

Internetbasierte Aktivierung zu körperlichem Training bei Personen mit Multipler Sklerose (ms-intakt Studie Erlangen)



Offizieller Abschlussbericht

Erlangen, 19.5.2015

Autoren:

Dr. Alexander Tallner¹, Rene Streber¹, Christian Hentschke¹, Marc Morgott¹, Prof. Dr. Mathias Mäurer², Prof. Dr. Klaus Pfeifer¹

Studienzentren:

¹ Institut für Sportwissenschaft und Sport der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

² Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim

Studienzeitraum:

09/2009 – 08/2011

Korrespondenz:

Dr. Alexander Tallner
Institut für Sportwissenschaft und Sport der Friedrich-Alexander Universität Erlangen
Gebbertstraße 123b, 91058 Erlangen
Tel: 09131/ 85-28175
Alexander.Tallner@fau.de



1 Hintergrund

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die am häufigsten zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr auftritt. Neuen Zahlen zufolge leben allein in Deutschland knapp 200.000 Personen mit MS (PmMS) (Petersen, Wittmann, Arndt, & Göppfarth, 2014). Früher wurde PmMS davon abgeraten, körperlich aktiv zu sein (Tallner, Mäurer, & Pfeifer, 2013b); heutzutage sind jedoch positive Wirkungen von körperlich-sportlicher Aktivität, vor allem Ausdauer- und Kräftigungstraining, gut belegt (Dalgas, Stenager, & Ingemann-Hansen, 2008; Latimer-Cheung et al., 2013). Bisherige bewegungsbezogene Studien an PmMS wurden jedoch meist mit relativ kurzer Interventionsdauer (überwiegend 4-12 Wochen) und kleinen Probandenzahlen (überwiegend zwischen 10 und 50 Probanden) durchgeführt (vgl. (Dalgas et al., 2008; Latimer-Cheung et al., 2013). Unter den Ursachen für kleine Probandenzahlen finden sich die Ortsgebundenheit konventioneller Interventionen an eine Klinik/Praxis bzw. ein Trainingszentrum und die Symptomvielfalt der MS, welche die Formierung von homogenen Trainingsgruppen erschwert.

Mithilfe moderner Kommunikationstechniken über das Internet könnte eine größere Zielgruppe flächendeckend angesprochen werden und gleichzeitig eine ökonomischere und individuellere Trainingsbetreuung ermöglicht werden als in traditionellen Interventionsformen (Marcus, Nigg, Riebe, & Forsyth, 2000). Mehrere Übersichtsarbeiten zeigen die generelle Wirksamkeit internetbasierter Interventionen in verschiedenen gesundheitlichen Kontexten. So finden sich positive Effekte auf die Gesundheitsverhaltensweisen wie Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung und körperliche Aktivität bei Gesunden (Webb, T. L., Joseph, J., Yardley, L., & Michie, S., 2010), und auch bei Personen mit chronischen Erkrankungen wurden Effekte unter anderem auf Gesundheitsverhaltensweisen und klinische Parameter nachgewiesen (Murray, Burns, See, Lai, & Nazareth, 2005). Internetbasierte Interventionen speziell zur Förderung der körperlichen Aktivität zeigen, unabhängig von einer potentiellen Erkrankung, ebenfalls Wirksamkeit (Davies, Spence, Vandelanotte, Caperchione, & Mummery, 2012). Dies wurde auch für ältere Personen (50+) bestätigt (Aalbers, Baars, & Rikkert, 2011; Ammann, Vandelanotte, Vries, & Mummery, 2012).

Die infrastrukturellen Voraussetzungen für den Einsatz internetbasierter Interventionsformen zur Förderung körperlicher Aktivität bei PmMS sind gegeben – 93% der PmMS in den USA (Weiss, 2007) besitzen einen Computer mit Internetzugang, in Deutschland sind es 75% der PmMS (Haase, Schultheiss, Kempcke, Thomas, & Ziemssen, 2012). Bisher haben dies jedoch nur zwei Autorengruppen für Interventionen mit PmMS genutzt: Motl und Kollegen entwickelten eine internetbasierte behaviorale Intervention zur Steigerung körperlicher Aktivität basierend auf der sozial kognitiven Theorie (Dlugonski, Motl, & McAuley, 2011; Dlugonski, Motl, Mohr, & Sandroff, 2012; Motl, Dlugonski, Wojcicki, McAuley, & Mohr, 2011), während Finkelstein und Kollegen (Finkelstein, Lapshin, Castro, Cha, & Provance, 2008; Finkelstein & Wood, 2012) eine internetbasierte therapeutische Software einsetzten, die zur reinen Übermittlung von Kräftigungs-, Dehnungs- und Gleichgewichtsübungen konzipiert wurde (*home-based physical telerehabilitation*). Obwohl die Kombination solcher Trainingsinhalte mit einem Ausdauertraining als zielführend angesehen wird (vgl. Asano, Dawes, Arafah, Moriello, & Mayo, 2009) existieren bisher keine Studien, die ein kombiniertes Kräftigungs- und Ausdauertraining über das Internet verabreichen.

In vorliegender randomisierter, kontrollierter Studie wurde daher die Machbarkeit und Wirksamkeit einer internetbasierten Intervention zur Vermittlung eines progressiven Kräftigungstrainings und Ausdauertrainings (e-Training) bei PmMS untersucht. Die Wirksamkeit wurde anhand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Muskelkraft, Ausdauerleistungsfähigkeit, Lungenfunktion, körperlichen Aktivität und Fatigue ermittelt.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Randomisierung

Die Studie wurde als randomisierte, kontrollierte Studie im Wartegruppendedesign konzipiert. Messzeitpunkte erfolgten für alle Gruppen zu Baseline und nach 3 und 6 Monaten. Nach den Baseline-Assessments wurden die Probanden in Interventionsgruppe oder Warte-Kontrollgruppe randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt daraufhin e-Training über die gesamte Dauer von 6 Monaten. Die Warte-Kontrollgruppe erhielt in den ersten 3 Monaten keine Intervention und danach ebenfalls 3 Monate e-Training.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Expanded Disability Status Scale EDSS (Kurtzke, 1983, Cutoff-Wert 2,5) und der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂peak, Cutoff-Wert 30) als Marker der Fitness. Es wurde ein Urnen-Randomisierungsprogramm verwendet (adaptive biased-coin-Verfahren, Stout, Wirtz, Carbonari, & Del Boca, 1994). Die Randomisierung wurde erst nach der Baseline-Datenerhebung durchgeführt, eine verdeckte Zuteilung (allocation concealment) war gegeben. Für die darauffolgenden Assessments nach 3 und 6 Monaten waren die Tester ebenfalls in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit verblindet.

2.2 Stichprobe und Rekrutierung

Die Studie wurde von 2009 bis 2011 an zwei Studienzentren (Institut für Sportwissenschaft und Sport der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim) durchgeführt. Genehmigung erfolgte von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität. Alle Teilnehmer wurden schriftlich über die Inhalte der Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung zur Teilnahme (informed consent).

Einschlusskriterien waren eine diagnostizierte Multiple Sklerose (McDonald Kriterien McDonald et al., 2001), EDSS-Score kleiner oder gleich 4,0, mindestens 4 Wochen klinische Stabilität vor Einschluss in die Studie sowie das Vorhandensein eines Internetanschlusses. Ausschlusskriterien waren primär progressive MS sowie klinisch relevante kardiologische, innere oder orthopädische Erkrankungen. Die Einnahme von Immuntherapeutika war nicht relevant und wurde auch nicht überwacht. Rekrutierung erfolgte über Kontaktlisten vorheriger Studien, Pressemeldungen in lokalen Zeitungen sowie Internetauftritten MS-spezifischer Gemeinschaften (z.B. DMSG) und Patienteninformationsveranstaltungen. Vor Einschluss in die Studie wurden Teilnahmeunterlagen postalisch zugesandt. Nach Prüfung der Ein-/Ausschlusskriterien wurden die Probanden dem geographisch nächstliegenden Studienzentrum zugeteilt.

2.3 Assessmentverfahren

Messzeitpunkte waren zu Beginn (Baseline, T₀) sowie nach 3 (T₁) und 6 (T₂) Monaten. Laborbasierte Messungen wurden an den zwei Studienzentren von Diplom-Sportwissenschaftlern durchgeführt, die gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Teilnehmer verblindet waren. Die Trainingsbetreuung erfolgte dann per Internet durch das jeweils andere Studienzentrum. Eine zusätzliche Verblindung der Teilnehmer erfolgte nicht. Primäres Outcome der Studie war global die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sekundäre und proximale Outcomes waren Muskelkraft, Ausdauerleistungsfähigkeit, Lungenfunktion, körperliche Aktivität und Fatigue.

2.3.1 Lebensqualität und Fatigue

Lebensqualität wurde mit dem Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei MS (HAQUAMS) erfasst (Gold et al., 2001), bei dem 38 Items die Subskalen Müdigkeit/Denken, Mobilität Untere/obere Extremität, Kommunikation und Stimmung bilden. Der Gesamtscore nimmt Werte zwischen 1 und 5

an, wobei hohe Werte starke Einschränkungen der Lebensqualität anzeigen. Die Fatigue wurde mit dem Würzburger Erschöpfungsinventar WEIMuS erhoben (Flachenecker, König, Meissner, Müller, & Rieckmann, 2008). Dieser Fragebogen enthält 17 Items, die eine physische und kognitive Subskala bilden. Der Gesamtscore liegt zwischen 0 (keine Fatigue) und 68 (maximale Fatigue). Der Cutoff-Wert für das Vorhandensein einer Fatigue liegt bei 32.

2.3.2 Muskelkraft

Vor der Testung der isometrischen Maximalkraft erfolgte ein fünfminütiges Warm-up auf einem Fahrradergometer bei 40 Watt. Die Kraftmessung erfolgte auf dem Gerät m3-Diagnos (Schnell, Peutenhausen, Deutschland). Erhoben wurde im Sitzen (Hüftwinkel 90°) die Kraft der Kniestrecker (Beugewinkel im Kniegelenk 60°) und Kniebeuger (Beugewinkel 40°), sowie der Rumpfstrecker (bei 10° Rumpfbeugung) und Rumpfbeuger (30°). Die Probanden wurden jeweils im Testgerät fixiert und absolvierten zunächst 2 submaximale Testversuche. Dann wurden sie angewiesen, innerhalb 1 Sekunde die maximale Kraft zu entfalten und diese weitere 4 Sekunden lang zu halten (vgl. Brown & Weir, 2001). Gewertet wurde der höchste Ausschlag (gemessen in Nm innerhalb der 5 Sekunden) und der beste von 2 Versuchen, die im Abstand von 1 Minute durchgeführt wurden.

2.3.3 Aerobe Kapazität und Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsprüfung wurde mit dem Master Screen CPX System (Viasys Healthcare, Cardinal Health, Deutschland) durchgeführt. Hierbei wurden statische (forcierte Vitalkapazität FVC) und dynamische (Maximaler Spitzenfluss PEF) Lungenvolumina erfasst. Verfahren und Parameter sind in der Literatur beschrieben (Bösch & Cri e, 2007). Nach einem Testdurchlauf wurde jeweils der beste von 2 Testversuchen gewertet.

Zur Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit wurde die Sauerstoffaufnahmekapazität VO_2max anhand einer Spiroergometrie (Master Screen CPX) auf einem Fahrradergometer (Sanabike 250F, MESA, Deutschland) bei 70-80 Umdrehungen/Minute bestimmt. Nach einer dreiminütigen Aufwärmphase bei 40 Watt steigerte sich die Belastung alle 12 Sekunden um 2 Watt (bei körperlich/sportlich inaktiven Frauen), 3 Watt (aktive Frauen, inaktive Männer) oder 5 Watt (aktive Männer). Diese Einteilung sollte bei der zu erwartenden stark differierenden Ausdauerleistungsfähigkeit der Probanden eine Testdauer von 8-12 Minuten zur Bestimmung der VO_2max sicherstellen (vgl. Kroidl, Schwarz, & Lehnigk, 2006). Der Test wurde bis zur subjektiven Ausbelastung oder bis zum Auftreten von sportmedizinischen Abbruchkriterien (Steinacker, Liu, & Reißnecker, 2002) durchgeführt.

2.3.4 Körperliche Aktivität

Die körperliche Aktivität wurde mit der deutschen Version (Wagner & Singer, 2003) des Baecke-Questionnaire (Baecke, Burema, & Frijters, 1982) erhoben. Der Fragebogen erfasst die habituelle körperliche Aktivität mit drei Indices (Arbeit, Sport, Freizeit), die jeweils Werte zwischen 1 und 5 annehmen. Die psychometrischen Eigenschaften des Instruments wurden bei PmMS getestet, wobei Arbeits- und Freizeitindex Einschränkungen bei der Validität aufwiesen (Tallner, 2012). Der Sportindex wird zu gleichen Teilen aus drei Fragen zum Sport- und Freizeitverhalten (Häufigkeit des Sporttreibens, Vergleich zu Anderen, Häufigkeit schweißtreibender Aktivitäten) sowie der Sportpunktzahl gebildet. Jede der drei Fragen weist bei PmMS Probleme in Bezug auf inhaltliche Validität auf (siehe Tallner, 2012), daher wird die Sportpunktzahl, die sich direkt aus der Intensität, Dauer und Häufigkeit angegebener sportlicher Aktivitäten berechnet, für die Analysen verwendet.

2.4 Intervention

Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden nach dem Eingangsassessment angewiesen, ihr bisheriges Bewegungsverhalten beizubehalten. Sie erhielten dann nach 3 Monaten Wartezeit dieselbe e-Training Intervention wie die Interventionsgruppe von Beginn an.

Die e-Training Intervention startete mit einem zweitägigen Schulungsseminar in einem der Studienzentren. Das Schulungsseminar wurde in Kleingruppen bis maximal 12 Teilnehmern und in 12 Unterrichtseinheiten zu je 45min durchgeführt, die Informationen zu Inhalten und Abläufen des e-Trainings, der Softwarebedienung sowie generell zu Handlungs- und Effektwissen in Bezug auf körperliches Training beinhalteten. Zusätzlich wurden die wichtigsten Übungen praktisch vermittelt (siehe Tallner, Tzschoppe, Peters, Mäurer, & Pfeifer, 2013). Die Durchführung der Schulung war standardisiert und manualisiert, Kursmaterialien für die Teilnehmer waren vorhanden.

Die Trainingsbetreuung erfolgte dann über eine browserbasierte Softwarelösung (motionNet e-Training, motoinNET systems Ltd., Nürnberg) mit einem Front-End für Teilnehmer und Back-End für Therapeuten. Es fand eine 1:1 Betreuung für jeden Teilnehmer statt, Kommunikation zwischen Therapeut und Teilnehmer erfolgte asynchron über einen Nachrichtendienst in der Software und bei Bedarf über Email und Telefon. Eine Kommunikationsfunktion der Teilnehmer (social network) untereinander war nicht implementiert. Im Kern des Trainings stand dann die Vermittlung eines individualisierten, progressierten Kräftigungstrainings über das Internet. Hierfür stand den Therapeuten ein Übungskatalog mit ca. 150 Übungen mit detaillierten und bebilderten Übungsbeschreibungen zur Verfügung. Alle Übungen konnten zu Hause ausgeführt werden, als Trainingshilfsmittel kamen lediglich Latex-Übungsbänder oder große Gymnastikbälle zum Einsatz. Die zu absolvierenden Serien- und Wiederholungszahlen für jede Übung wurden vom Therapeuten vorgegeben und für jede Trainingseinheit angepasst. Dies geschah anhand der Rückmeldung der Teilnehmer im Front-End, wo für jede Übung das subjektive Belastungsempfinden (Borg-Skala, Borg, 1982) rückgemeldet wurde. Lag das Feedback einer Übung im Zielbereich zwischen 11 und 14 auf der Borg-Skala, so wurden im Therapeuteninterface die Trainingsvariablen nach einer standardisierten Progression angepasst. Dabei wurde systematisch entweder die Wiederholungszahl (in 2er-Schritten) oder die Serienzahl (2 oder 3) bis zu einem Endpunkt von maximal drei Serien zu je 20 Wiederholungen angepasst. Wurde das Ende einer Progression erreicht erfolgte ein Wechsel zu einer Übung mit höherem Schwierigkeitsgrad für dieselbe Muskelgruppe(n) (andere Hebelverhältnisse, von beidseitig auf einseitig, zusätzliche Stabilisierungsanforderungen). Für jede Muskelgruppe standen mindestens 5 aufeinander aufbauende, unterschiedlich anspruchsvolle Übungen zur Verfügung. So konnte den unterschiedlichen Fitnessniveaus und Fortschritten der Teilnehmer Rechnung getragen werden; die Progressionen und Übungsabfolgen waren standardisiert, konnten aber in individueller Geschwindigkeit durchlaufen werden. Ein Trainingsplan enthielt 5-8 Übungen für die wichtigsten Muskelgruppen (Bauch, unterer Rücken, oberer Rücken/Arme, Quadrizeps, Abduktoren) und sollte 2 mal pro Woche durchgeführt werden.

Neben dem Kräftigungstraining sollte ein Ausdauertraining einmal pro Woche ausgeführt werden. Anhand der Auswertung der Spiroergometrie nach der V-Slope Methode wurden Belastungsempfehlungen für Joggen, Walking, Radfahren und Schwimmen ausgesprochen. Hierbei wurde ein Trainingsherzfrequenzbereich (THF) empfohlen, der im ersten Drittel zwischen der ersten (VT1) und zweiten (VT2) ventilatorischen Schwelle lag (THF: VT1 bis $[(VT2-VT1)/3]+VT1$); zum verwendeten Schwellenkonzept vgl. (Meyer et al., 2013)). Die Bewegungsform für das Ausdauertraining blieb frei wählbar. Das Ausdauertraining wurde jedoch nicht systematisch progressiert wie das Kräftigungstraining. Alle Trainingseinheiten konnten in einem Bewegungstagebuch geplant und dokumentiert werden, das auch vom Therapeuten eingesehen werden konnte. Jede Trainingseinheit inklusive aller Übungen und der zugehörigen Belastungsparameter wurde automatisch elektronisch gespeichert.

2.5 Statistische Verfahren

Für die Fallzahlberechnung wurde das Signifikanzlevel auf 0,05 und die statistische Power auf 0,8 festgelegt. Bisherige Trainingsstudien mit PmMS (Schulz et al., 2004) haben gezeigt, dass bei

Ausdauerinterventionen eine Effektstärke von $d=0,55$ (berechnet aus Mittelwerten und Standardabweichung der Interventionsgruppe) für das Outcome Lebensqualität, gemessen mit dem HAQUAMS, möglich ist. Daher wurde von einer mittleren Effektstärke ausgegangen. Bei 3 Messzeitpunkten und unter Einberechnung einer Dropoutrate von ca. 35% betrug somit die benötigte Stichprobengröße $n=192$.

Veränderungen der Interventions- und Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten wurden mithilfe eines gemischten linearen Modells berechnet. Das verwendete gemischte Modell basiert auf einem 3x2-faktoriellen Design unter Verwendung aller drei Messzeitpunkte (T0, T1, T2) und beider Interventionsgruppen als „fixed effects“ sowie Intercept und Slope als „random effects“. Veränderungen der Messwerte wurden für jeden Zeitabschnitt einzeln betrachtet und analysiert. Hierbei wurden die Veränderungen der Gruppen gegenüber dem Wert des vorherigen Messzeitpunktes ermittelt und sowohl innerhalb der Gruppe (Zeiteffekt) als auch im Gruppenvergleich (Interaktionseffekt Gruppe*Zeit) auf statistische Signifikanz geprüft. Durch dieses Verfahren werden Unterschiede beim vorherigen Messzeitpunkt (und somit Baselineunterschiede) statistisch kontrolliert. Darüber hinaus wurden alle Outcomes nach dem Baseline-Wert des EDSS adjustiert. Es wurden Intention-to-Treat Prinzipien angewandt, alle verfügbaren Patienten wurden wie randomisiert eingeschlossen. Alle vorhandenen Beobachtungen wurden ohne Fallausschluss einbezogen (Full Information Likelihood). Die Ergebnisse sind damit unter einer Missing at Random (MAR) Annahme unverzerrt.

3 Ergebnisse

3.1 Teilnehmerfluss und Dropouts

Von Februar bis Dezember 2010 wurden konsekutiv insgesamt 126 Teilnehmer in 8 Studienwellen (5 Erlangen, 3 Bad Mergentheim) randomisiert (siehe Abbildung 1).

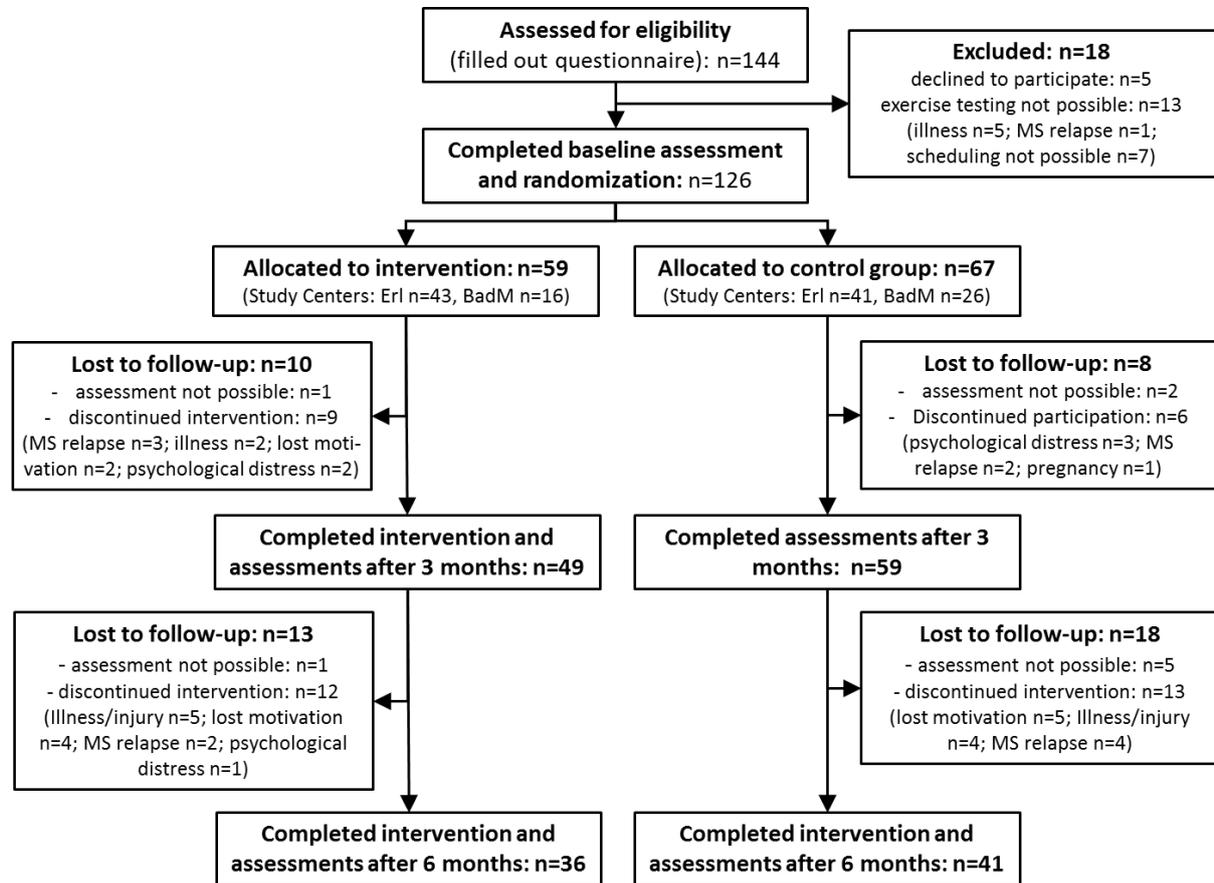


Abbildung 1: CONSORT Flow-Diagramm zum Teilnehmerdurchfluss. ‚Assessment not possible‘ : Assessmenttermin konnte wegen Terminkonflikten oder gesundheitlichen Problemen nicht vereinbart werden

Die Dropoutquote betrug nach 3 Monaten 14% (n=18, 10 in der Interventionsgruppe, 8 in der Kontrollgruppe) und insgesamt nach 6 Monaten 39% (n=49). Die Dropoutgründe über den gesamten Studienzeitraum waren: Krankheit oder Verletzung (n=11), Motivationsmangel (n=11), MS Schub (n=11), Assessmenttermin konnte nicht vereinbart werden (n=9), Stress (n=6), Schwangerschaft (n=1).

3.2 Vergleich der Gruppen zu Baseline

Tabelle 1 charakterisiert die Stichprobe zu Baseline und zeigt, dass nur in Bezug auf den maximalen Spitzenfluss signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden waren.

Tabelle 1: Stichprobencharakteristika und Vergleich der Gruppen zu Baseline

Teilnehmer	Interven- tionsgruppe	Kontroll- gruppe	Gesamte Stichprobe	Gruppenunter- schied (T-test)
Anzahl (m/w)	59 (15/44)	67 (17/50)	126 (32/94)	
Verlaufsform (RRMS/SPMS)	52/7	57/10	109/17	
Alter (Range 16-76)	40,9±10,4	40,7±9,5	40,8±9,9	n.s.
Krankheitsdauer	9,8±9,2	9,2±7,2	9,5±8,2	n.s.
EDSS	2,8±0,8	2,7±0,8	2,7±0,8	n.s.
Aerobe Fitness (VO ₂ ^{peak})	25,6±6,1	25,4±6,4	25,5±6,2	n.s.
Vitalkapazität (FVC (l))	4,2±0,9	4,2±0,9	4,2±0,9	n.s.
Max. Spitzenfluss (l/sec)	5,9±1,5	6,7±1,6	6,3±1,6	p=0.01
Knie Extension (Nm)	287±100	298±118	293±109	n.s.
Knie Flexion (Nm)	156±50	171±65	164±59	n.s.
Rumpf Extension	169±62	168±67	169±65	n.s.
Rumpf Flexion	86±32	85±36	86±34	n.s.
Sportindex	2,7±0,7	2,6±0,7	2,6±0,7	n.s.
Sportpunktzahl	2,3±2,4	2,1±2,4	2,2±2,4	n.s.
Fatigue (WEIMuS Score)	21,3 ±12,9	23,5 ±16,3	22,5±14,8	n.s.
Lebensqualität (HaQuams)	1,84±0,4	1,78±0,4	1,81±0,4	n.s.

3.3 Compliance

Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 3639 Trainingspläne über das Teilnehmerinterface dokumentiert, in denen wiederum Feedback zu 21566 einzelnen Übungen abgegeben wurde. Somit enthielt ein Trainingsplan durchschnittlich 5,9 Kräftigungsübungen. Die durchschnittliche Dauer einer Kräftigungseinheit betrug (laut Teilnehmerbefragung, siehe Tallner et al., 2013) 29,0±15,4 Minuten. Abbildung 2 zeigt die Anzahl der Krafttrainingseinheiten pro Monat der in die Auswertung eingegangenen Teilnehmer, die im Durchschnitt 6,82±2,72 betrug.

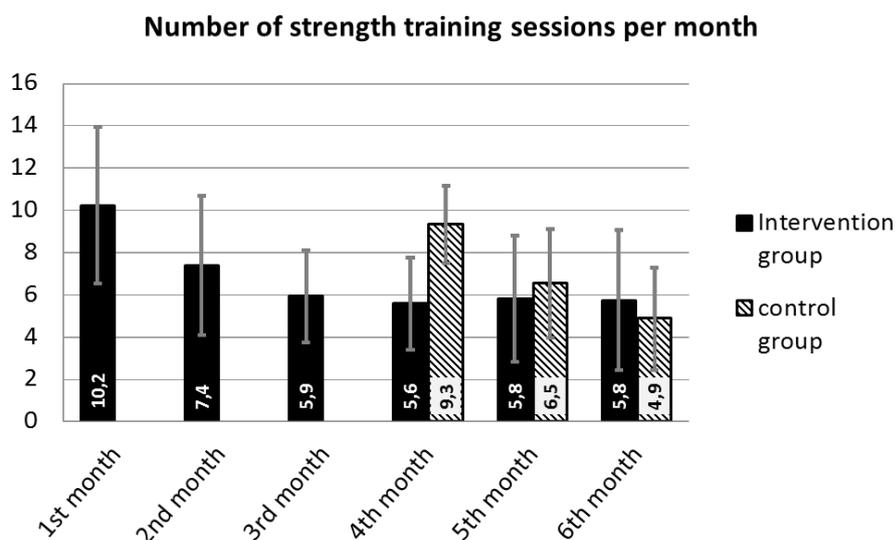


Abbildung 2: Dokumentierte Krafttrainingseinheiten der Teilnehmer im Zeitverlauf. die Kontrollgruppe startete erst nach 3 Monaten Wartezeit ins Training

In das Online-Bewegungstagebuch wurden insgesamt 8548 Bewegungsaktivitäten eingetragen. Am häufigsten waren hier vertreten: e-Training (Krafttraining; 3403 Einträge), Radfahren (984, davon 368 Ergometer und 616 Outdoor), Nordic Walking (780), Gehen mit dem Hund (605), Laufen/Joggen (459), Fitnessstudio (381), Schwimmen (333), Walking (209) und Crosstrainer (110).

3.4 Primäre und sekundäre Outcomes

Beim primären Outcome, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem HAQUAMS, waren weder in der ersten Studienphase nach 3 Monaten noch in der zweiten Studienphase nach 6 Monaten signifikante Zeiteffekte innerhalb der Gruppen oder Interaktionseffekte (Gruppe*Zeit) feststellbar (siehe Abbildung 3). Bei der Fatigue waren nach 3 Monaten ebenfalls keine signifikanten Effekte messbar, in der zweiten Studienphase verzeichnete die Interventionsgruppe jedoch einen signifikanten Anstieg der Fatigue ($p=.017$, Effektstärke $ES=0.42$), der auch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant war (Interaktionseffekt, $p=.023$, $ES=0.26$).

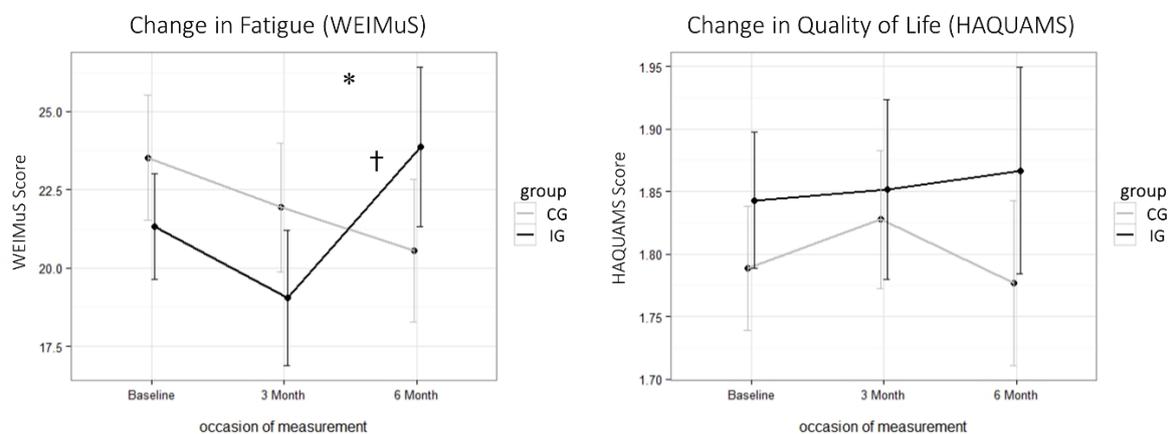


Abbildung 3: Veränderungen der Fatigue und Lebensqualität. Signifikante Zeiteffekte innerhalb einer Gruppe: † $p<0.05$, †† $p<0.01$; signifikante Gruppe*Zeit Effekte: * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Bei der Muskelkraft (siehe Abbildung 4) verzeichnete die Interventionsgruppe nach 3 Monaten signifikante Kraftzuwächse mit mittlerer Effektstärke bei der Knieextension ($p=.003$, $ES=0.46$) und Knieflexion ($p<.001$, $ES=0.76$), die auch jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant waren ($p=.015$, $ES=0.24$ respektive $p=.003$, $ES=0.30$). In der zweiten Studienphase waren keine signifikanten Effekte beobachtbar. Bei der Rumpfflexion verzeichneten sowohl die Interventionsgruppe ($p=.001$, $ES=0.50$) als auch die Kontrollgruppe ($p=.021$, $ES=0.31$) nach 3 Monaten signifikante Zuwächse über die Zeit, die sich im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschieden. In der zweiten Studienphase waren keine Effekte messbar. Bei der Rumpfextension zeigte sich in der ersten Studienphase bei keiner Gruppe eine Veränderung, in der zweiten Phase hatte nur die Interventionsgruppe einen signifikanten Anstieg der Kraft ($p=.046$, $ES=0.36$), der jedoch kein Interaktionseffekt war.

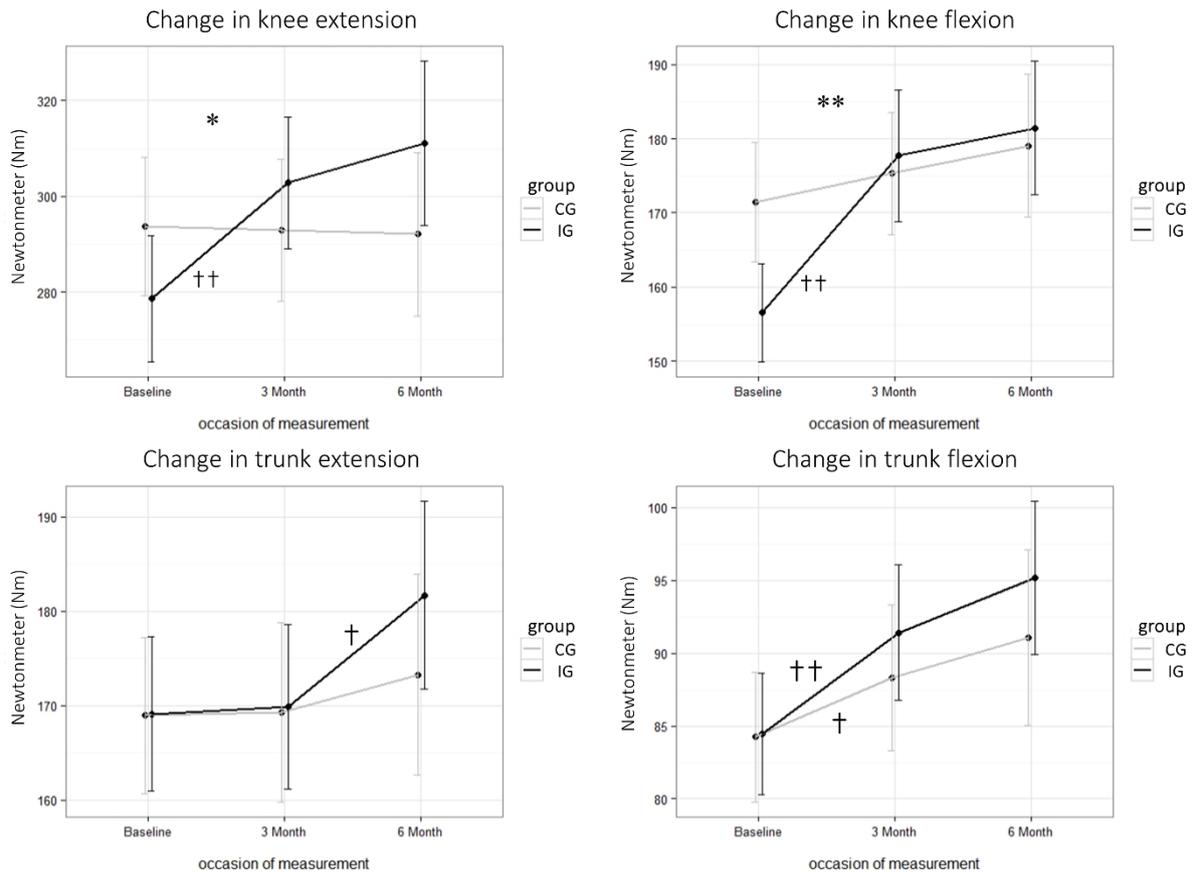


Abbildung 4: Veränderungen der Kraft bei Knieextension, Knieflexion, Rumpfextension und Rumpfflexion. Signifikante Zeiteffekte innerhalb einer Gruppe: † p<0.05, †† p<0.01; signifikante Gruppe*Zeit Effekte: * p<0.05, ** p<0.01

Bei der Ausdauerleistungsfähigkeit, gemessen über die maximale Sauerstoffaufnahme VO_{2peak} , waren in keiner Gruppe Veränderungen messbar, ebensowenig wie beim statischen Lungenvolumen FVC (forcierte Vitalkapazität) (siehe Abbildung 5). Beim dynamischen Lungenvolumen, dem maximalen Spitzenfluss (PEF), zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der Interventionsgruppe nach 3 Monaten Training ($p=.019$, $ES=0.35$), der auch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant war ($p=.039$, $ES=0.20$). In der zweiten Studienphase fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Verläufe. Bei der Sportpunktzahl des Baecke Questionnaire fanden sich die stärksten Veränderungen. Die Interventionsgruppe verzeichnete einen hochsignifikanten Anstieg der sportlichen Aktivitäten nach 3 Monaten ($p<.001$, $ES=0.55$; Interaktionseffekt $p=.001$, $ES=0.33$), während die Kontrollgruppe diesen Anstieg mit dem Beginn des Trainings in der zweiten Studienphase zeigte ($p<.001$, $ES=0.59$; Interaktionseffekt $p=.026$, $ES=-0.26$).

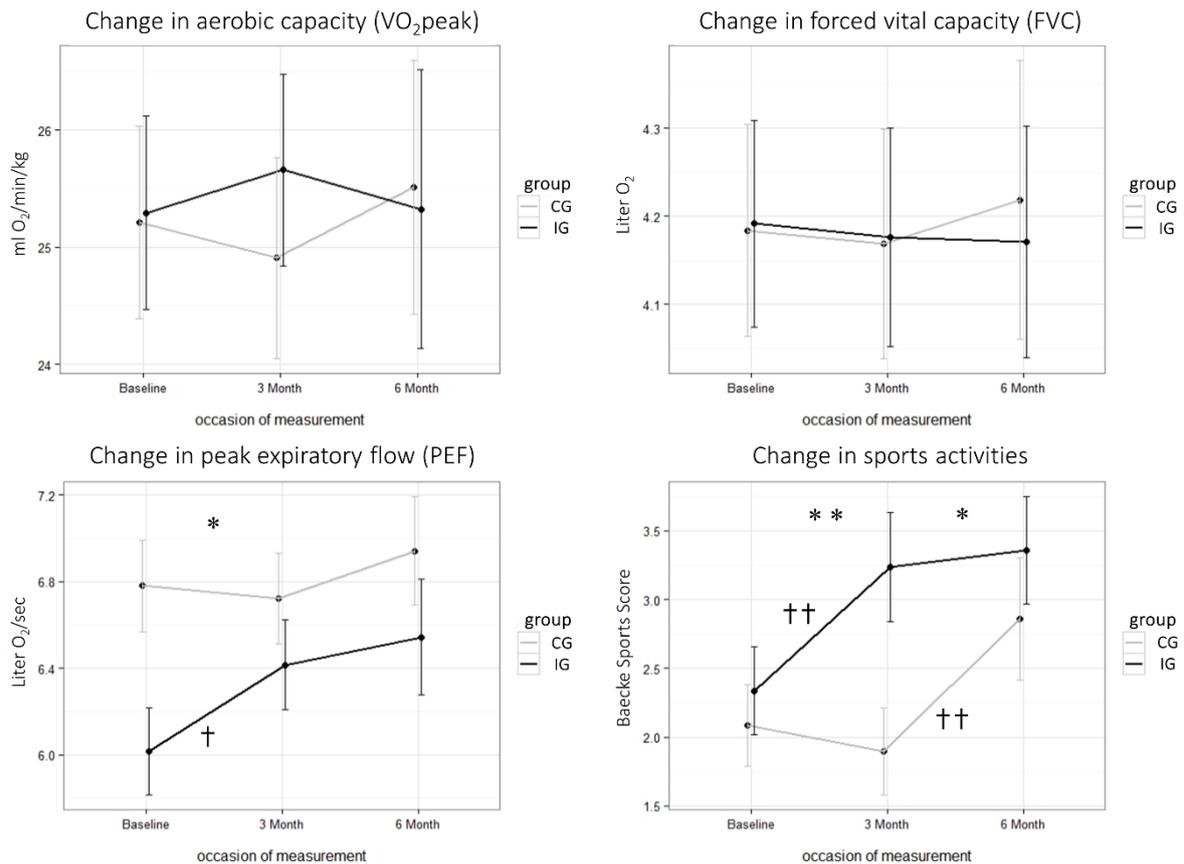


Abbildung 5: Veränderungen von Ausdauerleistungsfähigkeit (VO₂peak), Lungenfunktion (statisch: FVC und dynamisch: PEF) und Sportaktivitäten (Baecke Sportpunktzahl). Signifikante Zeiteffekte innerhalb einer Gruppe: † p<0.05, †† p<0.01; signifikante Gruppe*Zeit Effekte: * p<0.05, ** p<0.01

4 Diskussion

4.1 Akzeptanz der Internetintervention

Die internetbasierte Intervention zur Vermittlung eines Kräftigungs- und Ausdauertrainings hat sich in der Durchführung als praktikabel und wirkungsvoll erwiesen. Eine Online-Befragung zur Teilnehmerzufriedenheit mit trainings-, konzept- und motivationsbezogenen Fragen belegte die sehr gute Akzeptanz seitens der Teilnehmer (Tallner et al., 2013). Ein zentraler Aspekt zur Beurteilung internetbasierter Interventionen ist die Nutzungshäufigkeit, da hierüber die rezipierte Dosis der Intervention bestimmt wird. Die Trainingscompliance des e-Trainings wurde elektronisch über die Dokumentationsfunktion der Trainingssoftware erfasst, aber auch per Fragebogen. So konnte auch die sportliche Aktivität der Kontrollgruppe in der ersten Studienphase (ohne Softwarezugang) erfasst werden. Hier zeigte sich, dass die Kontrollgruppe ihre sportliche Aktivität nach 3 Monaten wie aufgefördert nicht verändert zu haben scheint. Bei der Interventionsgruppe nach 3 Monaten und der Kontrollgruppe nach 6 Monaten zeigte sich jeweils eine hochsignifikante, akzentuierte Steigerung, korrespondierend mit dem jeweiligen Start der Internetbetreuung. Die Zunahme der Sportpunktzahl der Interventionsgruppe um ca. einen Punkt entspricht in etwa ein bis eineinhalb zusätzlichen Stunden regelmäßiger, moderat intensiver sportlicher Aktivität pro Woche. Dies stimmt in etwa mit der elektronisch ermittelten Compliance überein, die bei durchschnittlich 6,82 dokumentierten Trainingseinheiten pro Monat liegt.

Eine geringe und/oder abfallende Nutzungshäufigkeit ist eines der größten Probleme internetbasierter Interventionen (Davies et al., 2012; Norman et al., 2007). Eine Nutzungshäufigkeit ab 1,6 Logins pro Woche wird als hoch eingeschätzt, die meisten Studien liegen im Bereich von etwa einem Login pro Woche. Mit der Nutzungshäufigkeit steht und fällt die Wirksamkeit der Intervention, da sie die rezipierte Dosis der Intervention entscheidend mitbestimmt (Davies et al., 2012). Aalbers et al. (Aalbers et al., 2011) stellten fest, dass die Effektivität der Intervention steigt, wenn die anvisierte Loginzahl über 10 Wochen gehalten werden kann. Das Problem der Nutzungshäufigkeit betrifft offenbar besonders Interventionen mit automatisierter, interaktiver Website; die online-Unterstützung durch einen Betreuer scheint zu längerer Interventionsnutzung zu führen (vgl. Dlugonski et al., 2012; Schulz et al., 2012). Beim eTraining war Kontakt mit dem Therapeuten über die Software-Plattform oder Email jederzeit möglich, zusätzlich hatten die Therapeuten die Anweisung, alle 4 Wochen telefonisch Kontakt zum Teilnehmer aufzunehmen, um die Compliance zu erhöhen. Die Nutzungshäufigkeit lag mit 6,82 dokumentierten Trainingseinheiten pro Monat zwar unter der Zielvorgabe von zwei Einheiten pro Woche, ist aber dennoch vergleichsweise hoch einzuschätzen.

Ein problematischer Aspekt war jedoch der deutliche Rückgang der Trainingshäufigkeit mit der Zeit. Während im ersten Trainingsmonat die Vorgabe von zwei Kräftigungseinheiten pro Monat perfekt eingehalten wurde, so machte sich bereits nach dem zweiten Monat ein deutlicher Rückgang bemerkbar (Abbildung 2). In den letzten drei Trainingsmonaten wurde relativ konstant noch durchschnittlich etwas mehr als einmal pro Woche trainiert. Somit scheint es bereits nach 3 Monaten schwer zu sein, die Adhärenz aufrechtzuerhalten. In der Tat scheinen Interventionen, die länger als 3 Monate andauern, weniger effektiv zu sein als kürzere; dies könnte an einem möglicherweise abnehmendem Interesse durch Nachlassen des Neuigkeitscharakters einer Intervention liegen (Motl & Gosney, 2008). Genauere Erklärungen für den Rückgang der Trainingshäufigkeit bleiben zur Zeit spekulativ; der Rückgang könnte in direkt trainingsbezogenen Faktoren begründet liegen oder auch in einer möglicherweise sinkenden Motivation, sich ins Teilnehmerinterface einzuloggen. Eine solche „Dokumentationsmüdigkeit“ wurde bei einigen Teilnehmern festgestellt, die zwar trainierten aber nicht mehr jede Trainingseinheit in der Software eintrugen. Stark rückläufige Compliance wurde auch in anderen internetbasierten Interventionen mit PmMS beobachtet. In einer dreimonatigen Studie zu internetbasierter Förderung körperlicher Aktivität bei PmMS (Motl et al., 2011) loggten sich in der ersten Interventionswoche noch 96% der Probanden ein, in den letzten Interventionswochen waren es nur noch 52%. Dlugonski et al. (Dlugonski et al., 2011) konnten bei derselben Intervention eine Korrelation zwischen der Nutzungshäufigkeit der Website und objektiver, per Akzelerometrie erhobener körperlicher Aktivität feststellen. Durch eine Erhöhung der Betreuungsintensität über „one-on-one“ Videocoachings konnte die Nutzungshäufigkeit gesteigert werden (Dlugonski et al., 2012).

Die Dropout-Quote von 14% nach 3 Monaten und 39% nach 6 Monaten ist hoch und könnte zu Verzerrungen geführt haben, sie ist aber nicht ungewöhnlich. In Heimtrainingsinterventionen mit PmMS verzeichneten Romberg et al. (Romberg, Virtanen, & Ruutiainen, 2005) 20% Dropout nach einem sechsmonatigen Ausdauer- und Krafttraining, Ertekin et al. (Ertekin, Ozakbas, Idiman, & Algun, 2012) und Sosnoff et al. (Sosnoff, Finlayson, McAuley, Morrison, & Motl, 2014) fanden Dropoutquoten von 23% respektive 19% jeweils nach einem dreimonatigen heimbasierten Kraft- und Gleichgewichtstraining. Bei einer 12monatigen Heimtrainingsintervention mit PmMS von Wonneberger et al. (Schmidt & Wonneberger, 2014) war ein relativ hoher Dropout von 51% zu verzeichnen, vermutlich aufgrund der langen Interventionsdauer und da nur alle 12 Wochen persönlicher Kontakt zwischen Trainierenden und Therapeuten hergestellt wurde. Somit ist die Dropoutquote des eTrainings nach 3 Monaten als positiv einzuschätzen, die Quote nach 6 Monaten jedoch sollte gesenkt werden. Maßnahmen hierzu wären eine wie bei Dlugonski et al. (Dlugonski et

al., 2012) evaluierte Erhöhung der Betreuungsdichte, oder eine stärkere Betonung der sozialen Komponente des Trainings. In der Studie von Learmonth und Kollegen (Learmonth, Marshall-Mckenna, Paul, Mattison, & Miller, 2013) erwies sich sozialer Benefit als zentraler Beweggrund für PmMS, an einem Trainingsprogramm teilzunehmen. Sozialer Benefit ließe sich durch die Integration eines sozialen Netzwerks in die Softwareplattform realisieren. Richardson et al. konnten in einer randomisiert kontrollierten Studie zeigen, dass eine „online-community“ als Zusatz zu einer internetgestützten Intervention zwar nicht die körperliche Aktivität steigern konnte, aber zu einer niedrigeren Drop-out-Rate führte (Richardson et al., 2010). Bisher haben aber hauptsächlich kommerzielle Anbieter das Potential von sozialen Netzwerken wie Facebook erkannt, in Interventionen zur Gesundheitsförderung finden sie nur wenig Anwendung (Gold et al., 2012). Es sind künftige Studien notwendig, um zu ermitteln wie soziale Netzwerke eingesetzt und gestaltet werden müssen, um die Nutzung und Adhärenz einer Intervention zu optimieren (Maher et al., 2014).

Die Nutzungshäufigkeit einer internetbasierten Intervention ist zentrales Qualitätsmerkmal und kann technisch und objektiv nachvollzogen werden; dennoch wird sie in Studien oft nicht bestimmt oder nicht angegeben (Norman et al., 2007). Künftige Studien sollten dies berücksichtigen und in Anbetracht des potentiellen Rückgangs nicht nur Mittelwerte, sondern auch den Zeitverlauf der Nutzungshäufigkeit berichten.

4.2 Lebensqualität

Durch das e-Training konnte keine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt werden. In mehreren Übersichtsarbeiten werden positive Effekte von körperlichem Training auf die Lebensqualität von PmMS beschrieben, die Resultate sind jedoch nicht immer eindeutig. Kuspinar et al. (Kuspinar, Rodriguez, & Mayo, 2012) schlossen in ihrer Meta-Analyse zur Wirksamkeit verschiedener Therapieformen auf die Lebensqualität bei PmMS 13 Studien mit körperlichem Training ein, die kumuliert eine Effektstärke von 0,43 aufwiesen; somit waren diese Studien effektiver als z.B. Medikationsstudien (Effektstärke 0,34). Motl und Gosney (Motl & Gosney, 2008) belegten die Wirksamkeit von körperlichem Training auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von PmMS in ihrer Meta-Analyse mit einer kleinen, heterogenen aber signifikanten Effektstärke von $g=0,23$. Signifikante Moderatoren für positive Effekte auf die Lebensqualität waren: Messung mit einem krankheitsspezifischen Fragebogen, Interventionsdauer von weniger als 3 Monaten, Trainingsumfang von mehr als 90 Minuten pro Woche und aerobes Training (nicht Krafttraining oder kombiniertes Training). In einer weiteren Übersichtsarbeit kommen die Autoren zu einem ähnlichen Schluss: Kräftigungstraining scheint generell im Vergleich zu Ausdauertraining weniger in der Lage zu sein, die Lebensqualität von PmMS zu erhöhen (Anthony & Gidugu, 2012). Im aktuellsten Review (Latimer-Cheung et al., 2013) kommen die Autoren aufgrund mangelnder, einheitlicher Studienresultate sogar zu dem Ergebnis, dass eine Steigerung der Lebensqualität von PmMS durch körperliches Training nicht gesichert ist. Dies steht im Widerspruch zu der 5 Jahre vorher durchgeführten Meta-Analyse (Motl & Gosney, 2008), was mit der damals geringeren Evidenzlage erklärt wird.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei PmMS ist also ein multidimensionales Konstrukt, das anscheinend nur unter bestimmten Voraussetzungen positiv durch Training beeinflusst werden kann. Hier scheint ein Nachteil des vorgestellten e-Trainings zu liegen. Bei der Intervention stand das Kräftigungstraining im Vordergrund, was wie dargestellt möglicherweise eine im Vergleich zu reinem Ausdauertraining ungünstigere Voraussetzung für eine Steigerung der Lebensqualität sein könnte. Bedeutender könnte jedoch das Fehlen von sozialen Kontakten und sozialer Unterstützung durch Gleichgesinnte in Trainingsgruppen sein (vgl. Anthony & Gidugu, 2012). Teilnehmer des e-Trainings hatten nur Kontakt zu ihrem Therapeuten, nicht zu anderen Teilnehmern. Dieses Problem sehen

auch Romberg und Kollegen (Romberg et al., 2005), die in einer ähnlichen Heimtrainingsintervention keine Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sahen. Sie inkludierten 114 PmMS in eine randomisierte kontrollierte Studie, deren Intervention aus 3 Wochen Rehabilitationsaufenthalt plus 23 Wochen heimbasiertes Kräftigungstraining ohne Großgeräte bestand. Die Funktionsfähigkeit konnte positiv beeinflusst werden, nicht aber die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Schulz und Kollegen (Schulz et al., 2004) evaluierten ein 8wöchiges supervidiertes Ausdauertraining in Gruppen mit dem HAQUAMS und konnten eine Verbesserung des Gesamtscores feststellen. Dies basierte jedoch hauptsächlich auf den Subskalen Kommunikation und Stimmung, die über ein heimbasiertes Online-Training möglicherweise nicht oder nur schwer angesprochen werden können.

Aubrey und Demain (Aubrey & Demain, 2012) konnten bei einer qualitativen Analyse einer Gruppentrainingsintervention mit PmMS die soziale Unterstützung und Kameradschaft als wichtige Elemente des krankheitsbezogenen Selbstmanagements ausmachen. Die Bedeutung der sozialen Komponente wird von Gillison et al. (Gillison, Skevington, Sato, Standage, & Evangelidou, 2009) unterstrichen, die in einer Meta-Analyse die Wirkung körperlichen Trainings auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Gesunden und chronisch kranken Personen untersuchten, unter spezieller Berücksichtigung auch der Zielsetzungen des Trainings: Gesundheitsförderung (Gesunde), Rehabilitation (nach reversiblen Gesundheitsproblem), oder Disease Management (chronische Erkrankungen). Bei allen Gruppen waren die Effekte auf die Lebensqualität bei Training in Gruppen signifikant höher als bei individuellem Training; bei Studien im Bereich Disease Management hatte nur Gruppentraining Effekte auf die Lebensqualität erzielen können, nicht aber individuelles Training ($ES=0,35$ vs. $ES=-0,02$). Als potentielle Ursache wurde unter anderem eine in Gruppen höhere Adhärenz zum Training und somit eine höhere konsumierte Trainingsdosis genannt. In der Tat konnte die im Zeitverlauf abnehmende Compliance bei der e-Trainingsintervention als eines der zentralen Probleme identifiziert werden. Somit sollte in künftigen Studien geprüft werden, ob und wie die vielfältigen Kommunikationsmöglichkeiten des Internets (social media, online communities) zielgerichtet eingesetzt werden können, um bei individuellem Training eine ähnlich hohe wahrgenommene soziale Unterstützung zu erzeugen wie bei Gruppentraining und so Effekte auf die Lebensqualität erzielt werden können.

4.3 Isometrische Maximalkraft

Ein genereller Nachteil der verwendeten isometrischen Maximalkraftmessung ist fehlende Spezifität in Bezug auf das dynamisch ausgeführte Kraftausdauertraining; eine dynamische Kraftmessung könnte Trainingserfolge hier besser abbilden (vgl. Morrissey, Harman, & Johnson, 1995). Dies konnte auch bei PmMS schon beobachtet werden: Teixeira und Kollegen (Teixeira et al., 2011) konnten nach einem sechswöchigen supervidierten Kräftigungstraining mit elastischen Gummibändern (Training 3mal pro Woche) zwar eine Steigerung der muskulären (dynamischen) Power, aber keine Steigerung der isometrischen Maximalkraft der Knieextensoren feststellen. Dennoch führte das eTraining zu einer statistisch signifikanten Steigerung der isometrischen Maximalkraft der Knieextensoren um 9% und der Knieflexoren um 13% nach 3 Monaten Training. Diese Kraftgewinne sind vergleichbar mit Ergebnissen aus Studien mit PmMS, die jeweils ein supervidiertes, progressives Krafttraining an Geräten zweimal pro Woche durchführten und ebenfalls die isometrische Maximalkraft der unteren Extremitäten erhoben. Gutierrez et al. (Gutierrez et al., 2005) ermittelten in einer achtwöchigen Prä-Post Studie mit 8 Probanden eine signifikante Kraftsteigerung der Knieextensoren um 7%, die Steigerung der Knieflexoren um 15% war nicht statistisch signifikant. Dalgas und Kollegen (Dalgas et al., 2009) fanden nach einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 38 Probanden über 12 Wochen eine Steigerung der Knieextension von 174Nm auf 194Nm und der Knieflexion von 73Nm auf 82Nm, was jeweils einer 11%igen Steigerung entspricht. De Souza-Teixeira und Kollegen (de Souza-Teixeira et al., 2009) registrierten in einer Prä-Post Studie mit 13 Probanden über 8 Wochen eine Steigerung der Knieextensoren um 15,5%. Diese Vergleichbarkeit der Interventionseffekte kann als Beleg für

Praktikabilität und Effektivität des internetbetreuten Trainings gewertet werden, zumal das Training in den oben zum Vergleich angeführten Studien sowohl supervidiert war als auch Gerätetraining mit Gewichten beinhaltete, was höhere Trainingsintensitäten und präzisere Trainingssteuerung im Vergleich zum Heimtraining ermöglicht.

Die Kontrollgruppe konnte die Ergebnisse der Interventionsgruppe jedoch nicht reproduzieren – Ursache hierfür könnte die geringere Trainingscompliance sein (siehe Abbildung 2) oder auch ein Bias durch vermehrte Dropouts in der zweiten Trainingsphase im Vergleich zur ersten ($n=31$ gegenüber $n=18$). Bei der Kraft der Rumpfextensoren konnten bei keiner Gruppe Steigerungen innerhalb der ersten 3 Monate beobachtet werden. Der signifikante Anstieg (Zeiteffekt) der Interventionsgruppe erst in der zweiten Studienphase könnte auf zu geringe Trainingsintensitäten in der Anfangsphase des Trainings hinweisen. Die Kraft der Rumpfbeuger hingegen nahm in der ersten Trainingsphase in beiden Gruppen signifikant zu, was auf Testlernerfekte schließen lässt. Bei der Interpretation der Wirkungen des eTrainings auf die Rumpfkraft könnten die Rumpfkraftübungen bzw. deren Ausführung eine Rolle spielen: a) der Widerstand bei Übungen der Rumpfmuskulatur kann nur schlecht durch Zugwiderstandsbänder oder Zusatzgewichte gezielt erhöht werden b) die Rumpfübungen (meist liegend) könnten mangelnde Spezifität in Bezug auf die sitzende, fixierte Testposition bei den Assessments aufweisen. In der Literatur bei PmMS konnten keine Anhaltspunkte hierzu gefunden werden - in keiner bekannten Studie an PmMS wurde die Kraft der Rumpfmuskulatur isometrisch getestet.

4.4 Lungenfunktion und aerobe Kapazität

Bei der Spiroergometrie wurden aufgrund der vermeintlich sehr leistungsheterogenen Stichprobe drei verschiedene Protokolle eingesetzt, um die Testdauer möglichst in dem für die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme empfohlenen zeitlichen Rahmen von acht bis zwölf Minuten zu halten (Kroidl et al., 2006). In der Tat war die leistungsfähigkeit sehr unterschiedlich und reichte von 0,85 bis 3,36 Watt/kg Körpergewicht. Die mittlere Herzfrequenz bei Testabbruch betrug 159 ± 17 Schläge, bei einer Range von 112 bis 195. Es ist bekannt, dass PmMS autonome Störungen aufweisen können, die sich in einer reduzierten Puls- und Blutdruckantwort auf Belastung äußern und dazu führen können, dass PmMS ihre Herzfrequenzreserve nicht so sehr ausschöpfen können wie Gesunde (Ponichtera-Mulcare, 1993; Ponichtera-Mulcare, Mathews, Glaser, & Gupta, 1995). Der durchschnittlich erreichte maximale Respiratorische Quotient von $1,09 \pm 0,09$ spricht dafür, dass die Mehrzahl der Teilnehmer nahe an der körperlichen Ausbelastung war, die Grenzen allerdings nicht völlig ausschöpfen konnte; erst ab einem respiratorischen Quotienten von 1,1 liegt eine Ausbelastung vor (Steinacker et al., 2002). Da eine absolute Ausbelastung nicht sichergestellt ist muss die Sauerstoffaufnahme-fähigkeit als $VO_2\text{peak}$ und nicht $VO_2\text{max}$ bezeichnet werden. Alles in allem kann aber doch davon ausgegangen werden, dass durch den bei der Ergospirometrie erzielten Ausbelastungsgrad die Ausdauerleistungsfähigkeit ausreichend valide erfasst werden konnte.

In Bezug auf die Ausdauerleistungsfähigkeit konnten jedoch keine signifikanten Veränderungen durch das e-Training beobachtet werden. Gemäß einer aktuellen Meta-Analyse zur aeroben Kapazität bei PmMS mit 40 Studien (Langeskov-Christensen, Heine, Kwakkel, & Dalgas, 2015) liegt die kleinste reliable Veränderung der $VO_2\text{peak}$ im Bereich von 10% des Messwertes liegen, eine Veränderung von bis zu 3,5 ml/min/kg durch Ausdauertraining ist möglich. Gründe für die fehlenden Trainingseffekte des eTrainings könnte die zu geringe Trainingshäufigkeit von einer Trainingseinheit pro Woche sein. Zusätzlich wurde das Ausdauertraining nicht anhand der Borg-Rückmeldung der Teilnehmer systematisch progressiert. Viele Teilnehmer führten bereits vor der Intervention regelmäßig ausdauerorientierte Aktivitäten durch, somit könnten additive Trainingseffekte durch die Intervention bei diesen Probanden schwer zu erreichen gewesen sein. Das Ausdauertraining war darüberhinaus sehr alltagsnah und individuell (favorisierte ausdauerorientierte Bewegungsformen

waren Ergometertraining, Nordic Walking, Jogging, Schwimmen, Walking und Training auf dem Crosstrainer) somit aber auch wenig standardisiert. Dies erschwert eine Interpretation zusätzlich.

Bei den Lungenfunktionsparametern lag die Vitalkapazität (FVC) der Teilnehmer in Bezug auf die alters- und geschlechtsspezifische Norm bei 108%, der maximale Spitzenfluss (PEF) betrug nur 84% der Norm. Auch bei Rasova et al. (Rasova et al., 2006) wurde eine FVC im Bereich der Norm und ein reduzierter PEF bei PmMS festgestellt. Der PEF wird vom Durchmesser der Atemwege und der Funktion der Atemmuskulatur bestimmt (Quanjer et al., 1994). Die Ergebnisse könnten also auf eine Schwäche der Atemmuskulatur hinweisen, die bei PmMS häufig bereits in frühem Krankheitsstadium beobachtet wird (Gosselink R, Kovacs, & Decramer, 1999). Beim PEF war ein signifikanter Anstieg bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 Monaten zu verzeichnen, Ursache könnte ein Kraftgewinn bei der Atem- oder Atemhilfsmuskulatur durch das Kräftigungstraining der oberen Extremitäten sein. Dies ist im Einklang mit der Studie von Mutluay und Kollegen (Mutluay et al., 2007), in der durch ein Heimtraining mit atemunterstützenden Übungen der oberen Extremitäten über 6 Wochen (RCT, n=40 PmMS) ebenfalls eine Verbesserung der Lungenfunktion gezeigt werden konnte. Auch Gosselink berichtet, dass Muskelschwäche der oberen Extremitäten die Funktion der Atemmuskulatur beeinflussen kann (Gosselink R et al., 1999). Die Vitalkapazität FVC blieb jedoch durch das e-Training unverändert; Gründe können der im Vergleich zum PEF bessere Ausgangszustand (108% der Norm) oder die Tatsache sein, dass bei PmMS das Lungenvolumen nicht so stark mit einer Schwäche der Atemmuskulatur einherzugehen scheint wie der maximale Spitzenfluss (Gosselink R et al., 1999). Der maximale Spitzenfluss war das einzige Outcome, bei dem signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei Baseline vorlagen; dies wird jedoch vom verwendeten linearen gemischten Modell statistisch kontrolliert, so dass die dargestellten Effekte hiervon nicht beeinflusst werden.

4.5 Körperliche Aktivität

Die sportliche Aktivität wurde erhoben, um die Stichprobe zu Studienbeginn charakterisieren zu können und um Interventionseffekte und die sportlichen Aktivitäten der Kontrollgruppe in der ersten Studienphase beurteilen zu können. Die körperliche Aktivität bei PmMS ist im Vergleich zu Gesunden generell reduziert (Tallner, 2012). Die PmMS dieser Studie waren jedoch relativ aktiv. Der Sportindex des Baecke-Fragebogens der Gesamtstichprobe lag bei $2,65 \pm 0,74$, der Freizeitindex bei $3,01 \pm 0,87$ (Daten nicht im Ergebnisteil gezeigt). Somit sind die Werte dieser beiden Indices den Werten einer eigenen Querschnittserhebung von 632 PmMS in Deutschland ($2,64 \pm 0,84$ resp. $2,99 \pm 0,97$) sehr ähnlich und liegen nur knapp unter den Aktivitätswerten einer gesunden deutschen Stichprobe (Tallner, Mäurer, & Pfeifer, 2013a). Diese unerwartet hohe körperliche Aktivität erklärt sich vermutlich durch einen Selektionsbias durch die Rekrutierung, die in beiden Stichproben hauptsächlich über Internetauftritte, Zeitungsanzeigen und Veranstaltungen erfolgte. Somit haben sich vermutlich PmMS mit einer Affinität zu sportlicher Aktivität eher angesprochen gefühlt als inaktive PmMS.

4.6 Fatigue

Durch das internetbetreute Training konnte kein Effekt auf die Fatigue nachgewiesen werden. Andreasen und Kollegen (Andreasen, Stenager, & Dalgas, 2011) beschrieben in ihrem systematischen Review jedoch, dass körperliches Training bei PmMS durchaus das Potential hat, die Fatigue positiv zu beeinflussen. Die Studienergebnisse waren allerdings heterogen, was vermutlich daran liegt, dass viele der analysierten Studien an Stichproben durchgeführt wurden, die nicht an Fatigue litten. So schlossen die Autoren 8 Studien ein, deren Fatigewerte unterhalb vom Cutoff des verwendeten Messinstruments für Fatigue lagen – und in 6 dieser 8 Studien hatte körperliches Training keinen Effekt auf die Fatigue. In einer Meta-Analyse von Pilutti und Kollegen (Pilutti, Greenlee, Motl, Nickrent, & Petruzzello, 2013) konnte die Wirkung von körperlichem Training auf die Fatigue bei

PmMS mit einer Effektstärke von 0,45 belegt werden. Die Autoren gaben für das am häufigsten (in sieben Studien ihrer Analyse) verwendete Messinstrument, die Fatigue Severity Scale FSS (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989), die Baseline-Werte an. Diese betragen im Schnitt $4,9 \pm 1,6$ auf der Skala von 1-7 des FSS, dies entspricht einer schweren Fatigue (Cutoff-Wert ist 4,0). Das Vorhandensein einer Fatigue scheint also eine zentrale Voraussetzung für die Wirksamkeit von Trainingsinterventionen zu sein. Der WEIMuS Gesamtscore nimmt Werte zwischen 0 und 68 an, mit einem Cutoff für das Vorliegen einer Fatigue bei 32 (Flachenecker et al., 2008). Die Baselinewerte für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe lagen bei 21,3 respektive 23,5. Somit lag also keine klinisch relevante Fatigue bei der Stichprobe vor, was die fehlenden Interventionseffekte erklären kann.

Über welche Wirkmechanismen körperliches Training die Fatigue verbessern kann ist unklar; eine große Rolle spielt vermutlich die positive Wirkung auf die oft mit der Fatigue einhergehende inaktivitätsbedingte Dekonditionierung (Pilutti et al., 2013). Die untersuchte Stichprobe war jedoch überdurchschnittlich trainiert, was fehlende Trainingseffekte auf die Fatigue weiter erklären kann. Andreasen et al. (Andreasen et al., 2011) erwähnen zudem einen potentiellen Einfluss psychosozialer Faktoren innerhalb von Trainingsgruppen, die durch soziale Kontakte zu einer Neu-Interpretation von Symptomen führen und Verhaltensänderungen nach sich ziehen können. Soziale Kontakte zwischen Studienteilnehmern wurden jedoch während der e-Trainingsintervention nicht ermöglicht. In diesem Review kommen die Autoren schließlich zu dem Ergebnis, dass keine Rückschlüsse zur optimalen Trainingsdosis oder der besten Trainingsmodalität möglich sind. Eine Diskussion, ob die e-Trainingsintervention bei PmMS mit Fatigue in der Lage wäre, diese positiv zu beeinflussen ist also schwierig. Die Tatsache, dass erfolgreiche Krafttrainingsprogramme ebenfalls 2 mal pro Woche über 8-12 Wochen mit Schwerpunkt auf die unteren Extremitäten durchgeführt wurden, sowie die Kraftgewinne durch das e-Training auf die Beinmuskulatur lassen darauf schließen.

Die Zunahme der Fatigue in der Interventionsgruppe in der zweiten Trainingsphase ist schwierig zu interpretieren. Möglicher Grund können Verzerrungen durch den höheren Dropout in dieser Phase sein. Die Progression der Trainingsbelastung wurde in dieser Phase nicht verändert. Ob Einbrüche des Fatigueniveaus durch eine abwechslungsreichere Trainingsperiodisierung mit Phasen wechselnder (auch sinkender) Intensität vermeidbar gewesen wären ist eine interessante Forschungsfrage für künftige Studien.

4.7 Limitationen

Es wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt. Die Tester waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet, nicht jedoch die Probanden. Eine doppelte Verblindung ist in Rehabilitations- oder Trainingsstudien gewöhnlich nicht möglich; ebenso ist nicht verhinderbar, dass Probanden bei den Assessments unbeabsichtigt oder sogar unbewußt ihre Gruppenzugehörigkeit preisgeben (vgl. (Asano et al., 2009)). Dies traf auch auf die vorliegende Studie zu. Die Assessments wurden von mehreren Testern und an zwei Zentren durchgeführt. Die verwendeten Testgeräte waren in beiden Zentren baugleich. Die Tester wurden gemeinsam und intensiv geschult und die ersten Tests wurden nur in Tester-Paarungen mit gegenseitiger Supervision durchgeführt, um die Interrater-Variabilität möglichst gering zu halten. Dennoch kann dieser Bias nicht ausgeschlossen werden.

Durch die Schwerpunkte der Rekrutierung über Internet und Zeitungsannoncen ist vermutlich eine überdurchschnittlich aktive und sport-affine Stichprobe rekrutiert worden (vgl. Tallner et al., 2013a), darüberhinaus wurden nur PmMS mit einem EDSS von maximal 4,0 eingeschlossen. Die Ergebnisse sind also nicht ohne weiteres auf inaktive und/oder schwerer Betroffene verallgemeinerbar. Der große Einzugskreis bei internetbasierten Interventionen ermöglicht den Einschluss großer

Patientenkollektive, besitzt aber auch Nachteile. Aufgrund des teilweise weiten Anfahrtswegs (bis zu 600km) zu den Assessments in die Studienzentren musste die Anzahl der Tests so gering wie möglich gehalten werden, um die Reise Strapazen für die Teilnehmer zu minimieren. So konnte keine Testgewöhnungsphase vor der Baseline-Messung stattfinden, was Testlernerfekte begünstigen kann. Es konnte jedoch nur bei der Rumpfbeugung ein signifikanter Zeiteffekt bei beiden Gruppen beobachtet werden; Testlernerfekte bei anderen Outcomes sind also unwahrscheinlich. Aufgrund der Anfahrtswege konnten ausgeschiedene Teilnehmer auch nicht motiviert werden, zu den verbleibenden Assessments (auf eigene Kosten) anzureisen; eine Intention-to-treat Analyse konnte daher nicht durchgeführt werden. Aufgrund der notwendigen Großgeräte für Kraftmessung und Spiroergometrie konnte auf eine Messung im Studienzentrum nicht verzichtet werden. Hier liegt also auch eine Limitierung für die Machbarkeit und Disseminierbarkeit internetbasierter Interventionen. Des Weiteren wurde die Studie nicht im klinischen Setting durchgeführt, es gab keine klinische Observation oder Dokumentation. Über den Kontakt mit dem Trainingstherapeuten konnten für die Compliance potentiell relevante gesundheitliche, berufliche oder private Probleme der Interventionsgruppe registriert werden. Für die Kontrollgruppe in der ersten Studienphase bestand diese Möglichkeit aufgrund fehlender Supervision nicht.

Beim Einsatz internetgestützter Verfahren bei Personen mit neurologischen Erkrankungen können Probleme wie kognitive oder motorische Schwierigkeiten (Handhabung technischer Geräte und Plattformen, Verständlichkeit von Manualen, Anforderungen an exekutive Funktionen) auftreten, die mit steigender Funktionseinschränkung der Teilnehmer zunehmen (Torsney, 2003). Eine Teilnehmerbefragung nach Ende der Intervention bestätigte jedoch eine hohe Akzeptanz, Zufriedenheit mit der Intervention und gute Handhabbarkeit der Softwareplattform (Tallner et al., 2013).

Ein bedeutender Nachteil der internetbasierten Betreuung ist fehlende direkte Supervision. Es wurden keine Kameras, Bewegungserfassungssysteme oder andere objektive Methoden der Trainingsbeobachtung verwendet, was unfunktionale Übungsausführungen begünstigen kann. Die Evaluation des Trainings konnte nur anhand der subjektiven Rückmeldung und Dokumentation der Teilnehmer stattfinden, Fehl- und Falscheintragungen sind nicht ausgeschlossen.

Die eingesetzte Intervention ist eine Mischung aus pragmatic trial (durchgeführt in der tatsächlichen Lebensumwelt der Probanden) und explanatory trial (Testung der Wirksamkeit unter standardisierten Bedingungen). Es wurde versucht, die Intervention so gut wie möglich zu standardisieren (Krafttraining: festgelegte Progression von Wiederholungs- und Serienzahlen, Festlegung der zu trainierenden Muskelgruppen; Ausdauertraining: Trainingsempfehlungen anhand der Spiroergometrie; Beide: Festlegung der jeweiligen Trainingshäufigkeit pro Woche). Gleichzeitig wurde versucht, die bisherigen Trainings- und Bewegungsgewohnheiten sowie die Alltagsgestaltung der Teilnehmer zu berücksichtigen und in eine ganzheitliche Trainingsgestaltung einzubeziehen. (Aktive) Teilnehmer wurden explizit darauf hingewiesen, dass sie den bisher gewohnten Umfang ihrer Bewegungsaktivitäten wegen der Studienteilnahme nicht reduzieren müssen, aber dokumentieren sollten. Dadurch entstand eine sehr unterschiedliche Trainingshäufigkeit der Interventionsgruppe mit einer Range von 22 bis 69. Die Einbeziehung vielfältiger, auch über die eigentliche Intervention hinausgehender Bewegungseinheiten liefert ein realitätsgetreues, patientenorientiertes Bild vom Bewegungsverhalten und ist somit eine wichtige Voraussetzung für eine langfristige Integration des Trainings in den Lebensalltag. Während der Intervention bedeutet es aber auch eine hohe Varianz, zudem ist die Abtrennung der verabreichten Intervention von den bereits existenten Bewegungsgewohnheiten schwierig. Bei konventionellen face-to-face Interventionen tritt dieses Problem vermutlich seltener in den Vordergrund, da meist nur die

besuchten Gruppentermine und nicht die gesamte körperliche Aktivität über eine mehrmonatige Interventionszeit dokumentiert und ausgewertet werden.

Die Trainingssteuerung erfolgte aus pragmatischen Gründen nicht objektiv (z.B. über die Bestimmung des Einwiederholungsmaximums), sondern anhand des subjektiven Belastungsempfindens der Teilnehmer über das Softwareinterface. Dadurch sinkt zwar der Standardisierungsgrad der Intervention, es bietet sich aber eine gute Möglichkeit, pragmatisch und individuell auf die heterogene Leistungsfähigkeit und teilweise symptomlimitierte Trainingsadaptation der Teilnehmer einzugehen. Diese Art der subjektiven Trainingssteuerung ist im Gesundheitssport die Regel; für den Einsatz auch bei PmMS sprechen mehrere Studien, die zeigen dass sich die subjektive Einschätzung der Belastung bei PmMS sowohl beim Kräftigungs- als auch Ausdauertraining nicht von der Gesunder unterscheidet (Guerra et al., 2014; Kiselka, Greisberger, & Heller, 2013; Morrison et al., 2008). Signifikante Steigerungen der proximalen Outcomes Muskelkraft, sportliche Aktivität und Lungenfunktion nach drei Monaten lassen darauf schließen, dass das Training tatsächlich wirksam umgesetzt werden konnte.

5 Ausblick: Potential internetbetreuten Trainings bei PmMS

Die vielfältigen positiven Wirkungen von körperlicher Aktivität und körperlichem Training bei MS sind mittlerweile in zahlreichen Übersichtsarbeiten belegt worden (z.B. Asano et al., 2009; Dalgas & Stenager, 2012; Latimer-Cheung et al., 2013; Pearson, Dieberg, & Smart, 2015). Des weiteren zeigen Reviews und Meta-Analysen, dass das Internet effektiv zur Vermittlung von bewegungsbezogenen Interventionen bei Gesunden (Davies et al., 2012; Webb, T. L. et al., 2010), Älteren (Aalbers et al., 2011; Ammann et al., 2012) und auch chronisch kranken Personen (Murray et al., 2005) eingesetzt werden kann. Bei Personen mit MS, die aufgrund ihrer hohen Internet-Affinität (Haase et al., 2012; Weiss, 2007) eine geeignete Zielgruppe für Internetinterventionen sind, existieren erst einige wenige Studien. Darunter finden sich jedoch vielversprechende und effektive Ansätze aus dem Bereich Verhaltensänderung/Förderung körperlicher Aktivität (Motl et al., 2011), web-basierte Physiotherapie (Finkelstein et al., 2008; Paul et al., 2014) oder bewegungsbezogenes Fatigue Management (D'hooghe et al., 2013). Die Akzeptanz der Teilnehmer für diese Art der Intervention war jeweils sehr gut – so auch bei der vorliegenden e-Training Intervention. Diese führte auch zu signifikanten Verbesserungen der proximalen Outcomes Lungenfunktion, sportliche Aktivität und Kraft der unteren Extremitäten bei leicht betroffenen PmMS. Eine weitere Studie zeigte die Praktikabilität und auch Effektivität der gleichen e-Trainingsplattform auch bei schwerer betroffenen PmMS (EDSS 3,8+/-1,3; Range 2-6,0; Frevel & Mäurer, 2015). Darüberhinaus hat sich in einer multizentrischen Studie (Schuh, Hentschke, & Mäurer, 10.6.2013) gezeigt, dass die e-Trainingsplattform geeignet ist, von einem Standort aus zentral die Trainingsbetreuung für eine beliebige Anzahl teilnehmender Studienzentren durchzuführen. Somit erscheint diese Interventionsform durch ihre Ortsungebundenheit sehr gut geeignet, die für PmMS geforderten ganzheitlichen, barrierefreien und flexibel anpassbaren Interventionen zur langfristigen Bindung an körperliche Aktivität (Asano et al., 2009) flächendeckend anbieten zu können. Über internetbasierte, bewegungsbezogene Nachsorgemaßnahmen im Anschluss an die stationäre Rehabilitation könnte so die Versorgung von PmMS optimiert werden.

Das Potential internetbasierter Interventionen ist jedoch aktuell noch nicht ausgeschöpft. Gerade im Bereich Kommunikation bietet das Internet mit seinen technischen Möglichkeiten, im speziellen soziale Medien und Netzwerke, noch viele Optionen (Hamm et al., 2013; Maher et al., 2014). Neben den technisch-kommunikativen Möglichkeiten des Internets scheinen für internetbasierte Interventionen zur Bewegungsförderung die Verwendung von Theorien und Modellen der

Verhaltensänderung (Webb, T., Joseph, J., Yardley, L., & Michie, S., 2010) sowie die Integration spieletypischer Mechanismen zur Erhöhung der Bindung und Nutzungshäufigkeit vielversprechend (Lister, West, H. Joshua, Cannon, Sax, & Brodegard, 2014; Lyons & Hatkevich, 2013; Taylor & Griffin, 2015). Dies bleibt jedoch in künftigen Studien zu belegen. Weiterer Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der gesundheitsökonomischen Evaluation (Kairy, Lehoux, Vincent, & Visintin, 2009; Tate, Finkelstein, Khavjou, & Gustafson, 2009). Dies steht auch für das vorgestellte eTraining noch aus.

6 Acknowledgements

Die Studie wurde mit finanzieller Unterstützung durch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung (www.ghst.de), die Bayer Vital GmbH und die deutsche Stiftung Neurologie (<http://www.deutsche-stiftung-neurologie.de>) durchgeführt. Beteiligte Studienzentren waren das Institut für Sportwissenschaft und Sport der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und das Caritas Krankenhaus in Bad Mergentheim.

7 Literatur

- Aalbers, T., Baars, M. A. E., & Rikkert, M. G. M. O. (2011). Characteristics of effective Internet-mediated interventions to change lifestyle in people aged 50 and older: a systematic review. *Ageing research reviews*, 10(4), 487–497. doi:10.1016/j.arr.2011.05.001
- Ammann, R., Vandelanotte, C., Vries, H. de, & Mummery, K. (2012). Can a Website-Delivered Computer-Tailored Physical Activity Intervention Be Acceptable, Usable, and Effective for Older People? *Health education & behavior : the official publication of the Society for Public Health Education*. doi:10.1177/1090198112461791
- Andreasen, A., Stenager, E., & Dalgas, U. (2011). The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 17(9), 1041–1054. doi:10.1177/1352458511401120
- Anthony, W. & Gidugu, V. (2012). *Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on Psychological and Quality of Life Outcomes for Individuals with Multiple Sclerosis, 1996-2011*. Retrieved from <http://www.bu.edu/drrk/research-syntheses/multiple-sclerosis/effects-of-exercise/>
- Asano, M., Dawes, D. J., Arafah, A., Moriello, C., & Mayo, N. E. (2009). What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Multiple sclerosis*, 15(4), 412–421. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-63449112647&partnerID=40>
- Aubrey, G., & Demain, S. (2012). Perceptions of group exercise in the management of multiple sclerosis. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*, 19(10), 557–565. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84868667259&partnerID=40&md5=737ac15f968d729666547f2b89bccbad>
- Baecke, J. A. H., Burema, J., & Frijters, J. E. R. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 936–942.
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377–381.
- Bösch, D., & Cri e, C.-P. (2007). *Lungenfunktionsprüfung: Durchführung - Interpretation - Befundung*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Brown, L., & Weir, J. (2001). ASEP Procedures Recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power. *Journal of Exercise Physiologyonline*, 4(3), 1–21.
- D’hooghe, M., van Gassen, G., Kos, D., van Wijmeersch, B., Willekens, B., Decoo, D., . . . Nagels, G. (2013). Evaluating the effect of enhanced physical activity and energy management on fatigue in patients sufferig from multiple sclerosis: the MS TeleCoach study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(11 (Suppl.)), 554.
- Dalgas, U., & Stenager, E. (2012). Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(2), 81–95. doi:10.1177/1756285611430719
- Dalgas, U., Stenager, E., & Ingemann-Hansen, T. (2008). Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Multiple sclerosis*, 14(1), 35–53. doi:10.1177/1352458507079445
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H. J., Knudsen, C., . . . Ingemann-Hansen, T. (2009). Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*, 73(18), 1478–1484. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4
- Davies, C., Corry, K., van Itallie, A., Vandelanotte, C., Caperchione, C., & Mummery, W. K. (2012). Prospective associations between intervention components and website engagement in a publicly available physical activity website: the case of 10,000 Steps Australia. *Journal of medical Internet research*, 14(1), e4. doi:10.2196/jmir.1792

- Davies, C., Spence, J., Vandelanotte, C., Caperchione, C., & Mummery, K. (2012). Meta-analysis of internet-delivered interventions to increase physical activity levels. *International Journal of Behavioural Nutrition and Physical Activity*, *9*(52).
- de Souza-Teixeira, F., Costilla, S., Ayan, C., Garcia-Lopez, D., Gonzalez-Gallego, J., & de Paz, J. (2009). Effects of Resistance Training in Multiple Sclerosis. *International Journal of Sports Medicine*, *30*, 245–250.
- Dlugonski, D., Motl, R. W., & McAuley, E. (2011). Increasing physical activity in multiple sclerosis: replicating Internet intervention effects using objective and self-report outcomes. *Journal of rehabilitation research and development*, *48*(9), 1129–1136.
- Dlugonski, D., Motl, R. W., Mohr, D. C., & Sandroff, B. M. (2012). Internet-delivered behavioral intervention to increase physical activity in persons with multiple sclerosis: Sustainability and secondary outcomes. *Psychology, health & medicine*, *17*(6), 636–651. doi:10.1080/13548506.2011.652640
- Ertekin, O., Ozakbas, S., Idiman, E., & Algun, Z. C. (2012). Quality of life, fatigue and balance improvements after home-based exercise program in multiple sclerosis patients. *Noropsikiyatri Arsivi / Archives of Neuropsychiatry*, *49*(1), 33–38.
- Finkelstein, J., & Wood, J. (2012). Designing physical telerehabilitation System for Patients with Multiple Sclerosis. *eTelemed 2012: the Fourth International Conference on eHealth, Telemedicine and Social Medicine*, 68–71. Retrieved from http://www.thinkmind.org/download.php?articleid=etelemed_2012_4_10_40133
- Finkelstein, J., Lapshin, O., Castro, H., Cha, E., & Provance, P. G. (2008). Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *J. Rehabil. Res. Dev.*, *45*(9), 1361–1374.
- Flachenecker, P., König, H., Meissner, H., Müller, G., & Rieckmann, P. (2008). Fatigue in multiple sclerosis: Validation of the WEIMuS scale ("Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose"): Fatigue bei multipler sklerose: Validierung des Würzburger Erschöpfungs-Inventars bei Multipler Sklerose (WEIMUS). *Neurologie und Rehabilitation*, *14*(6), 299–306. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-60049086099&partnerID=40>
- Frevel, D., & Mäurer, M. (2015). Internet-based home training is capable to improve balance in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *European journal of physical & rehabilitation medicine*, *51*(1), 23–30.
- Gillison, F., Skevington, S., Sato, A., Standage, M., & Evangelidou, S. (2009). The effects of exercise interventions on quality of life in clinical and healthy populations: a metaanalysis. *Social Science and Medicine*, *68*(9), 1700–1710.
- Gold, J., Pedrana, A., Stooze, M., Chang, S., Howard, S., Asselin, J., . . . Hellard, M. (2012). Developing Health Promotion Interventions on Social Networking Sites: Recommendations from the FaceSpace Project. *Journal of medical Internet research*, *14*(1), e30.
- Gold, S. M., Heesen, C., Schulz, H., Guder, U., Mönch, A., Gbadamosi, J., . . . Schulz, K. H. (2001). Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Multiple sclerosis*, *7*(2), 119–130.
- Gosselink R, Kovacs, L., & Decramer, M. (1999). Respiratory muscle involvement in multiple sclerosis. *European Respiratory Journal*, *13*(2), 449–454.
- Guerra, E., Di Cagno, A., Mancini, P., Sperandii, F., Quaranta, F., Ciminelli, E., . . . Pigozzi, F. (2014). Physical fitness assessment in multiple sclerosis patients: a controlled study. *Research in developmental disabilities*, *35*(10), 2527–2533. doi:10.1016/j.ridd.2014.06.013
- Gutierrez, G. M., Chow, J. W., Tillman, M. D., McCoy, S. C., Castellano, V., & White, L. J. (2005). Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *86*(9), 1824–1829.

- Haase, R., Schultheiss, T., Kempcke, R., Thomas, K., & Ziemssen, T. (2012). Use and acceptance of electronic communication by patients with multiple sclerosis: a multicenter questionnaire study. *Journal of medical Internet research*, *14*(5), e135. doi:10.2196/jmir.2133
- Hamm, M. P., Chisholm, A., Shulhan, J., Milne, A., Scott, S. D., Klassen, T. P., & Hartling, L. (2013). Social media use by health care professionals and trainees: a scoping review. *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges*, *88*(9), 1376–1383. doi:10.1097/ACM.0b013e31829eb91c
- Kairy, D., Lehoux, P., Vincent, C., & Visintin, M. (2009). A systematic review of clinical outcomes, clinical process, healthcare utilization and costs associated with telerehabilitation. *Disability and rehabilitation*, *31*(6), 427–447. doi:10.1080/09638280802062553
- Kiselka, A., Greisberger, A., & Heller, M. (2013). Perception of muscular effort in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, *32*(2), 415–423. doi:10.3233/NRE-130863
- Kroidl, R. F., Schwarz, S., & Lehnigk, B. (2006). *Kursbuch Spiroergometrie: Technik und Befundung verständlich gemacht*: Thieme Verlag, Stuttgart.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, *46*(10), 1121–1123.
- Kurtzke, J. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, *33*, 1444–1452.
- Kuspinar, A., Rodriguez, A. M., & Mayo, N. E. (2012). The effects of clinical interventions on health-related quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *18*(12), 1686–1704. doi:10.1177/1352458512445201
- Langeskov-Christensen, M., Heine, M., Kwakkel, G., & Dalgas, U. (2015). *Aerobic Capacity in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Sports Medicine. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84924113474&partnerID=40&md5=88ecf071c8439320cbe59fe5d8a6051a>
- Latimer-Cheung, A. E., Pilutti, L. A., Hicks, A. L., Martin Ginis, Kathleen A, Fenuta, A. M., MacKibbin, 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. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *94*(9), 1800-1828.e3. doi:10.1016/j.apmr.2013.04.020
- Learmonth, Y. C., Marshall-Mckenna, R., Paul, L., Mattison, P., & Miller, L. (2013). A qualitative exploration of the impact of a 12-week group exercise class for those moderately affected with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, *35*(1), 81–88. doi:10.3109/09638288.2012.688922
- Lister, C., West, H. Joshua, Cannon, B., Sax, T., & Brodegard, D. (2014). Just a Fad? Gamification in Health and Fitness Apps. *JMIR Serious Games*, *2*(2), e9. doi:10.2196/games.3413
- Lyons, E. J., & Hatkevich, C. (2013). Prevalence of behavior changing strategies in fitness video games: theory-based content analysis. *Journal of medical Internet research*, *15*(5), e81. doi:10.2196/jmir.2403
- Maher, C. A., Lewis, L. K., Ferrar, K., Marshall, S., Bourdeaudhuij, I. de, & Vandelanotte, C. (2014). Are health behavior change interventions that use online social networks effective? A systematic review. *Journal of medical Internet research*, *16*(2), e40.
- Marcus, B., Nigg, C., Riebe, D., & Forsyth, L. (2000). Interactive Communication Strategies: Implications for Population-Based Physical Activity Promotion. *American journal of preventive medicine*, *19*(2), 121–126.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., . . . Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *50*(1), 121–127.

- Meyer, F., Borst, M., Buschmann, H., Ewert, R., Friedmann-Bette, B., Ochmann, U., . . . Worth, H. (2013). Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie*, *67*, 16–34.
- Morrison, E. H., Cooper, D. M., White LJ, Larson, J., Leu, S. Y., Zaldivar, F., . . . AV. (2008). Ratings of perceived exertion during aerobic exercise in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *89*(8), 1570–1574.
- Morrissey, M. C., Harman, E. A., & Johnson, M. J. (1995). Resistance training modes: Specificity and effectiveness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *27*(5), 648–660. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0029031551&partnerID=40&md5=629ed33681bb712b740edc0469080d38>
- Motl, R. W., Dlugonski, D., Wojcicki, T. R., McAuley, E., & Mohr, D. C. (2011). Internet intervention for increasing physical activity in persons with multiple. *Multiple sclerosis*, *17*(1), 116–128. doi:10.1177/1352458510383148
- Motl, R., & Gosney, J. (2008). Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis*, *14*(1), 129–135.
- Murray, E., Burns, J., See, T. S., Lai, R., & Nazareth, I. (2005). Interactive Health Communication Applications for people with chronic disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (4), CD004274. doi:10.1002/14651858.CD004274.pub4
- Mutluay, F. K., Demir, R., Ozyilmaz, S., Caglar, A. T., Altintas, A., & Gurses, H. N. (2007). Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation*, *21*(7), 595–602. doi:10.1177/0269215507075492
- Norman, G. J., Zabinski, M. F., Adams, M. A., Rosenberg, D. E., Yaroch, A. L., & Atienza, A. A. (2007). A review of eHealth interventions for physical activity and dietary behavior change. *American journal of preventive medicine*, *33*(4), 336–345. doi:10.1016/j.amepre.2007.05.007
- Paul, L., Coulter, E. H., Miller, L., McFadyen, A., Dorfman, J., & Mattison, Paul George G. (2014). Web-based physiotherapy for people moderately affected with Multiple Sclerosis; quantitative and qualitative data from a randomized, controlled pilot study. *Clinical rehabilitation*, *28*(9), 924–935. doi:10.1177/0269215514527995
- Pearson, M., Dieberg, G., & Smart, N. (2015). Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: A meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. doi:10.1016/j.apmr.2015.02.011
- Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V., & Göppfarth, D. (2014). Epidemiology of multiple sclerosis in Germany. Regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance. *Nervenarzt*, *85*(8), 990–998. doi:10.1007/s00115-014-4097-4
- 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. *Psychosomatic Medicine*, *75*(6), 575–580. doi:10.1097/PSY.0b013e31829b4525
- Ponichtera-Mulcare, J. A. (1993). Exercise and multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *25*(4), 451–465.
- Ponichtera-Mulcare, J. A., Mathews, T., Glaser, R. M., & Gupta, S. C. (1995). Maximal aerobic exercise of individuals with multiple sclerosis using three modes of ergometry. *CLIN. KINESIOLOGY*, *49*(1), 4–13.
- Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R., & Yernault, J. C. (1994). [Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society]. *Revue des maladies respiratoires*, *11 Suppl 3*, 5–40.
- Rasova, K., Havrdova, E., Brandejsky, P., Zálisová, 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. *Multiple sclerosis*, *12*(2), 227–234.

- Richardson, C. R., Buis, L. R., Janney, A. W., Goodrich, D. E., Sen, A., Hess, M. L., . . . Piette, J. D. (2010). An online community improves adherence in an Internet-mediated walking program. Part 1: Results of a randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*, 12(4), e71p.1. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-78651272504&partnerID=40&md5=b7872c0cbff0d8c9bfc51d3aa6074973>
- Romberg, A., Virtanen, A., & Ruutiainen, J. (2005). Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 252(7), 839–845. doi:10.1007/s00415-005-0759-2
- Schmidt, S., & Wonneberger, M. (2014). Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: impact of baseline fatigue. *Journal of the neurological sciences*, 336(1-2), 29–35. doi:10.1016/j.jns.2013.09.035
- Schuh, K., Hentschke, C., & Mäurer, M. (2013). *Impact of individualised physical training on fatigue in multiple sclerosis patients treated with fingolimod (Gilenya(r)). Design of a phase IV study (PACE)*. Barcelona. 23. Meeting of the European Neurological Society ENS. Retrieved from www.
- Schulz, D. N., Schneider, F., Vries, H. de, van Osch, L. A., van Nierop, P. W., & Kremers, S. P. (2012). Program completion of a web-based tailored lifestyle intervention for adults: differences between a sequential and a simultaneous approach. *Journal of medical Internet research*, 14(2). Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84862316524&partnerID=40&md5=0862680b1899b2a9f4e1a0b6653cf05f>
- Schulz, K.-H., Gold, S. M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., . . . Heesen, C. (2004). Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 225(1-2), 11–18. doi:10.1016/j.jns.2004.06.009
- Sosnoff, J. J., Finlayson, M., McAuley, E., Morrison, S., & Motl, R. W. (2014). Home-based exercise program and fall-risk reduction in older adults with multiple sclerosis: phase 1 randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 28(3), 254–263. doi:10.1177/0269215513501092
- Steinacker, J., Liu, Y., & Reißnecker, S. (2002). Abbruchkriterien bei der Ergometrie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 53(7+8), 228–229.
- Stout, R., Wirtz, P., Carbonari, J., & Del Boca, F. (1994). Ensuring Balanced Distribution of Prognostic Factors in Treatment Outcome Research. *Journal of Studies on Alcohol*, (Supplement No. 12), 70–75.
- Tallner, A. (2012). *Körperliche Aktivität und körperliche Funktionsfähigkeit - Erfassung und Wechselwirkungen bei Personen mit Multipler Sklerose* (Dissertation). Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen.
- Tallner, A., Mäurer, M., & Pfeifer, K. (2013a). Körperliche Aktivität bei Personen mit Multipler Sklerose in Deutschland. *Neurologie & Rehabilitation*, 19(4), 236–243.
- Tallner, A., Mäurer, M., & Pfeifer, K. (2013b). Multiple Sklerose und körperliche Aktivität - eine historische Betrachtung. *Der Nervenarzt*, 84(10), 1238–1244.
- Tallner, A., Tzschoppe, R., Peters, S., Mäurer, M., & Pfeifer, K. (2013). Internetgestützte Bewegungsförderung bei Personen mit Multipler Sklerose. *Neurologie & Rehabilitation*, 19(1), 35–46.
- Tate, D. F., Finkelstein, E. A., Khavjou, O., & Gustafson, A. (2009). Cost effectiveness of internet interventions: review and recommendations. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 38(1), 40–45. doi:10.1007/s12160-009-9131-6
- Taylor, M., & Griffin, M. (2015). The use of gaming technology for rehabilitation in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(4), 355–371. doi:10.1177/1352458514563593

- Teixeira, F. S., Gonzalo, R. F., Murua, J. A. H., Bresciani, G., Gutierrez, A. J., & Fernandez, J. A. P. (2011). Elastic band training for multiple sclerosis patients: A pilot study. *J. Phys. Ther. Sci.*, *23*(2), 307–311. doi:10.1589/jpts.23.307
- Torsney, K. (2003). Advantages and disadvantages of telerehabilitation for persons with neurological disabilities. *NeuroRehabilitation*, *18*(2), 183–185.
- Wagner, P., & Singer, R. (2003). Ein Fragebogen zur Erfassung der habituellen körperlichen Aktivität verschiedener Bevölkerungsgruppen. *Sportwissenschaft*, *33*(4), 383–397.
- Webb, T. L., Joseph, J., Yardley, L., & Michie, S. (2010). Using the internet to promote health behavior change: a systematic review and meta-analysis of the impact of theoretical basis, use of behavior change techniques, and mode of delivery on efficacy. *Journal of medical Internet research*, *12*(1), e4. doi:10.2196/jmir.1376
- Webb, T., Joseph, J., Yardley, L., & Michie, S. (2010). Using the Internet to Promote Health Behavior Change: A Systematic Review and Meta-analysis of the Impact of Theoretical Basis, Use of Behavior Change Techniques, and Mode of Delivery on Efficacy. *Journal of medical Internet research*, *12*(1), e4.
- Weiss, M. (2007). *New Survey finds Technology plays a Critical Role in Lives of People with Multiple Sclerosis, Yet Many Are Not Using It to Overcome Disease-Related Challenges*. Retrieved from <http://multivu.prnewswire.com/mnr/bayer/30325/>