Data available for n = 354.  
\* p < 0.050; \*\* p < 0.010; \*\*\* p < 0.001.



exist on group [5] and individual [37] levels. Taking into consideration that the training stimulus was insufficient for some participants, findings must be questioned or at least interpreted with caution. Both under- and overestimations of the training effect in pwMS are likely; underestimations occur due to nonoptimized training [38], and overestimations occur if the preintervention test is submaximal whereas the postintervention test leads to a true  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  value.

In contrast to previous studies that investigated the validity of  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  tests in pwMS, the present study comprised a substantially larger population; therefore, our findings can be considered conclusive. Consequences should follow. First, we call for a conscientious determination of whether  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  was reached according to defined criteria for maximal effort. This represents a major aspect for future optimization, as only 30% of studies that implemented graded CPET in pwMS fulfilled this requirement [39]. As already elucidated by Langeskov-Christensen et al., the term  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  has frequently been used in MS literature and illustrates the highest value of  $\dot{V}O_2$  measured irrespective of the subject's effort [15]. However, it remains uncertain whether presented  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  values actually meet  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  criteria. Second, it is warranted that future studies present data of performed (successful and unsuccessful) CPETs transparently.

In this analysis, only the first CPET performed by a patient within the timeframe of the investigation was included. If a patient performed more than one CPET, all additional ones were not considered due to comparability and to represent standard care. Investigations in young healthy adults on whether a second CPET within a certain time will lead to familiarization and enhances the chance for maximal effort are promising [40].

To provide insight into participant characteristics that limit maximal exercise performance, we extended this analysis with logistic regression models. In line with Heine et al. [14], our results support the assumption that a higher disability status reduces the likelihood of attaining maximal effort. More precisely, every increased level of disability measured by EDSS reduced the odds of attaining valid results by the factor 0.657–0.685. The smaller population and range of disability status in the analysis of Langeskov-Christensen et al. [15] may explain why they were not able to reach a conclusion on this relation. Moreover, this is the first analysis to evaluate other factors that influence the criteria attainment in pwMS. Depending on the criterion considered, the participant's gender, disease course, and BMI have emerged as being associated with the attainment of maximal effort during graded CPET. Specifically, being female and secondary progressive disease course reduced the likelihood of valid  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  results. However, in our sample, men were characterized by a slightly higher BMI compared to women (female mean BMI=23.3 vs. male mean BMI=25.1; unpaired *t*-test  $p \leq 0.001$ ). Thus, gender effects may be biased by these differences. A closer look reveals that both, underweight and severe overweight, may have an inhibitory effect, whereas normal weight and (low) overweight seem to not differ in this context. Interestingly, this phenomenon is not visible concerning the attainment of an HR plateau. In this regard, a higher BMI results in a greater chance of attaining the criteria. Inconsistent results have been obtained for the participant's age as a

potential confounding variable. The proportion of participants aged >60 years who reached an RER  $\geq 1.10$  was significantly smaller compared to participants aged <40 or 40–59 years. However, this effect did not become significant in the corresponding regression model.

The results suggest that more specific  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  criteria need to be identified and/or protocol adjustments are needed for respective groups of pwMS. Whether an adjustment of the criteria or the protocol is required is contextual and may depend, inter alia, on whether the results are to be used for training control or for comparison with reference values (e.g., to predict mortality risk). This analysis can be a chance to advance the development of individualized and optimized CPET protocols for pwMS. We see strong demand for further research that comprises nonexercise  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  prediction models and machine learning approaches in pwMS. An accurate prediction of the  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  can help to clearly define an appropriate ramp test protocol to elicit physical exertion within the recommended test duration of 8–12 min [23]. To the best of our knowledge, no such work exists in pwMS, but it has been published for healthy men and women [41]. Alternatively, submaximal tests may be utilized [42, 43]. To confirm our findings and to further specify so-called risk groups, more large-scaled analyses are required.

This analysis has limitations that need to be taken into account when interpreting the results. First, the cross-sectional nature of this study and its retrospective methodological approach limit the explanatory power. Second, criteria defined by the ACSM were used to determine whether valid  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  results have been obtained. However, as already discussed by Langeskov-Christensen et al. [15], the guidelines include a rather vague formulation for the definition of a plateau in  $\dot{V}O_2$  and HR. A variety of approaches to evaluate these criteria exist [44–46]. As implemented in this work, an evaluation based on an individual slope is recommended [13]. Concerning the HR, only a small number of studies define a plateau [25, 26], whereas others evaluate this criterion based on the age-predicted HR [14, 15]. In this analysis, we include both approaches. Furthermore, there is a lack of consistency in the number of criteria that should be met. This debate concerns not only pwMS but also the healthy population. The implementation of a verification phase has been discussed and might represent a more suitable procedure to verify  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  values in healthy [47] and clinical [48] populations. To date, no study has applied the verification phase in pwMS. Finally, this analysis only considers three of five criteria defined by the ACSM and does not consider participant's lactate concentration and perceived exertion.

## CONCLUSIONS

The findings suggest that a relevant proportion of pwMS do not attain generic criteria for maximal effort during a commonly applied graded CPET, leading to invalid  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  results. Protocol or criteria adjustments may be needed for respective groups, but prove to be still challenging. With specific consideration of identified predictors, further research comprising nonexercise  $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$  prediction models

in pwMS are warranted. Alternatively, submaximal tests may be applied. Finally, to confirm our results, the implementation of a verification phase is recommended.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Philipp Zimmer, Jens Bansi, and Marit L. Schlagheck developed the research question and conceptualized the study. Jens Bansi and Roman Gonzenbach were involved in data acquisition. Marit L. Schlagheck extracted all data. Marit L. Schlagheck, Charlotte Wenzel, Marina Kuzdas-Sallaberger, and David Kiesl were involved in the data processing. Marit L. Schlagheck conducted statistical analyses, drafted the manuscript, and created tables and the figure. Philipp Zimmer provided supervision. All authors critically reviewed the manuscript and provided final approval.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors want to thank Rika Smolareck, Julia Stang, and Dominik Kuzdas for their support in the data preparation. Additionally, we want to thank all participants in this study.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data generated or analysed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

## ETHICAL APPROVAL

Ethical approval was obtained by the Swiss Ethics Committees Kanton St. Gallen and Ostschweiz within the framework of the prospective studies on which this dataset is based (see Materials and Methods section).

## ORCID

Marit L. Schlagheck  <https://orcid.org/0000-0002-8913-6080>

## REFERENCES

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a028936. doi:10.1101/cshperspect.a028936
- Kister I, Bacon TE, Chamot E, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care Fall*. 2013;15(3):146-158. doi:10.7224/1537-2073.2012-053
- Sandroff BM, Dlugonski D, Weikert M, Suh Y, Balantrapu S, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(4):256-262. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01634.x
- Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(6):905-923. doi:10.1007/s40279-015-0307-x
- Negaraesh R, Motl RW, Mokhtarzade M, et al. Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:91-100. doi:10.1016/j.msard.2018.06.008
- Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1465-1473. doi:10.1249/MSS.0b013e31820ca81c
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681
- Sandroff BM, Sosnoff JJ, Motl RW. Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;328(1-2):70-76. doi:10.1016/j.jns.2013.02.021
- ACSM. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 11th ed. Wolters Kluwer; 2021.
- Borg GAV. Psychophysical base of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381.
- Duncan GE, Howley ET, Johnson BN. Applicability of VO<sub>2</sub>max criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(2):273-278. doi:10.1097/00005768-199702000-00017
- Midgley AW, McNaughton LR, Polman R, Marchant D. Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. *Sports Med*. 2007;37(12):1019-1028. doi:10.2165/00007256-200737120-00002
- Heine M, Hoogvorst EL, Hacking HG, Verschuren O, Kwakkel G. Validity of maximal exercise testing in people with multiple sclerosis and low to moderate levels of disability. *Phys Ther*. 2014;94(8):1168-1175. doi:10.2522/ptj.20130418
- Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K, Moller AB, Dalgas U. Validity and reliability of VO<sub>2</sub>-max measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;342(1-2):79-87. doi:10.1016/j.jns.2014.04.028
- Bansi J, Bloch W, Gamper U, Kesselring J. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2013;19(5):613-621. doi:10.1177/1352458512458605
- Joisten N, Rademacher A, Bloch W, et al. Influence of different rehabilitative aerobic exercise programs on (anti-) inflammatory immune signalling, cognitive and functional capacity in persons with MS – study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2019;19(1):37. doi:10.1186/s12883-019-1267-9
- Patt N, Kool J, Hersche R, et al. High-intensity interval training and energy management education, compared with moderate continuous training and progressive muscle relaxation, for improving health-related quality of life in persons with multiple sclerosis: study protocol of a randomized controlled superiority trial with six months' follow-up. *BMC Neurol*. 2021;21(1):65. doi:10.1186/s12883-021-02084-0
- Zimmer P, Bloch W, Schenk A, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2018;24(12):1635-1644. doi:10.1177/1352458517728342
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-156. doi:10.1016/s0735-1097(00)01054-8
- Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(5):1558-1564. doi:10.1152/jappl.1983.55.5.1558

24. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
25. Ducharme J, Gibson A, McKenna Z, Houck J, Hallam L, Mermier C. Does heart rate response confirm the attainment of maximal oxygen uptake in adults 45 years and older? *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(2):445-452. doi:10.1007/s00421-020-04522-2
26. Keiller D, Gordon D. Confirming maximal oxygen uptake: is heart rate the answer? *Int J Sports Med*. 2018;39(3):198-203. doi:10.1055/s-0043-121148
27. Astorino TA. Alterations in  $\dot{V}O_{max}$  and the  $\dot{V}O$  plateau with manipulation of sampling interval. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2009;29(1):60-67. doi:10.1111/j.1475-097X.2008.00835.x
28. Gordon D, Hopkins S, King C, Keiller D, Barnes RJ. Incidence of the plateau at  $\dot{V}O_{2max}$  is dependent on the anaerobic capacity. *Int J Sports Med*. 2011;32(1):1-6. doi:10.1055/s-0030-1267192
29. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant R. *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons Inc; 2013.
30. Bowerman BL, O'Connell RT. *Linear statistical models: an applied approach*. Brooks/Cole; 1990.
31. Eriksen L, Gronbaek M, Helge JW, Tolstrup JS. Cardiorespiratory fitness in 16 025 adults aged 18-91 years and associations with physical activity and sitting time. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(12):1435-1443. doi:10.1111/sms.12608
32. Briken S, Gold SM, Patra S, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*. 2014;20(3):382-390. doi:10.1177/1352458513507358
33. Feys P, Moumdjian L, Van Halewyck F, et al. Effects of an individual 12-week community-located "start-to-run" program on physical capacity, walking, fatigue, cognitive function, brain volumes, and structures in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(1):92-103. doi:10.1177/1352458517740211
34. Mokhtarzade M, Ranjbar R, Majdinasab N, Patel D, Molanouri Shamsi M. Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNFalpha, and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine*. 2017;57(2):262-271. doi:10.1007/s12020-017-1337-y
35. Negaresh R, Motl R, Mokhtarzade M, et al. Effect of short-term interval exercise training on fatigue, depression, and fitness in Normal weight vs. overweight person with multiple sclerosis. *Exp Dermatol*. 2019;15(2):134-141. doi:10.1016/j.explore.2018.07.007
36. Sandroff BM, Balto JM, Klaren RE, Sommer SK, DeLuca J, Motl RW. Systematically developed pilot randomized controlled trial of exercise and cognition in persons with multiple sclerosis. *Neurocase*. 2016;22(5):443-450. doi:10.1080/13554794.2016.1237658
37. Schlagheck ML, Wucherer A, Rademacher A, et al.  $\dot{V}O_{2peak}$  response heterogeneity in persons with multiple sclerosis: to HIIT or not to HIIT? *Int J Sports Med*. 2021;42(14):1319-1328. doi:10.1055/a-1481-8639
38. Schlagheck ML, Joisten N, Walzik D, et al. Systematic review of exercise studies in persons with multiple sclerosis: exploring the quality of interventions according to the principles of exercise training. *Neurol Ther*. 2021;10(2):585-607. doi:10.1007/s40120-021-00274-z
39. van den Akker LE, Heine M, van der Veldt N, Dekker J, de Groot V, Beckerman H. Feasibility and safety of cardiopulmonary exercise testing in multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(11):2055-2066. doi:10.1016/j.apmr.2015.04.021
40. Edgett BA, Bonafiglia JT, Raleigh JP, et al. Reproducibility of peak oxygen consumption and the impact of test variability on classification of individual training responses in young recreationally active adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):630-638. doi:10.1111/cpf.12459
41. Cunha FA, Midgley A, Montenegro R, Vasconcellos F, Farinatti P. Utility of a non-exercise  $\dot{V}O_{2max}$  prediction model for designing ramp test protocols. *Int J Sports Med*. 2015;36(10):796-802. doi:10.1055/s-0034-1395590
42. Kuspinar A, Andersen RE, Teng SY, Asano M, Mayo NE. Predicting exercise capacity through submaximal fitness tests in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(9):1410-1417. doi:10.1016/j.apmr.2010.06.005
43. Valet M, Lejeune T, Hakizimana JC, Stoquart G. Quality of the tools used to assess aerobic capacity in people with multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(5):759-774. doi:10.23736/S1973-9087.17.04218-6
44. Day JR, Rossiter HB, Coats EM, Skasick A, Whipp BJ. The maximally attainable  $\dot{V}O_{2}$  during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(5):1901-1907. doi:10.1152/jappphysiol.00024.2003
45. Howley ET, Bassett DR Jr, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(9):1292-1301.
46. Niemeyer M, Knaier R, Beneke R. The oxygen uptake plateau-a critical review of the frequently misunderstood phenomenon. *Sports Med*. 2021;51(9):1815-1834. doi:10.1007/s40279-021-01471-4
47. Costa VAB, Midgley AW, Carroll S, et al. Is a verification phase useful for confirming maximal oxygen uptake in apparently healthy adults? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247057. doi:10.1371/journal.pone.0247057
48. Schneider J, Schluter K, Wiskemann J, Rosenberger F. Do we underestimate maximal oxygen uptake in cancer survivors? Findings from a supramaximal verification test. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(5):486-492. doi:10.1139/apnm-2019-0560

**SUPPORTING INFORMATION**

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Schlagheck ML, Bansal J, Wenzel C, et al. Complexity and pitfalls in maximal exercise testing for persons with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2023;30:2726-2735. doi:10.1111/ene.15875

# VO<sub>2peak</sub> Response Heterogeneity in Persons with Multiple Sclerosis: To HIIT or Not to HIIT?

## Authors

Marit Lea Schlagheck<sup>1\*</sup>, Anika Wucherer<sup>2\*</sup>, Annette Rademacher<sup>2</sup>, Niklas Joisten<sup>1</sup>, Sebastian Proschinger<sup>2</sup>, David Walzik<sup>1</sup> , Wilhelm Bloch<sup>2</sup>, Jan Kool<sup>3</sup>, Roman Gonzenbach<sup>3</sup>, Jens Banski<sup>3</sup> , Philipp Zimmer<sup>1</sup>

## Affiliations

- 1 Division of Performance and Health (Sports Medicine), Department of Sport and Sport Science, TU Dortmund University, Dortmund, Germany
- 2 Department for Molecular and Cellular Sports Medicine, Institute for Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany
- 3 Department of Neurology, Clinics of Valens, Rehabilitation Centre Valens, Valens, Switzerland

## Key words

cardiorespiratory fitness, exercise, high intensity interval training, moderate continuous training, multiple sclerosis, response heterogeneity

accepted 07.04.2021

published online 01.07.2021

## Bibliography

Int J Sports Med 2021; 42: 1319–1328

DOI 10.1055/a-1481-8639

ISSN 0172-4622

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

## Correspondence

Philipp Zimmer

Division of Performance and Health (Sports Medicine), Department of Sport and Sport Science, TU Dortmund University


Otto-Hahn-Straße 3

44227 Dortmund

Germany

Tel.: 0049 (0) 231 755 7436, Fax: 0049 (0) 231 755 4105,

philipp.zimmer@tu-dortmund.de

 Supplementary Material is available under <https://doi.org/10.1055/a-1481-8639>.

## ABSTRACT

Exercise is described to provoke enhancements of cardiorespiratory fitness in persons with Multiple Sclerosis (pwMS). However, a high inter-individual variability in training responses has been observed. This analysis investigates response heterogeneity in cardiorespiratory fitness following high intensity interval (HIIT) and moderate continuous training (MCT) and analyzes potential predictors of cardiorespiratory training effects in pwMS. 131 pwMS performed HIIT or MCT 3–5x/ week on a cycle ergometer for three weeks. Individual responses were classified. Finally, a multiple linear regression was conducted to examine potential associations between changes of absolute peak oxygen consumption (absolute  $\Delta\dot{V}O_{2peak/kg}$ ), training modality and participant's characteristics. Results show a time and interaction effect for  $\Delta\dot{V}O_{2peak/kg}$ . Absolute changes of cardiorespiratory responses were larger and the non-response proportions smaller in HIIT vs. MCT. The model accounting for 8.6% of the variance of  $\Delta\dot{V}O_{2peak/kg}$  suggests that HIIT, younger age and lower baseline fitness predict a higher absolute  $\Delta\dot{V}O_{2peak/kg}$  following an exercise intervention. Thus, this work implements a novel approach that investigates potential determinants of cardiorespiratory response heterogeneity within a clinical setting and analyzes a remarkable bigger sample. Further predictors need to be identified to increase the knowledge about response heterogeneity, thereby supporting the development of individualized training recommendations for pwMS.

\* shared first authorship.



## ABBREVIATIONS

$\Delta\dot{V}O_{2\text{peak}}/\text{kg}$	change in body weight adjusted peak oxygen consumption
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
CPET	cardiopulmonary exercise test
CV	coefficient of variation
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions
HIIT	high intensity interval training
$HR_{\text{max}}$	maximum heart rate
MCT	moderate continuous training
MS	Multiple Sclerosis
pwMS	persons with Multiple Sclerosis
RCT	randomized controlled trial
RRMS	relapsing-remitting Multiple Sclerosis
SD	standard deviation
SPMS	secondary progressive Multiple Sclerosis
$TE_{\text{M}}$	typical error of measurement
$TE_{\Delta}$	technical error of measurement in change scores
$\dot{V}O_{2\text{peak}}$	peak oxygen consumption
$\dot{V}O_{2\text{peak}}/\text{kg}$	body weight adjusted peak oxygen consumption

## Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic neuroinflammatory disease that is accompanied by a broad range of neurological symptoms including cognitive and physical dysfunctions. Along with the reduced levels of physical activity [1], persons with MS (pwMS) are also likely to have lower levels of cardiorespiratory fitness compared to healthy humans [2]. Accordingly, neurological disability, expressed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [3], is related to a lower cardiorespiratory fitness [2]. Correlating to elements on all levels of the International Classification of Functioning, Disability and Health model [4], *cardiorespiratory fitness* is an important factor for the well-being and independency of pwMS [2]. In addition, various other benefits of improved cardiorespiratory fitness in pwMS are described. Participants with higher levels of cardiorespiratory fitness demonstrated enhanced neuroplasticity-associated corticospinal excitability after acute exercise [5]. Additionally, cardiorespiratory fitness is related to cognitive processing speed [6], highlighting its crucial role.

Cardiorespiratory fitness is measured as peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ) using a whole-body graded exercise test. Numerous studies have shown that regular exercise training improves  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  among pwMS [7–9] and improvements are reported to be seemingly large and described in a clinical meaningful manner [2, 10]. Meta-analyses reported a mean increase in  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  of 17.7% following aerobic training [10], resulting in an effect of moderate magnitude (Cohen's  $d=0.63$  [2]; Cohen's  $d=0.47$  [10]). Therefore, aerobic exercise training is considered as a promising non-pharmacological supportive therapy [11]. More precisely, moderate continuous aerobic training (MCT) as well as high-intensity interval

training (HIIT) protocols show significant effects at group level, whereas those following HIIT appear greater [8].

However, when analyzing data on individual level, a high inter-individual variability in training response has been observed [6, 12]. While most literature focuses on the overall (positive) effects of exercise, little is known about the specific number of pwMS who experience no or even negative effects (e.g., decrease in  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ) while conducting standardized training programs. Yet examination of response heterogeneity – precisely considering the inter-individual variability in disease course – is crucial for the development of rehabilitation programs tailored to the individual patient.

Referring to a classification of participants as “Responder”, “Non-Responder” or “Adverse Responder”, varying methodological approaches exist, as there is no consensus on their definitions yet. A classical way introduced by Bouchard et al. is to define the term “response” by any change greater than zero and “non-response” by any change of zero or less [13]. Recently the term “adverse response” has been utilized to describe observed negative effects [14]. Despite this, novel studies differentiate between (clinically) meaningful and random changes caused by intra-individual variability and technical error of measurement implementing alternative threshold values [15–17]. Lately, Montero & Lundby demonstrated in healthy individuals that the positive response portions can be increased by modifying stimuli [18]. Individuals – previously identified as “Non-Responders” to an exercise program – underwent a second training period with a higher dose of endurance exercise and subsequently showed remarkable changes in maximal peak power output. Thus, individuals who show no changes in cardiorespiratory fitness following one specific training program are not necessary “Non-Responders” to other training modalities.

Whether the rate of non-response for HIIT differs from that of MCT in pwMS remains unclear: suggestions have been made that HIIT-tolerance in pwMS may be smaller due to a number of adverse events (e.g., leg pain during cycling, tachycardia) compared to MCT [19]. Besides age and gender that both correlate with cardiorespiratory fitness in pwMS [2] other MS-related factors (such as MS phenotype, baseline fatigue, neurological disability) and participants' baseline fitness may be determinants of the training response. A review by Langeskov-Christensen et al. revealed that higher levels of both neurological disability (EDSS) and baseline fatigue were associated with lower cardiorespiratory fitness [2], Schmidt et al. indicated that the degree of baseline fatigue severity influenced the response behavior of cardiorespiratory fitness in pwMS following a long-termed aerobic training program [9]. The results of a subgroup analysis demonstrated that cardiorespiratory fitness in fatigued participants (Fatigue Severity Scale [20]  $\geq 4$ ) improved over the entire 12 months training period, whereas in those without fatigue (Fatigue Severity Scale  $<4$ ) values did not improve any further beyond 6 months of training. Additionally, lower baseline performance has been identified to correlate with greater relative changes of physical fitness expressed as peak power output in pwMS [6] and  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  in a healthy population [21]. Interestingly, there were no significant correlations between baseline performance and the absolute changes in those outcomes [6, 21]. Concerning the role of MS phenotypes Bansi et al. revealed differences between persons with secondary progressive phenotypes (SPMS) and those with relapsing remitting phenotypes (RRMS) in training responses

of Tryptophan metabolism [22], that is suspected to be associated with disease pathogenesis and progression [23]. Moreover, a correlation of disease progression and decrease in cardiorespiratory fitness is depicted elsewhere [2], showing that MS-phenotypes are potential determining factors of the response behavior in pwMS towards exercise.

A recent published review concluded that response heterogeneity following exercise intervention still remains understudied among pwMS. Since many studies that present individual data were characterized by small samples, the value of information is limited [24].

In order to give more detailed, individualized training and rehabilitation recommendations for pwMS, it remains crucial to identify predictors influencing training response in larger cohorts [6, 24]. Therefore, this secondary analysis of two RCTs in 131 pwMS examines participants' characteristics (gender, age, MS phenotype, neurological disability, baseline fatigue and baseline fitness) and the training modality as potential influencing factors on the training response following HIIT vs. MCT. Based on presented theoretical background we hypothesize that HIIT induces greater improvements in cardiorespiratory fitness on group and individual level than MCT.

## Materials and Methods

### Data acquisition and participants

Data from two comparable randomized controlled trials (RCTs) including  $n_1 = 57$  [8] and  $n_2 = 74$  [25] pwMS were pooled to i) investigate the time by group effect of HIIT vs. MCT on cardiorespiratory fitness in pwMS, ii) describe response heterogeneity among the participants and iii) analyze potential predictors of the training effect. Both studies were approved by the regional ethics committee "Ostschweiz" (EKOS) (RCT<sub>1</sub>: EKOS 15/090 and RCT<sub>2</sub>: EKOS 18/96) and carried out in accordance with the ethical standards in sport and exercise science research [26], the Declaration of Helsinki and the Declaration of Tokyo. Both RCTs were conducted in Valens Rehabilitation Clinic, Switzerland. The accompanying rehabilitation program (i.e. ergotherapy, physiotherapy and medical training therapy) was standardized and did not differ between both RCTs. Inclusion criteria for the study participation were a definite MS diagnosis (according to the revised McDonald criteria [27]) with RRMS and SPMS phenotypes. Participants were excluded if they experienced acute relapses during the intervention period or concomitant infections, pulmonary, cardiovascular or any other neurodegenerative diseases than MS were apparent. Hence, a data set of  $N = 131$  pwMS (mean age of  $49.9 \pm 10.7$  years, EDSS 1.0 – 6.5) was obtained. Prior to study participation, all participants signed written informed consent. More information on participant recruitment is given elsewhere [8, 25].

### Interventions

Within both studies, participants completed baseline testing and were randomly allocated to either a HIIT or MCT for a period of three weeks within the framework of their inpatient stay. The intervention's time span is in line with similar, earlier examinations of cardiorespiratory fitness in pwMS [28–30].

While pwMS randomized to the HIIT group exercised on average three times per week, pwMS allocated to the MCT group attended exercise sessions 3–5 times per week. All exercise sessions were supervised by exercise- and physiotherapists. A warm-up and a cool-down period of 2–3 minutes each was included in both training protocols. HIIT consisted of  $5 \times 3$  minutes (RCT<sub>1</sub>) or  $5 \times 1.5$  minutes (RCT<sub>2</sub>) intervals of intermittent cycling at 85–90% (RCT<sub>1</sub>) or 95–100% (RCT<sub>2</sub>) of the individual maximum heart rate ( $HR_{max}$ ). Previously, individual  $HR_{max}$  was measured at baseline using a graded cardiopulmonary exercise test (CPET). During the intervals, intensity was reduced by active breaks to achieve a heart rate of 50–60% of  $HR_{max}$  for 1.5–2 minutes. Participants within MCT cycled continuously at 65–70% of  $HR_{max}$ . A training session lasted 30 minutes including warm-up and cool-down period at lower intensity. MCT represents the standard therapy program at Valens Rehabilitation Clinic, Switzerland. A detailed description of each study design and its treatment is depicted elsewhere [8, 25].

### Outcomes

Within both studies, participants performed a graded CPET until a participants' symptom reached maximum on a cycle ergometer to assess cardiorespiratory fitness expressed as  $\dot{V}O_{2peak}$  at the onset of the study ( $t_0$ ) as well as at the end of the 3-week intervention period ( $t_1$ ).  $\dot{V}O_{2peak}$  was measured in both RCTs according to the exercise protocol reported by Bansi et al. [28]. The definition of  $\dot{V}O_{2peak}$  consisted in the highest  $\dot{V}O_2$  value attained by direct and continuous measurements (breath-by-breath).

Cycle ergometers used in both RCTs were Ergoline 800 (Germany).  $\dot{V}O_{2peak}$  were conducted by ergospirometry (Jaeger, CPX, Germany).  $\dot{V}O_{2peak}$  is bodyweight adjusted and referred to as  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ , subsequently. Absolute changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  were calculated as  $t_1$  minus  $t_0$ . Relative changes were calculated as  $((\text{absolute change in } \dot{V}O_{2peak/kg} / \text{baseline } \dot{V}O_{2peak/kg}) \times 100)$ . In the following, both concepts are referred to as absolute and relative  $\Delta \dot{V}O_{2peak/kg}$ .

Predictor variables were anthropometric characteristics (i.e. gender, age), MS specific characteristics (i.e. MS phenotype, neurological disability, levels of baseline fatigue), baseline fitness (i.e.  $\dot{V}O_{2peak}$  at  $t_0$ ) and the training modality applied (i.e. MCT vs. HIIT). Participants were classified regarding their neurological disability by EDSS scores [3]. Fatigue was evaluated using the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC), a reliable scale to assess MS associated cognitive and motor fatigue [31]. A total of 20 sensitive and specific items are included in FSMC: 10 items for cognitive as well as 10 items for motor fatigue assessment. The scale's cut-off values provide quantification of fatigue in pwMS being mildly, moderately or severely fatigued.

### Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using SPSS 26 (IBM, Armonk, NY, USA) with a level of significance at  $p < .05$ . Before pooling RCT<sub>1</sub> and RCT<sub>2</sub>, t-tests for independent samples were executed for the endpoints absolute  $\Delta \dot{V}O_{2peak/kg}$ , EDSS, age and baseline performance (PPO,  $HR_{max}$ , and baseline  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ ) for MCT and HIIT, respectively, in order to confirm that no differences between both RCTs exist. Thereafter, data of equal training modalities (MCT and HIIT, respectively) were pooled. To observe time and interaction (time  $\times$  group) effects of MCT and HIIT, a baseline adjusted analysis

of covariance (ANCOVA) for within and between group differences was executed. Greenhouse Geisser correction was applied for interpretation in case of violation of Mauchly's test of sphericity. Due to the robustness of the ANCOVA in large samples [32], a testing for normal distribution has been waived. In the event of significant results, post hoc Bonferroni corrected pairwise comparisons were conducted.

Regarding potential response heterogeneity, individual absolute and relative changes in  $\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$  are depicted using bar graphs for MCT and HIIT, respectively. In order to provide more transparency, the origin of the individual data points ( $RCT_1$  vs.  $RCT_2$ ) is presented.

Since several approaches for categorization of individual response behavior exist and there is no consensus on this topic yet, three selective approaches were taken into account in this work [15]: Typical error of change ( $TE_{\Delta}$ ), smallest worthwhile change that is clinically relevant and a specific defined threshold for pwMS.

Hecksteden et al. refer to the typical error of measurement ( $TE_M$ ) that represents the typical difference between two repeated measurements in the absence of change in the true score and involves technical error of measurement and biological day-to-day variability [15]. It therefore refers to the repeatability of an outcome and is specified as a within-subject standard deviation [15]. While  $TE_M$  refers to single measurements,  $TE_{\Delta}$  reflects a random variation in pre- and post-intervention scores. Used as an estimate for responsiveness  $TE_{\Delta}$  is expressed as  $TE_{\Delta} = \sqrt{2} \times TE_M$ . According to Hecksteden et al., it is legitimate to draw external data from a reliability trial to calculate the  $TE_{\Delta}$  in a study design without control group. Therefore,  $TE_{\Delta}$  was calculated by multiplying the mean baseline  $\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$  ( $19.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) by a previously published coefficient of variation (CV) of 5.6% [33], as this value represents the  $TE_M$  as a percentage of the mean. The use of a CV of 5.6% has been suggested and applied by others [15, 16, 34, 35]. In conclusion,  $TE_{\Delta}$  as a cut off value for response was calculated by  $5.6\% \times \sqrt{2} \times 19.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

In contrast to the rather statistical approach, it is also common to distinguish in a more practical manner between individuals who benefit from a rehabilitation program and those who do not based on clinically relevant changes. Regarding absolute  $\Delta\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$ , Hopkins et al. determined one fifth of the between-subject standard deviation (SD) at baseline as a threshold for the smallest worthwhile difference and clinically relevant [36]. Accordingly, in this work the response cut-off value is calculated  $0.2 \times SD_{t_0}$  (SD of  $\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$  at  $t_0$ ).

Concerning response behavior in pwMS, Langeskov-Christensen and colleagues stated that day-to-day variation implies a change of more than 10% in the difference between pre- and post-intervention scores [17]. A difference of more than 10% can be interpreted as the smallest reliable change with 95% certainty and indicates meaningful response in pwMS, accordingly.

Values of  $\Delta\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$  that exceeded the calculated positive thresholds were categorized as response values whereas  $\Delta\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$  values falling below the negative thresholds were assigned to the group of adverse response values, respectively for all approaches. Consequently values in between are classified as non-response. Chi-square ( $\chi^2$ ) difference tests were performed to determine whether differences in distribution (Responder/Non-Responder/

Adverse Responder) were associated with participation in either HIIT or MCT. We conducted analyses of variance (ANOVAs) for within and between group comparisons. Differences in change in  $HR_{\text{max}}$  from  $t_0$  to  $t_1$  ( $\Delta HR_{\text{max}}$ ) between the determined response groups (i.e., Adverse Responder, Non-Responder, Responder) based on the three presented thresholds  $TE_{\Delta}$ , smallest reliable change and clinically relevant change were assessed.

Finally, a multiple linear regression model was calculated to examine potential associations between absolute  $\Delta\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$  and the training modality (HIIT vs. MCT) as well as participants' characteristics (i.e. gender, age, MS phenotype, neurological disability, baseline fatigue and baseline fitness). Independent variables were included based on theoretical considerations. Additionally, the origin of the data point ( $RCT_1$  vs.  $RCT_2$ ) has been included as independent variable to verify results of the preliminary t-test and to confirm its lack of contribution. The enter method was applied. Prior to analyzing results, the following assumptions of a multiple linear regression have been checked: lack of multicollinearity (i.e. no correlations between the independent variables greater than 0.7 and tolerance and variance inflation values  $< 0.1$  or  $> 10$ ), independency of residuals and homoscedastic. Due to the robustness of the multiple linear regression against the assumption of normal distribution in large samples [37], further pre-testing was dispensed.

## Results

### Adherence

During the intervention period of  $RCT_1$ , participants reached a completion rate of 95%: Out of 60 initially included participants, 57 completed the study. These 57 participants completed 100% of the intended exercise amount (i.e., 9 and 15 sessions) and reached the intensity target ( $\geq 85\% HR_{\text{max}}$  and  $\geq 65\% HR_{\text{max}}$ ), for HIIT and MCT, respectively.

In  $RCT_2$ , the completion rate accounts for 98.7%. Participants completed in average 76% of the intended exercise amount. More precisely, participants who were assigned to HIIT completed 79.2% of the previously intended frequency (i.e. on average  $7.1 \pm 2.2$  sessions), at  $98.5 \pm 2.7\% HR_{\text{max}}$  (i.e. the previously intended intensity) on the cycle ergometer. In MCT participants completed 70% of the previously intended frequency (that is  $6.3 \pm 1.5$  sessions), at  $77.1 \pm 9.2\% HR_{\text{max}}$  (i.e. slightly more than the previously intended intensity) for training on the cycle ergometer.

### Pooling of both data sets

T-tests for independent samples revealed no difference when comparing absolute  $\Delta\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$  of both data sets ( $RCT_1$  vs.  $RCT_2$ ) for HIIT ( $t(63) = 0.690$ ,  $p = 0.493$ ) and MCT ( $t(64) = -0.323$ ,  $p = 0.748$ ), respectively. In addition to the main outcome,  $RCT_1$  and  $RCT_2$  were also compared regarding EDSS, age and baseline performance (PPO,  $HR_{\text{max}}$ , and baseline  $\dot{V}O_{2\text{peak/kg}}$ ). These as well showed no significant differences ( $p > 0.05$ ). Subsequently, combining both data sets was feasible.

### Baseline characteristics

Anthropometric characteristics and results of the performance tests of all participants ( $n = 131$ ) are reported in ► **Table 1**. 94.6%

► **Table 1** Pooled (RCT<sub>1</sub> + RCT<sub>2</sub>) baseline characteristics of study participants.

	MCT (n = 66)	HIIT (n = 65)	Overall (n = 131)
<b>Anthropometric characteristics</b>			
Sex	F: 39 (59.1%) M: 27 (40.9%)	F: 47 (72.3%) M: 18 (27.7%)	F: 86 (65.6%) M: 45 (34.4%)
Age (years)	48.9 ± 11	51 ± 10.5	49.9 ± 10.7
Height (cm)	170.3 ± 8.4	170.7 ± 7.9	170.5 ± 8.1
Weight (kg)	71.4 ± 16.9	70.2 ± 12.9	70.8 ± 14.9
MS phenotype (RRMS/SPMS)	39/27	39/26	78/53
EDSS score	4.5 ± 1	4.4 ± 1.2	4.5 ± 1.1
FSMC score	64.5 ± 13.8	67.5 ± 15.3	66 ± 14.6
<b>Performance characteristics</b>			
$\dot{V}O_{2peak/kg}$ (mL · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> )	19.1 ± 5.6	19.5 ± 5.7	19.2 ± 5.6
Peak power output (W/kg)	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5
HR <sub>rest</sub>	86.1 ± 11.9	82.4 ± 13.1	84.3 ± 12.6
HR <sub>max</sub>	137.4 ± 23.1	140.1 ± 23.9	138.7 ± 23.5
Data is presented as mean ± standard deviation; MCT moderate continuous training; HIIT high intensity interval training; RRMS relapsing-remitting multiple sclerosis; SPMS secondary progressive multiple sclerosis; EDSS Expanded Disease Status Scale; FSMC Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions; $\dot{V}O_{2peak/kg}$ peak oxygen consumption; HR <sub>rest</sub> heart rate at rest; HR <sub>max</sub> maximal heart rate.			

► **Table 2** Cardiorespiratory fitness ( $\dot{V}O_{2peak/kg}$ ) at t<sub>0</sub> and t<sub>1</sub> separated by MCT vs. HIIT.

	MCT (n = 66)	HIIT (n = 65)	Overall (n = 131)
t <sub>0</sub>	19.1 ± 5.6	19.5 ± 5.7	19.3 ± 5.6
t <sub>1</sub>	20.7 ± 5.4	22.2 ± 6.2	21.4 ± 5.8
Absolute change	1.5 ± 2.3	2.8 ± 3.0	2.1 ± 2.7
Relative change (%)	9.1 ± 12.7	16.1 ± 17.3	12.6 ± 15.5
Data is presented as mean ± standard deviation; $\dot{V}O_{2peak/kg}$ peak oxygen consumption (mL · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> ); MCT moderate continuous training; HIIT high intensity interval training			

of all participants were characterized by a deficit (i.e. lower than average) in cardiorespiratory fitness according to ACSM guidelines for healthy adults [38].

### Mean response to the intervention

► **Table 2** provides  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  values presented as mean ± standard deviation (SD) and gathered at t<sub>0</sub> and t<sub>1</sub> for HIIT and MCT, respectively. ANCOVA results revealed a time (F (1, 128) = 19.15, p < 0.001,  $\eta_p^2$  = 0.130) and interaction (F (1, 128) = 7.77, p = 0.006,  $\eta_p^2$  = 0.057) effect. Bonferroni corrected post-hoc tests revealed an improvement over time in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  for both HIIT and MCT (HIIT: p < 0.001, 95% -CI [2.129; 3.409]; MCT: p < 0.001, 95% -CI [0.862; 2.133]). HIIT group showed higher  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  at t<sub>1</sub> compared to MCT (p = 0.006, 95% -CI [0.369; 2.173]) (► **Fig. 1**). In general,  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  increased 2.8 ± 3.0 mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup> and 1.5 ± 2.3 mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup> in HIIT and MCT, respectively.

### Response heterogeneity

Absolute (relative) changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  ranged from -5.50 mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup> (-21.58%) to +7.81 mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup> (+53.97%) for MCT compared with values from -5.91 mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup> (-27.01%) to +13.90 mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup> (+77.83%) for HIIT. Bar

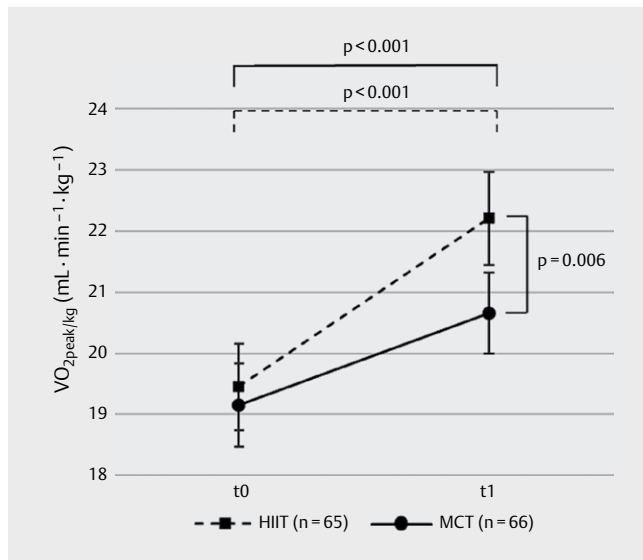
graphs in ► **Fig. 2** picture the response heterogeneity of individual absolute and relative (i.e. percentage) pre-post intervention changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ . Improvements (values above upper cut-off lines), no change (values in between upper and lower cut-off lines) and decreases (values below lower cut-off lines) in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  are displayed. ► **Table 3** depicts calculated relative response rates per cut-off value. Results of  $\chi^2$  difference tests confirmed that participation in either HIIT vs. MCT influences the classification of response behavior regarding absolute changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  (classified by TE<sub>Δ</sub>:  $\chi^2(2)$  = 8.026, p = 0.018,  $\phi$  = 0.248; classified by smallest clinical change:  $\chi^2(2)$  = 8.453, p = 0.015,  $\phi$  = 0.254). However, when looking at relative changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  (classified by smallest reliable change in pwMS of 10%),  $\chi^2$  difference test revealed no significant association ( $\chi^2(2)$  = 3.514, p = 0.173,  $\phi$  = 0.164).

When comparing response groups based on TE<sub>Δ</sub>, ANOVA results revealed no significant time (p = 0.143), but a significant interaction effect for HR<sub>max</sub> (F (2, 128) = 10.39, p < 0.001). Results of post hoc tests according to Bonferroni showed a significant increase in mean HR<sub>max</sub> in the Responder group from t<sub>0</sub> to t<sub>1</sub> (p < 0.001), whereas this value did not change significantly among the other groups. The same pattern resulted when groups were formed based on the other two thresholds.

### Influencing factors on cardiorespiratory response

Multiple linear regressions were applied for identifying the potential influencing factors on cardiorespiratory response following a 3-week exercise intervention (HIIT or MCT). ► **Table 4** presents the model which accounted for 8.6% of the variance of the dependent variable absolute  $\Delta\dot{V}O_{2peak/kg}$  (F (8, 122) = 2.530, p = 0.014). The model demonstrates that the participation in rather HIIT than MCT, younger age and lower baseline fitness predict a greater absolute change in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  following the exercise intervention. Baseline fitness and the training modality (HIIT vs. MCT) made the largest contribution to the model by a standardized coefficient of -0.331 and -0.281, respectively. The contribution of patient's neurologi-





► **Fig 1** Mean change in  $\dot{V}O_{2peak}$  separated by intervention group. Significant interaction and time effects ( $p \leq 0.05$ ) are indicated above and next to each graph; Solid lines indicate high intensity interval training; Dashed lines indicate moderate continuous training; MCT moderate continuous training; HIIT high intensity interval training;  $t_0$  baseline;  $t_1$  post intervention; values are presented as mean  $\pm$  standard error.

cal disability (EDSS) to cardiorespiratory response tended to be significant ( $p = 0.058$ ). Other parameters did not contribute significantly.

## Discussion

This secondary analysis aimed to investigate cardiorespiratory response heterogeneity among 131 pwMS following a three-week exercise intervention of HIIT vs. MCT. Based upon this, participants' characteristics (i.e. gender, age, MS phenotype, neurological disability, baseline fatigue and baseline fitness) as well as the training modality were examined as potential influencing factors on training response.

In alignment with reference values based on ACSM guidelines for healthy adults [38] and previous published values of healthy controls [2], the current study population of pwMS revealed remarkably low  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  values at baseline. Whereas the average baseline  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  value of the current sample of pwMS was  $19.2 \pm 5.6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , previous literature presented an average baseline value of  $30.9 \pm 5.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  in healthy controls [2].

Confirming previous literature [8, 39] the results suggest that (based on changes as group means) improvements of  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  occur following an exercise intervention of HIIT and MCT. Within the time frame of three weeks, those changes following HIIT appear to be greater. While Bacon et al. already observed that HIIT had a greater stimulus on cardiorespiratory fitness than MCT in a healthy population [40] our results confirm the transferability of this effect on pwMS with mild to severe neurological disability after a three-week exercise intervention (EDSS 1.0–6.5). As the report-

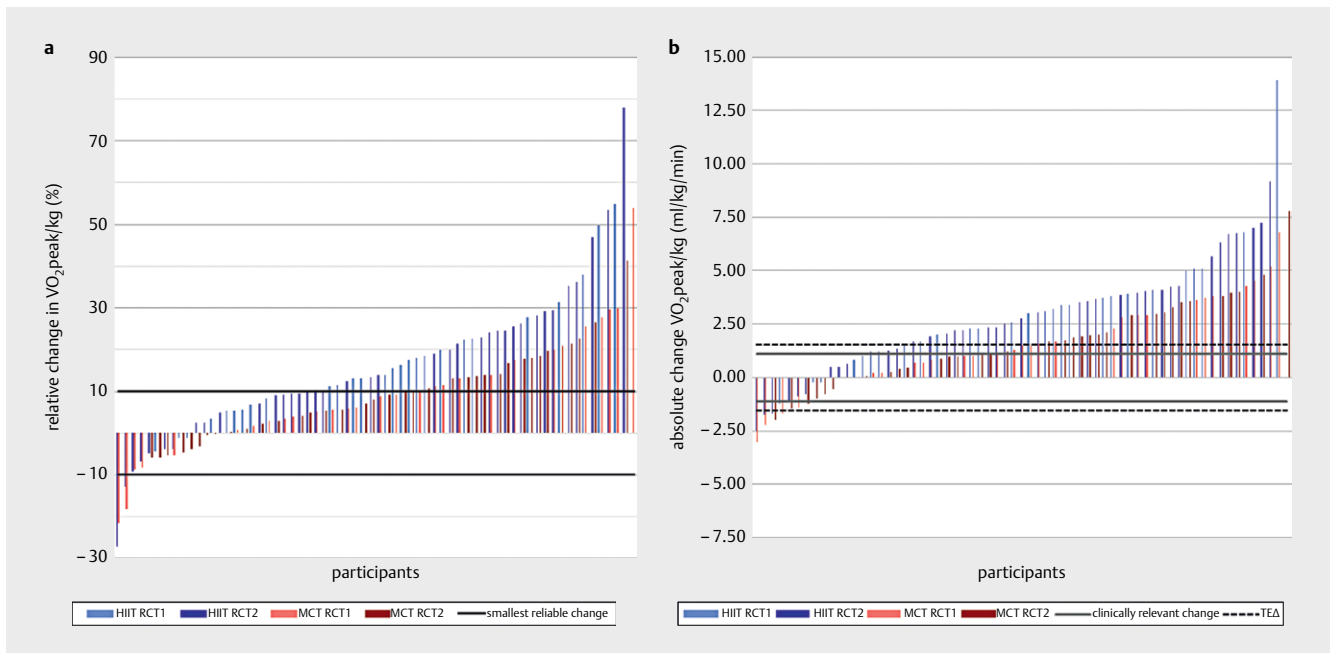
ed baseline  $HR_{max}$  in pwMS ( $138.7 \text{ bpm} \pm 23.5$ ) is on average lower than the age-predicted of healthy controls [41], but similarly is used as a guidance for intensity control, subsequent matter should be addressed, especially concerning HIIT: the intensity in the executed HIIT training might be a subliminal stimulus [42] when it is attached (85–90% or 95–100%) to the lower, symptom limited  $HR_{max}$  as an initial value – as heart rate increases linearly with intensity [38]. Future research is wanted to establish alternatives for guidance of intensity in pwMS including all disability levels. Nevertheless, despite the symptom limitation and the partly inability to achieve a maximal cardiorespiratory load of pwMS, cardiorespiratory improvements, especially in HIIT, can be seen in this work. Based on the wide range of values and by visual examination of ► **Fig. 2**, an inter-individual variability in response behavior becomes apparent in this work: Some participants showed large, clinically relevant and “reliable” changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ , whereas others demonstrated no or even adverse responses (► **Fig. 2**).

A response heterogeneity in cardiorespiratory, mobility and cognitive outcomes following standardized exercise interventions has been observed in healthy [13, 14, 34, 43, 44] and clinical [6, 12, 24, 45–47] populations. We are not aware of studies that directly compare training response between pwMS and healthy individuals. However, an alteration in the impact of identified factors that modify the trainings response in the general population might occur because of the pathophysiology of MS. Considered modifiers of responsiveness to training are MS disease characteristics, damage of the central nervous system and burden of disease [24]. It therefore seems likely that heterogeneity in pwMS is larger than typical (i.e. healthy population). Regarding pwMS, Sandroff et al. presented heterogeneous responses concerning aerobic fitness (i.e. peak power output) as well as mobility and cognitive outcomes in pwMS following a six-month multimodal (i.e. endurance, resistance and balance) exercise intervention [6].

Nevertheless, we are unaware of earlier examinations of response heterogeneity in pwMS undergoing short-termed training programs that are typically used during inpatient rehabilitation. Thus, concerning cardiorespiratory response heterogeneity, this work implemented a novel approach that compared an exercise intervention in a clinical setting (HIIT and MCT) and analyzed a remarkable bigger sample.

Based on published thresholds for absolute changes [15, 36], HIIT tended to provoke a larger proportion of substantial responders than MCT within the three-week intervention. Additionally, HIIT led to a smaller proportion of Non-Responders. Adverse responses were observed in both MCT and HIIT. Based on criteria for relative (i.e. percentage) changes in peak oxygen consumption defined by Langeskov-Christensen et al. [17], differences in distribution in Responder (i.e. improvement  $\geq 10\%$ ), Non-Responder (i.e. change  $< 10\%$ ) and Adverse Responder (i.e. decrease  $\geq 10\%$ ) between MCT and HIIT failed to reach significance within the three-week timespan.

$\chi^2$  difference tests revealed disparate results for absolute and relative changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ : While the response groups determined via thresholds for absolute changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  significantly differed between HIIT and MCT, this does not apply to response groups generated on basis of relative changes. Sormani and Bruzzi stated that the use of absolute and relative measures in Multiple Sclerosis therapy depends on the type of intended information



► **Fig. 2** Changes in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  on individual level separated by intervention group. MCT moderate continuous training; HIIT high intensity interval training;  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  body weight adjusted peak oxygen consumption. **a** Relative (percent) changes; Solid lines represent upper and lower cut-off value for response according to Langeskov- Christensen et al. **b** Absolute changes; Solid and dashed lines represent upper and lower cut-off values for response according to Hecksteden et al. and Hopkins et al.;  $TE_{\Delta}$  technical error of measurement in change scores.

► **Table 3** Response rates by cut-off values.

	MCT (n = 66)	HIIT (n = 65)	Overall (n = 131)
<b><math>TE_{\Delta} 5.6\% \times \sqrt{2} \times \dot{V}O_{2peak t0}</math></b>			
Adverse Responder	7.6%	6.2%	6.9%
Non-Responder	45.5%	23.1%	34.4%
Responder	47.0%	70.8%	58.8%
<b>Clinical relevant change <math>0.2 \times SD_{t0}</math></b>			
Adverse Responder	12.1%	7.7%	9.9%
Non-Responder	34.8%	15.4%	25.2%
Responder	53.0%	76.9%	64.9%
<b>Smallest reliable change 10%</b>			
Adverse Responder	3.0%	3.1%	3.1%
Non-Responder	53.0%	36.9%	45.0%
Responder	43.9%	60.0%	51.9%

MCT moderate continuous training;  $\dot{V}O_{2peak t0}$  mean of peak oxygen consumption at  $t_0$ ; HIIT high intensity interval training;  $SD_{t0}$  between subject standard deviation of peak oxygen consumption at baseline;  $TE_{\Delta}$  technical error of measurement in change scores.

transfer: A distinction should be made between descriptive purposes, efficacy comparisons and clinical decision-making. Within the latter, absolute measures are preferred, accordingly [48].

The second aim of this study was to identify potential influencing factors on training response in pwMS. Using multiple linear regression, we determined participation in HIIT rather than MCT, younger age and lower baseline fitness to predict a greater absolute change in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  accounting for 8.6% of the variance. Small interactions between some independent variables of the model occurred, however the interactions' extent did not present a dis-

ruptive factor for a multiple regression in accordance to guidelines [49]. The origin of individual data points (RCT1 vs. RCT2) did not contribute significantly to the model ( $p = 0.826$ ), enabling the comparison of pooled data on individual level: Levels of baseline fitness and the choice of the training modality contributed most to the model and must be focused on by exercise therapists. Against the background, that previous literature as well as this study indicated that HIIT taxes the cardiorespiratory system on acute [50] and chronic [8, 39] basis more than MCT in pwMS, it is not surprising that intensity plays a crucial role for training response. Moreover,

► **Table 4** Influencing factors associated with training response.

	Unstandardized coefficient	Standardized coefficient	Standard error	Significance
Constant	13.587 ***		3.030	0.000
RCT (1 = RCT <sub>1</sub> , 2 = RCT <sub>2</sub> )	-0.102	-0.019	0.462	0.826
Training modality (1 = HIIT, 2 = MCT)	-1.508 **	-0.281	0.462	0.001
Age	-0.052 *	-0.206	0.024	0.034
Gender (1 = male, 2 = female)	-0.476	-0.084	0.498	0.341
MS phenotype (1 = RRMS, 2 = SPMS)	0.134	0.024	0.487	0.784
EDSS	-0.0451	-0.186	0.236	0.058
Baseline fitness (VO <sub>2peak/kg t0</sub> )	-0.159 **	-0.331	0.050	0.002
Baseline fatigue	-0.012	-0.064	0.016	0.474
R <sup>2</sup>	0.142			
Adjusted R <sup>2</sup>	0.086			
F Statistic (df = 8;122)	2.530 *			0.014

\* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001. RCT randomized controlled study; HIIT high intensity interval training; MCT moderate continuous training; RRMS relapse remitting Multiple Sclerosis; SPMS secondary progressive Multiple Sclerosis; EDSS Expanded Disease Status Scale; VO<sub>2peak t0</sub> peak oxygen consumption (mL · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup>) at t<sub>0</sub>; R<sup>2</sup> coefficient of determination.; df degrees of freedom.

people with low baseline levels of cardiorespiratory fitness seem more likely to show greater response to an exercise intervention than individuals with limited capabilities for improvement, potentially explained by the “ceiling effect” [34]. Additionally, a more pronounced absolute change in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  after a three-week exercise intervention was observed in dependence to younger age. This result suggests that an early implementation of exercise therapy is relevant. So far, in clinical practice early disease modifying therapies have rarely gained attention. Based on concurrent increases in HR<sub>max</sub> from t<sub>0</sub> to t<sub>1</sub> in those subjects who showed rather large increases in  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  and were classified as Responder to the program,  $\dot{V}O_{2peak/kg}$ - response might also be influenced by the effort made.

Due to the fact that the final model merely accounts for 8.6% of the variance, response heterogeneity in MS is still only partially explained: Further factors seem to play a role and remain to be identified in their extent. Results of this study suggest that MS phenotype, baseline fatigue and gender do not influence cardiorespiratory response to a three-week intervention crucially. Interestingly, in a previous study by Kehoe et al. physical baseline fatigue and gender contributed for predicting physical intervention outcomes [12]. However, the study differed substantially in intervention duration and primary outcomes compared to those in our investigation. Kehoe et al. did not measure cardiorespiratory fitness ( $\dot{V}O_{2peak/kg}$ ) but used less objective instruments such as the Multiple Sclerosis Impact Scale-29 and the Six Minute Walking Test instead. Sandroff et al. indicated that slower cognitive processing speed may influence cardiorespiratory response following intervention [6]. Those with slowest processing speed might improve most from exercise intervention. Moreover, genetic epidemiology studies indicate a contribution of determining genes and particularly familial aggregation contributing to individual response to exercise [51]. It was not possible to integrate genetic components within the framework of this study design, even though it might predict more variance of inter-individual changes in cardiorespiratory response. Moreover, further potential mediators (e.g., medication, disease

duration, central nervous system damage, depression/ mood, sleep quality and dietary factors) were not examined in the current analysis and should be considered in future work.

Although the implementation of a three-week exercise intervention represents a practical clinical setting, consequential aspects have to be considered when conclusions are drawn: Observed response heterogeneity might be larger in this study than in a longer duration program as both differences in the time course of adaption and in the magnitude of adaption might affect response variability. Previous work has demonstrated that the rate of adaption varies in a healthy population [18]. The individual variability in training response could be influenced by the intervention duration, with longer durations causing additional increases in cardiorespiratory fitness in both HIIT and MCT [52]. In order to transfer results of the current study to interventions with longer time periods, further research is required.

As the classification of individual response behavior reflects one aim of this work a limitation of this analysis is the lack of a passive control group. When analyzing data on individual level, one has to a) quantify individual data as true change rather than random change (e.g., due to day-to-day variability or measurement error) and b) categorize individuals as Responder, Non-Responder and Adverse Responder. Ross et al. pointed out that is likely to overestimate interindividual response variability due to random error [43]. The authors criticize that in the current literature, classification schemes are based on subjective opinions. Without a passive control group it is hardly possible to account for changes of  $\dot{V}O_{2peak/kg}$  that would occur without any intervention, e.g., due to day to day variability or measurement error [43]. However, Hecksteden et al. introduced several approaches to circumvent the problem by relying on former literature. Since there is still no consensus on this topic [15], three different approaches described by Hecksteden et al., Hopkins et al. and Langeskov-Christensen et al. were applied and results subsequently compared with each other [15, 17, 36]. Apart from that, passive control groups are hardly to establish within the framework of a rehabilitation clinic due to ethical concerns. Repeat-

ed baseline testings are recommended in order to extract thresholds for random changes [15]. So far, no investigation evaluated whether there is a within-subject variability in response behavior. Subsequently, repeated interventions could shed light on that issue [43]. Unfortunately, both repeated baseline testings and repeated interventions were not implemented in this analysis due to the clinical framework. The lack of a more detailed documentation of adherence in the first study represents another limitation. Whereas adherence for RCT<sub>2</sub> is protocolled according to current standard, it is only partially available for RCT<sub>1</sub>. Finally, disadvantages of pooling two data sets must be considered, when interpreting our data. In particular, both data sets were generated in separated periods of time and treatments of MCT in RCT<sub>1</sub> (3/week) and RCT<sub>2</sub> (5/week) differed slightly. However, statistical analysis revealed no differences of  $\Delta\text{VO}_{2\text{peak/kg}}$  between both data sets that enabled pooling and generating of one large data set.

## Conclusion

In line with previous literature, this work suggests that three-week exercise interventions of HIIT and MCT improve cardiorespiratory fitness in pwMS, with HIIT provoking even greater response rates. However, response heterogeneity occurs, including individuals who show no or even negative effects. Finally, results suggest that training modality, baseline fitness and age are relevant predictors for cardiorespiratory training response and explain 8.6% of the response's variance to the three-week training program. These findings provide increased knowledge about response heterogeneity, thereby supporting the development of individualized training recommendations for pwMS. Controlled studies that include repeated measurements are highly warranted in order to capture reliable changes and to further investigate the predictors of cardiorespiratory response.

## Funding

RCT1 was funded by the following trust: Swiss Multiple Sclerosis Society. RCT2 was funded by the following trusts: Swiss Multiple Sclerosis Society, Grenzen überschreiten, the Blumenau-Léonie Hartmann-Stiftung and the Stiftung Ergotherapie. The authors want to thank Florian Javelle for statistical advises and Ulrik Dalgas for supporting in exercise testing.

## Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- [1] Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler* 2005; 11: 459–463. doi:10.1191/1352458505ms1188oa
- [2] Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G et al. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015; 45: 905–923. doi:10.1007/s40279-015-0307-x
- [3] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
- [4] WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. World Health Organization; 2001
- [5] Chaves AR, Devasahayam AJ, Kelly LP et al. Exercise-induced brain excitability changes in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2020; 44: 132–144. doi:10.1097/NPT.0000000000000308
- [6] Sandroff BM, Baird JF, Silveira SL et al. Response heterogeneity in fitness, mobility and cognition with exercise-training in. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 183–191. doi:10.1111/ane.13041
- [7] Briken S, Gold SM, Patra S et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: A randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler* 2014; 20: 382–390. doi:10.1177/1352458513507358
- [8] Zimmer P, Bloch W, Schenk A et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler* 2018; 24: 1635–1644. doi:10.1177/1352458517728342
- [9] Schmidt S, Wonneberger M. Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Impact of baseline fatigue. *J Neurol Sci* 2014; 336: 29–35. doi:10.1016/j.jns.2013.09.035
- [10] Platta ME, Ensari I, Motl RW et al. Effect of exercise training on fitness in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97: 1564–1572. doi:10.1016/j.ap.2016.01.023
- [11] Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2017; 16: 848–856. doi:10.1016/S1474-4422(17)30281-8
- [12] Kehoe M, Saunders J, Jakeman P et al. Predictors of the physical impact of multiple sclerosis following community-based, exercise trial. *Mult Scler* 2015; 21: 590–598. doi:10.1177/1352458514549395
- [13] Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 446–451. doi:10.1097/00005768-200106001-00013
- [14] Bouchard C, Blair SN, Church TS et al. Adverse metabolic response to regular exercise: Is it a rare or common occurrence? *PLoS One* 2012; 7: e37887. doi:10.1371/journal.pone.0037887
- [15] Hecksteden A, Pitsch W, Rosenberger F et al. Repeated testing for the assessment of individual response to exercise training. *J Appl Physiol* (1985) 2018; 124: 1567–1579. doi:10.1152/jap.00896.2017
- [16] Williams CJ, Gurd BJ, Bonafiglia JT et al. A multi-center comparison of VO<sub>2peak</sub> trainability between interval training and moderate intensity continuous training. *Front Physiol* 2019; 10: 19. doi:10.3389/fphys.2019.00019
- [17] Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K et al. Validity and reliability of VO<sub>2</sub>-max measurements in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 342: 79–87. doi:10.1016/j.jns.2014.04.028
- [18] Montero D, Lundby C. Refuting the myth of non-response to exercise training: 'non-responders' do respond to higher dose of training. *J Physiol* 2017; 595: 3377–3387. doi:10.1113/jp273480
- [19] Collett J, Dawes H, Meaney A et al. Exercise for multiple sclerosis: a single-blind randomized trial comparing three exercise intensities. *Mult Scler* 2011; 17: 594–603. doi:10.1177/1352458510391836
- [20] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J et al. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121–1123
- [21] Skinner JS, Gaskill SE, Rankinen T et al. Heart Rate versus %VO<sub>2max</sub>: age, sex, race, initial fitness, and training response – HERITAGE. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1908–1913. doi:10.1249/01.MSS.0000093607.57995.E3

- [22] Bansī J, Koliāmitra C, Bloch W et al. Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training. *J Neuroimmunol* 2018; 314: 101–105. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.12.001
- [23] Lovelace MD, Varney B, Sundaram G et al. Current evidence for a role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in multiple sclerosis. *Front Immunol* 2016; 7: 246. doi:10.3389/fimmu.2016.00246
- [24] Baird JF, Motl RW. Response heterogeneity with exercise training and physical activity interventions among persons with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; 33: 3–14. doi:10.1177/1545968318818904
- [25] Joisten N, Rademacher A, Bloch W et al. Influence of different rehabilitative aerobic exercise programs on (anti-) inflammatory immune signalling, cognitive and functional capacity in persons with MS - study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2019; 19: 37. doi:10.1186/s12883-019-1267-9
- [26] Harriss DJ, MacSween A, Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research: 2020 update. *Int J Sports Med* 2019; 40: 813–817. doi:10.1055/a-1015-3123
- [27] Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302. doi:10.1002/ana.22366
- [28] Bansī J, Bloch W, Gamper U et al. Training in MS: Influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult Scler* 2013; 19: 613–621. doi:10.1177/1352458512458605
- [29] Skjærbæk AG, Næsby M, Lützen K et al. Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 627–630. doi:10.1177/1352458513505351
- [30] Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 161–168. doi:10.1191/1352458502ms779oa
- [31] Penner IK, Raselli C, Stöcklin M et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler* 2009; 15: 1509–1517. doi:10.1177/1352458509348519
- [32] Berkovits I, Hancock GR, Nevitt J. Bootstrap resampling approaches for repeated measure designs: relative robustness to sphericity and normality violations. *Educ Psychol Meas* 2000; 60: 877–892. doi:10.1177/00131640021970961
- [33] Katch VL, Sady SS, Freedson P. Biological variability in maximum aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 21–25
- [34] Mann TN, Lamberts RP, Lambert MI. High responders and low responders: Factors associated with individual variation in response to standardized training. *Sports Med* 2014; 44: 1113–1124. doi:10.1007/s40279-014-0197-3
- [35] Scharhag-Rosenberger F, Walitzek S, Kindermann W et al. Differences in adaptations to 1 year of aerobic endurance training: Individual patterns of nonresponse. *Scand J Med Sci Sports* 2012; 22: 113–118. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01139.x
- [36] Hopkins WG, Hawley JA, Burke LM. Design and analysis of research on sport performance enhancement. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 472–485. doi:10.1097/00005768-199903000-00018
- [37] Lumley T, Diehr P, Emerson S et al. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annu Rev Public Health* 2002; 23: 151–169. doi:10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546
- [38] Pecatello L, Arena R, Riebe D et al. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 9th Edition. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins Health 2014, doi:10.1249/00005768-199110000-00024
- [39] Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F et al. High intensity exercise in multiple sclerosis: Effects on muscle contractile characteristics and exercise capacity, a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015; 10: e0133697. doi:10.1371/journal.pone.0133697
- [40] Bacon AP, Carter RE, Ogle EA et al. VO<sub>2</sub>max trainability and high intensity interval training in humans: A meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e73182. doi:10.1371/journal.pone.0073182
- [41] Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 153–156. doi:10.1016/S0735-1097(00)01054-8
- [42] Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. *Sports Med* 2013; 43: 927–954. doi:10.1007/s40279-013-0066-5
- [43] Ross R, Goodpaster BH, Koch LG et al. Precision exercise medicine: Understanding exercise response variability. *Br J Sports Med* 2019; 53: 1141–1153. doi:10.1136/bjsports-2018-100328
- [44] Ross R, de Lannoy L, Stotz PJ. Separate effects of intensity and amount of exercise on interindividual cardiorespiratory fitness response. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1506–1514. doi:10.1016/j.mayocp.2015.07.024
- [45] Silveira SL, Motl RW. Do Social Cognitive Theory constructs explain response heterogeneity with a physical activity behavioral intervention in multiple sclerosis? *Contemp Clin Trials Commun* 2019; 15: 100366. doi:10.1016/j.conctc.2019.100366
- [46] Scott JM, Thomas SM, Peppercorn JM et al. Effects of exercise therapy dosing schedule on impaired cardiorespiratory fitness in patients with primary breast cancer: A randomized controlled trial. *Circulation* 2020; 141: 560–570. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043483
- [47] Fuchs TA, Ziccardi S, Dwyer MG et al. Response heterogeneity to home-based restorative cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: An exploratory study. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 34: 103–111. doi:10.1016/j.msard.2019.06.026
- [48] Sormani MP, Bruzzi P. Estimating a treatment effect: Choosing between relative and absolute measures. *Mult Scler* 2017; 23: 197–200. doi:10.1177/1352458516645671
- [49] Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 3rd Edition, Sage Publications Ltd., London; 2009
- [50] Hubbard EA, Motl RW, Fernhall B. Acute High-intensity interval exercise in multiple sclerosis with mobility disability. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51: 858–867. doi:10.1249/MSS.0000000000001866
- [51] Bouchard C, Rankinen T, Timmons JA. Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Compr Physiol* 2011; 1: 1603–1648. doi:10.1002/cphy.c100059
- [52] Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and continuous endurance training for vo<sub>2</sub>max improvements: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sports Med* 2015; 45: 1469–1481. doi:10.1007/s40279-015-0365-0