

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Sport und Bewegung als verlaufsmodifizierende Therapie der Multiplen Sklerose?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Puya Kuhwand
aus Köln

promoviert am 04. Oktober 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

2. Gutachter: Professor Dr. med. H. C. Lehmann

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin oder eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 1. Juni 2022

Unterschrift:



Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Jun.-Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer danke ich für seine exzellente Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Auch möchte ich allen Mitarbeitern des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin danken, insbesondere Sebastian Proschinger, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	6
2. EINLEITUNG.....	7
3. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	8
3.1. Autoimmunerkrankungen.....	8
3.2. Multiple Sklerose	9
3.2.1. Diagnostik und Klassifikation.....	10
3.2.2. Geschichte und Therapie	11
3.3. Nichtmedikamentöse Einflüsse durch Sport und Bewegung	12
3.3.1. Oxidativer Stress und Inflammation	13
3.3.2. Biomolekulare Veränderungen	13
3.3.3. Immunsystem	14
3.3.4. Sport und Bewegung bei Multipler Sklerose	15
4. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	16
5. MATERIAL UND METHODEN.....	17
5.1 Überblick.....	17
5.2. Ausgewählte Abbildungen der Veröffentlichung	18
6. ERGEBNISSE.....	20
7. DISKUSSION	21
7.1. Ausgangsannahmen	21
7.2. Tiermodelle.....	21
7.3. Unterscheidung der MS-Typen	22
7.4. Krankheitsbeginn und Dauer und Art der Intervention.....	23
7.5. Messparameter.....	24
7.6. Design und Querschnittstudien.....	25
7.7. Qualitätsanalyse	26
7.7.1. Cochrane Risk of Bias	26
7.7.2. American Academy of Neurology	26
7.8. Limitationen.....	27
7.9. Empfehlungen.....	28
8. FAZIT UND AUSBLICK	29
9. LITERATURVERZEICHNIS	30
10. VOLLTEXT DER VERÖFFENTLICHUNG	35

Abkürzungsverzeichnis

AAN	–	American Academy of Neurology
AIE	–	Autoimmunerkrankungen
BDNF	–	Brain-derived neurotrophic factor
CIS	–	Clinically isolated syndrome
CRoB	–	Cochrane Risk of Bias
DMT	–	Disease-modifying therapy
EAE	–	Experimental autoimmune encephalomyelitis
EBV	–	Epstein-Barr-Virus
EDSS	–	Expanded disability status scale
FES	–	Functional electrical stimulation cycling
HIIT	–	High-intensity interval training
MBP	–	Myelin basic protein
MMP	–	Matrix-Metalloproteinase
MOG	–	Myelin oligodendrocyte glycoprotein
MRT	–	Magnetresonanztomographie
MS	–	Multiple sclerosis
MSFC	–	Multiple sclerosis functional composite
NSAID	–	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NFL	–	Neurofilament light chain
NCD	–	Non-communicable disease
NSE	–	Neuronen-spezifische Enolase
PASAT	–	Paced auditory serial addition test
PDDS	–	Patient determined disease scale
PPMS	–	Primary progressive multiple sclerosis
PRISMA	–	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews Meta-Analyses
RAGT	–	Robot-assisted gait training
(R)CT	–	(Randomized) controlled trial
ROS	–	Reactive oxygen species
RRMS	–	Relapsing-remitting multiple sclerosis
TNF- α	–	Tumornekrosefaktor- α
VO _{2max}	–	Maximale Sauerstoffaufnahme

1. Zusammenfassung

Die Zahl der Erkrankten an Multipler Sklerose (MS) und damit verbundene wirtschaftliche Last nehmen stetig zu. Aufgrund einer größtenteils unklaren Ursache der Krankheitsentstehung besteht aktuell keine Heilungsmöglichkeit durch die medikamentöse Standardbehandlung. Das Interesse an Sport und Bewegung im Kontext der supportiven Maßnahmen ist daher in den letzten Jahren zunehmend gewachsen. Jedoch mangelt es momentan noch an hochwertigen Studien, die darüber hinaus auch einen verlaufsmodifizierenden Effekt durch körperliche Aktivität nachweisen können.

Vor diesem Hintergrund soll diese kumulative Dissertation der Frage nachgehen, ob Sport und Bewegung eine krankheitsmodifizierende Therapie (*disease-modifying therapy, DMT*) der MS bilden können. Die Promotionsschrift basiert auf einer systematischen Übersichtsarbeit, die im Journal of Neurology veröffentlicht wurde und zu der ich substantiell beigetragen habe (siehe Anhang). Darüberhinausgehend wird hier der erweiterte wissenschaftliche Hintergrund von Autoimmunkrankheiten, in den die MS eingebettet wird, sowie die Wechselwirkung von Sport und (Neuro-)Inflammation beleuchtet. Im Anschluss erfolgt eine vertiefende Diskussion darüber, wie die Ergebnisse interpretiert und welche Rückschlüsse insgesamt gezogen werden können.

Zusammenfassend ergibt sich, dass anhand der gegenwärtigen Studienlage regelmäßige sportliche Betätigung womöglich den MSFC (*multiple sclerosis functional composite*) positiv beeinflusst und die Schubhäufigkeit verringert, wohingegen der EDSS (*expanded disability status scale*), die Läsionslast und das Hirnvolumen wahrscheinlich unverändert bleiben. Auch körperliche Aktivität oder das Fitnesslevel zeigen vermutlich keine signifikante Korrelation zu diesen Messparametern. Somit stehen die Resultate dieser Arbeit aktuellen Überlegungen eines positiven Einflusses von Sport und Bewegung auf den Verlauf der MS tendenziell entgegen.

Insgesamt sind die Studien zu heterogen und deren Ergebnisse noch zu inkonsistent, um eine klare, hochwertige Empfehlung für oder gegen Sport und Bewegung als verlaufsmodifizierende Therapie bei MS auszusprechen. Die Qualität und insbesondere die Methodik könnte in Zukunft durch einheitliche und objektive Standards sowie bessere Studiendesigns gesteigert werden.

2. Einleitung

Multiple Sklerose ist eine unheilbare neurologische Erkrankung und die führende nicht traumatische Ursache für bleibende Behinderungen unter jungen Erwachsenen.¹ Die Prävalenz und sozioökonomischen Folgen haben in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen.^{2,3} Betroffene entwickeln in der Folge oft einen chronisch fortschreitenden Verlauf. Einige Krankheitszeichen umfassen unter anderem Gehbehinderung, Seheinschränkungen und Fatigue. Da der Ursprung der MS ungeklärt ist, gibt es bislang auch keine kausale Behandlung. Die medikamentöse Standardtherapie dient daher größtenteils der Linderung von Symptomen und Verminderung von Schüben.³ Insgesamt ist MS eine sehr langwierige Erkrankung, die die Lebensqualität der Patienten und Angehörigen deutlich einschränkt.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen wie zum Beispiel Änderungen des Lebensstils haben aktuell einen ergänzenden Stellenwert und sind am ehesten im Kontext der Rehabilitation etabliert.⁴ Neuere wissenschaftliche Ergebnisse weisen entgegen anfänglichen Annahmen darauf hin, dass Sport und Bewegung sogar auf den Krankheitsverlauf einen günstigen Einfluss nehmen können.^{5,6} Auch tierexperimentelle Studien lassen bereits einen positiven Effekt von sportlicher Betätigung auf den Krankheitsprogress von Mäusen mit experimenteller Autoimmunenkephalitis (EAE) erkennen.^{7,8} Es bleibt offen, ob und inwieweit sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen.

Insgesamt ist es schwierig Evidenzen hoher Qualität zu finden und Handlungsempfehlungen auszusprechen, da die Datenlage sehr inhomogen ist. Zum einen ist eine Verblindung im Studiendesign bei Sportinterventionen problematisch, zum anderen variieren die klinischen Scoring-Instrumente und Studienmodelle zum Teil erheblich. Zahlreiche Arbeiten beinhalten überdies lediglich subjektive Messinstrumente über Kognition und Lebensqualität, die keine allgemeingültigen Rückschlüsse erlauben.

Die Vision ist das Etablieren eines gesünderen Lebensstils durch eine krankheitsmodifizierende Therapie, welche frei von Nebenwirkungen und überall anwendbar ist. Dies dient im Idealfall nicht nur der Behandlung von Autoimmunkrankheiten wie MS, sondern auch der Bekämpfung vieler anderer Zivilisationskrankheiten.

3. Wissenschaftlicher Hintergrund

Im Folgenden soll der aktuelle Stand der Wissenschaft zum Zusammenhang zwischen Autoimmunkrankheiten, insbesondere MS, und dem Einfluss von Sport als nicht-medikamentöse Therapiemaßnahme beleuchtet werden. Es soll zunächst ein generelles Verständnis über die Charakteristika von Autoimmunkrankheiten vermittelt werden, um dann zu MS als wichtigstem neurologischen Vertreter dieser Krankheitsgruppe überzuleiten. Anschließend wird der Fokus auf neue therapeutische Wege, wie etwa den Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem, gelenkt. Zuletzt wird untersucht, ob und inwieweit Sport und Bewegung in der neueren Forschung bereits als eine krankheitsmodifizierende Therapie der MS empfohlen werden können.

3.1. Autoimmunerkrankungen

Multiple Sklerose gehört zur Kategorie der Autoimmunerkrankungen (AIE), bei denen das körpereigene Abwehrsystem fehlreguliert wird und daher nicht mehr korrekt zwischen „selbst“ und „fremd“ unterscheiden kann. Weitere Vertreter dieser Krankheitsgruppe sind etwa Hashimoto-Thyreoditis, Morbus Crohn, Diabetes Typ 1 oder Rheumatoide Arthritis.⁹ Frauen sind grundsätzlich etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Gynäkotropie), was zum Teil auf hormonelle Einflüsse von Östrogen und Progesteron zurückgeführt wird.¹⁰ All diese AIE verbindet ihr ähnlicher autoimmuner Pathomechanismus, dessen Genese jedoch weitgehend unklar ist.

Molekulare Mimikry wird als wichtiger Bestandteil dieses Pathomechanismus von AIE angesehen. Dies beschreibt, dass unser Immunsystem Antigenen ausgesetzt wird, deren Oberflächenstruktur körpereigenen Molekülen strukturell ähneln und dadurch eine Kreuzreaktivität entsteht.¹¹ Normalerweise werden innerhalb der Reihe der Lymphozyten autoreaktive B-Zellen im Knochenmark (engl. *bone marrow*) gebildet und eliminiert. Versagt etwa dieser Eliminierungs-Mechanismus, können diese B-Zellen zur Bildung von Autoantikörpern stimuliert werden. Bei der MS hingegen wird eher vermutet, dass die Ausräumung autoimmuner T-Zellen (in der Regel im Thymus) ausbleibt, diese dadurch Oberhand gewinnen und körpereigene neuronale Strukturen angreifen.²

Diverse Faktoren wie zum Beispiel Umwelteinflüsse oder genetische Prädisposition

werden zwar für den Verlust der immunologischen Toleranz in Betracht gezogen, die genaue Ursache ist jedoch noch unbekannt. Die Konsequenz einer ungeklärten Kausalität ist eine lediglich symptomatische Behandlung. Therapien dieser Art sind meist lebenslang und mit zahlreichen Nebenwirkungen vergesellschaftet, sodass dieses Gebiet noch großes Verbesserungspotential bietet.

Die Inzidenz und Prävalenz von AIE sind tendenziell deutlich steigend.¹² Dies ist in Summe nicht nur auf modernere diagnostische Möglichkeiten und eine steigende Lebenserwartung zurückzuführen, sondern aus evolutionärer Perspektive vermutlich auch auf Umweltfaktoren sowie einen veränderten Lebensstil der Menschen. Neben der Benutzung verarbeiteter Lebensmittel und einer erhöhten Stressexposition wird insgesamt auch die zunehmende Sesshaftigkeit und Bewegungsarmut in den letzten Jahrzehnten als möglicher epigenetischer Einflussfaktor angesehen.¹³⁻¹⁵

3.2. Multiple Sklerose

MS oder Encephalomyelitis disseminata ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung und gilt als die häufigste AIE des ZNS. Etwa 2,5-2,8 Millionen Menschen sind weltweit von einer diagnostizierten MS betroffen.¹⁶ Auffällig ist ein vermehrtes Auftreten in gemäßigten Breitengraden wie Europa und Nordamerika. Das Manifestationsalter gipfelt um das 30. Lebensjahr und Frauen sind 2-3-mal häufiger betroffen als Männer. Es gibt mehrere Verlaufsformen der Erkrankung. Die häufigste ist mit einem Anteil von 85% die schubförmig-remittierende MS (*relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS*). Daneben gibt es auch progrediente Verlaufsformen.²

Als vermutete ätiologische Risikofaktoren werden unter anderem Nikotinkonsum, Vitamin-D Mangel sowie eine stattgehabte Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektion diskutiert. Bjornevik et al. konnten 2022 in einer großangelegten Langzeitstudie an Millionen von US-Soldaten zeigen, dass in der Tat ein kausaler Zusammenhang zwischen einer durchgemachten EBV-Infektion und MS zu bestehen scheint. Das Risiko nach dieser Virusinfektion an MS zu erkranken ist hierbei um das 32-fache im Vergleich zu Nichtinfizierten erhöht. Noch vor der eigentlichen MS-Diagnose imponierte außerdem ein Anstieg von NFL (*Neurofilament light chain*), einem universellen MS-Marker für axonale Degeneration.¹⁷

Pathophysiologisch kommt es aus ungeklärten Gründen zur Bildung und ausbleibenden Eliminierung autoreaktiver T-Lymphozyten in der Peripherie, die durch Schäden an der Blut-Hirn-Schranke das Gehirn und Rückenmark befallen. Hiervon

sind insbesondere Oligodendrozyten in der weißen Substanz betroffen, welche die Myelinscheiden der Axone produzieren. Dieses Myelin ist für die elektrische Isolation der Nervenzellen verantwortlich und wird im Krankheitsverlauf schrittweise ausgedünnt. Die charakteristischen ZNS-Läsionen umfassen inflammatorische, degenerative und demyelinisierende Schäden. Die konsekutive Remyelinisierung sowie gliöse Narbenbildung (Sklerose) sind namensgebend für die MS.

Auf molekularer Ebene sind die Autoimmunkzellen unter anderem gegen körpereigene Kaliumkanäle, Calcium-abhängige Chloridkanäle (Anoctamin-2) und MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*) gerichtet.¹⁸⁻²⁰ In einer aktuellen Arbeit aus Italien an Mäusen mit chronischer EAE konnte ferner das Astrozyten-Protein S100B als molekularer Marker und mögliches therapeutisches Ziel der Krankheitsschwere bei MS identifiziert werden.²¹

Klinisch kennzeichnend sind neurologische Defizite im Rahmen von Schüben, die sich teilweise oder komplett zurückbilden können. Je nach Lage der Läsionen sind vielfältige Symptome möglich. Häufige Erstanzeichen umfassen Sehstörungen infolge einer Optikusneuritis und Sensibilitätsveränderungen, die sich zum Beispiel in einem Kribbelgefühl an Armen und Beinen äußern können. In der Folge treten auch kognitive, psychische und koordinative Probleme hinzu. Müdigkeit, Blasen- und sexuelle Dysfunktionen sowie letztlich fortschreitende Paresen erweitern das polysymptomatische Gesamtbild.³ Langfristig kann es in einigen Hirn- und Rückenmarksregionen auch zu Atrophien und somit dauerhaften neurologischen Behinderungen kommen.^{22,23}

3.2.1. Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnose wird anhand der McDonald Kriterien nach revidierter Fassung von 2017 gestellt.²⁴ Hierbei wird die räumliche und zeitliche Streuung (Disseminierung) anhand der Klinik, des Liquorbefundes und der ZNS-Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Räumliche Disseminierung bedeutet in dem Zusammenhang, dass unterschiedliche Herde mit klinischem Korrelat in der Bildgebung zu sehen sind, während zeitliche Disseminierung sich unter anderem darauf bezieht, dass entweder mehrere Schübe aufgetreten sind oder die ZNS-Läsionen im MRT ein ungleiches Alter ausweisen.

Die Einteilung der MS erfolgt nach ihrer Verlaufsform bzw. ihrem Phänotyp in vier Kategorien (nach erneuerter Fassung von 2013).²⁵ Die häufigste Form bei

Erstdiagnose mit ca. 85% ist die schubförmig-remittierende MS (*RRMS*), von dessen Schüben die Betroffenen sich noch vollständig erholen. Im Verlauf geht dieser Typ in zwei von drei Fällen in eine sekundär progressive MS (*secondary progressive multiple sclerosis, SPMS*) über, bei der sich die Symptome nicht mehr vollständig zurückbilden. Daneben haben ca. 15% bei Erstdiagnose eine primär progressive MS (*primary progressive multiple sclerosis, PPMS*), die von Anfang an fortschreitend ist und irreversible Ausfälle mit sich zieht. Außerdem wird ein typisches Frühsymptom, das jedoch die Voraussetzungen für eine manifeste Diagnose nicht erfüllt, „klinisch isoliertes Syndrom“ genannt (*clinically isolated syndrome, CIS*).

Neben der Verlaufsform kann die MS auch anhand der neurologischen Klinik klassifiziert werden. Hierfür ist der EDSS ein geeignetes Messinstrument. Als ordinale Skala, die in 0,5-Punkt-Schritten ansteigt, bestimmt sie die Schwere der Behinderung insbesondere in Anbetracht der Gehfähigkeit der Patienten. Ein niedriger Skalenwert weist auf eine geringe Behinderung hin, ab 7 ist die Gehfähigkeit aufgehoben. Es werden insgesamt acht zerebrale Funktionssysteme je einzeln ausgewertet, sodass am Ende eine Punktzahl zwischen 0 und 10 den Grad der Erkrankung wiedergibt.²⁶ Weitere Scoring-Instrumente werden im Diskussionsteil erörtert.

3.2.2. Geschichte und Therapie

Der Franzose Jean-Martin Charcot gilt als einer der ersten Neurologen und Namensgeber der MS im Jahre 1868. Seit dieser Zeit wurden etliche Behandlungsversuche unternommen, die meist keine Wirkung zeigten. In den 1960er Jahren wurden mit Cortison erste Erfolge zur Linderung und Verkürzung akuter Schübe erzielt.²⁷ Dennoch blieben präventive und langfristige therapeutische Maßnahmen weiter unbekannt. Erst im Jahre 1993 kam mit Interferon beta-1b (IFN β -1b) das erste nachweislich wirksame Medikament auf den Markt, das den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen konnte und heute in die Kategorie der krankheitsmodifizierenden Therapien fällt.²⁸ Es folgten weitere Wirkstoffe, wie etwa Glatirameracetat und Teriflunomid, die bis dato den therapeutischen Goldstandard der RRMS ausmachen.²⁷

Die aktuellen medikamentösen Therapieansätze zielen vornehmlich darauf ab, einen akuten Schub zu behandeln oder langfristig den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, indem sie als DMT ein Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen bzw.

die Anzahl an Schüben vermindern. Eine akute MS-Episode wird momentan mit hochdosierten Glucocorticoiden (zum Beispiel Methylprednisolon 500-2000 mg intravenös für bis zu 7 Tage) behandelt. Zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS sind mittlerweile zahlreiche immunsuppressive und immunmodulatorische Wirkstoffe zugelassen. Auch Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid zählen hierzu und kommen in schwereren Fällen zum Einsatz. Modernere Antikörper-Wirkstoffe adressieren die autoimmune Überaktivität und stellen teilweise schon einzelne Körperfunktionen wieder her.²⁹ Trotzdem existiert bisher noch keine kurative Therapie. Außerdem ziehen die meisten pharmakologischen Therapien zum Teil erhebliche Nebenwirkungen mit sich, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Leberschäden oder Grippe-Infektionen aufgrund der Immunsuppression.^{30,31}

3.3. Nichtmedikamentöse Einflüsse durch Sport und Bewegung

Es erfolgt hier zunächst eine kurze Definition folgender Ausdrücke (vgl. Tabelle 1 der Veröffentlichung im Anhang):

1. Körperliche Aktivität (*physical activity*) wird als Oberbegriff für körperliche Betätigungen herangezogen, die durch Beruf, Sport oder auch Haushaltarbeiten über 30 Minuten hinausgehen und zumindest eine moderate Belastung darstellen.
2. Übungen im Sinne sportlichen Trainings (*exercise*) werden als eine Form dieser körperlichen Aktivität angesehen und beschreiben eine temporäre und wiederholte Ausführung bestimmter Bewegungen mit dem Ziel, die Leistungsfähigkeit oder Gesundheit zu verbessern.
3. Fitness ist im Vergleich hierzu ein weitgefasster Begriff, der auf die Leistungsfähigkeit verschiedener Bereiche Bezug nimmt. So kann zum Beispiel von kardiorespiratorischer oder muskulärer Fitness anhand spezieller Messparameter geschlossen werden.

In Mausmodellen mit EAE zeigten sich bereits erste Hinweise auf einen krankheitsmodifizierenden Effekt durch Sport und Bewegung.⁷ Auch in humanen Studien wird die Rolle von körperlicher Aktivität zumindest im Kontext der supportiven und symptomatischen Therapie der MS anhand einiger Studien verdeutlicht.⁴ Auf die möglichen zugrundeliegenden Mechanismen soll im Folgenden eingegangen werden.

3.3.1. Oxidativer Stress und Inflammation

Chronische nichtübertragbare Krankheiten (engl. *non-communicable diseases, NCDs*) machen den Großteil unserer Zivilisationskrankheiten wie auch aller Gesundheitsausgaben aus.³² Es zeigt sich zunehmend, dass bei der Pathogenese dieser Krankheitsgruppe chronisch-latente Entzündungsvorgänge sowie oxidativer Stress eine entscheidende Rolle spielen. Ein Zusammenspiel zwischen diesen beiden Faktoren scheint im Verlauf Gewebeschäden zu propagieren, die letzten Endes im gesteuerten Zelltod (Apoptose) münden. Es konnte etwa herausgearbeitet werden, dass ein ungünstiger Lebensstil (zu wenig Schlaf, ungesunde Ernährung, körperliche Inaktivität, Konsum von zu vielen Genussmittel und psychischer Stress) zur Akkumulation von reaktiven Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species, ROS*) und Cytokinen führt, welche letztlich Endothelzellen beschädigen.³³ All dies fördert nicht nur die Bildung von Atherosklerose und die allgemeine Zellalterung, sondern auch ein Supprimieren des angeborenen Immunsystems.

Der wechselseitige Einfluss von Sport und Inflammation ist schon lange Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Auf molekularbiologischer und Zell-Ebene scheinen sich jedoch die Hinweise zu verdichten, dass moderater Sport einen systemischen anti-inflammatorischen Effekt ausübt. So konnte etwa für ältere Menschen mit Sarkopenie und latenten Entzündungen nachgewiesen werden, dass regelmäßige Bewegung die Entzündungsmediatoren IL-1 (Interleukin-1) und TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) reduziert. Konsekutiv sanken auch die klassischen Akute-Phase Proteine CRP (C-reaktives Protein), Fibrinogen und SAA (*serum Amyloid A*).^{34,35} Sowohl für Beobachtungsstudien als auch für teilrandomisierte Interventionsstudien wird der pro-inflammatorische Einfluss eines sesshaften und bewegungsarmen Lebensstiles immer deutlicher.³⁶

3.3.2. Biomolekulare Veränderungen

Starkie et al. konnten schon 2003 nachweisen, dass Sport eine hemmende Wirkung auf Entzündungsmediatoren hat. So wurde in einer Studie untersucht, wie sich das E. Coli Endotoxin unterschiedlich auf Menschen auswirkt, die kurz vorher entweder sportlich aktiv oder inaktiv waren. Das Ergebnis war, dass die inaktive Gruppe eine Erhöhung der TNF- α Konzentration um das 2-3-fache zu verzeichnen hatte, während bei der Sportinterventionsgruppe keine Erhöhung dieses Inflammationsmarkers zu

messen war.³⁷

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass sportinduzierter metabolischer Stress zu neuronaler Resilienz und Plastizität beiträgt. Dieser als Neurotrophie bezeichnete Effekt kann auch auf biomolekularer Ebene nachvollzogen werden: Erhöhte Level an BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) wurden nach physischer Ertüchtigung gemessen und werden auf eine Veränderung im Ketonkörperstoffwechsel zurückgeführt.³⁸⁻⁴⁰ Ferner konnte nach einer akuten sportlichen Belastung eine Verringerung von NFL, dem eingangs erwähnten Biomarker für neuronale Schäden, beobachtet werden.⁴¹ Der anti-inflammatorische Aspekt von Bewegung und Aktivität findet daher nun auch zunehmend Eingang in klinische Empfehlungen.⁴²

3.3.3. Immunsystem

Bei Autoimmunkrankheiten spielen chronische Entzündungen ebenfalls eine signifikante Rolle im Sinne intermittierend auftretender Schübe und Symptomexazerbationen. Pathophysiologisch bricht zunächst die Immuntoleranz sukzessive ein, wonach dann durch unterschiedliche Trigger pro-inflammatorische Cytokine zur Unterhaltung der Krankheit ausgeschüttet werden. Daher kommen therapeutisch hauptsächlich entzündungshemmende und immunsuppressive Substanzen, wie NSAIDs (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) oder Cortison, zum Einsatz.

Körperliche Aktivität führt gerade in Anbetracht der Autoimmunität zu einer Erhöhung der regulatorischen T-Zellen und Verminderung der Antikörpersekretion durch Plasmazellen.^{14,43} Dazu passend haben Patienten aus nahezu allen autoimmunen Krankheitsbereichen bei regelmäßiger Bewegung mildere Symptome, wie etwa Schmerzlinderung bei Rheumatoider Arthritis, kardiovaskuläre Protektion bei systemischem Lupus erythematoses und ein geringes Risiko für Neuropathien bei Typ-1-Diabetes Mellitus.¹⁴ Dies spricht für eine allgemeine Verlangsamung des Krankheitsprogresses durch körperliche Ertüchtigung.

Im rheumatischen Formenkreis konnte auch verdeutlicht werden, dass sowohl Kraft- als auch Ausdauertraining eine wirksame Behandlungssäule der klinischen Beschwerden ist. Mit regelmäßigen Sporteinheiten über 24 Wochen oder über zwei Jahre konnte bei Rheumatoider Arthritis eine deutliche Verbesserung der Symptome erzielt werden.^{44,45} Die Vermutung dahinter ist, dass körperliche Aktivität eine Kaskade

von Effekten initiiert, wie zum Beispiel eine Erhöhung der Muskelmasse oder Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). Dies führt zu einer größeren Stresstoleranz und effektiverem Abbau von Entzündungs- und ROS-Mediatoren. In der Summe nimmt hierdurch die Systeminflammation ab, wodurch wiederum die klinischen Symptome gelindert werden. Dies mündet in erhöhter Motivation und Compliance zur Fortführung des Trainings.

3.3.4. Sport und Bewegung bei Multipler Sklerose

Nichtmedikamentöse Therapieversuche sind bei chronischen Krankheiten wie MS sehr beliebt. Etwa jeder zweite MS-Patient macht Gebrauch von alternativmedizinischen Ansätzen.⁴⁶ Hierzu zählen zum Beispiel Homöopathie, Naturheilmethoden, Akupunktur oder Supplementierung von Nahrungsergänzungsmitteln. Auch Sport und Bewegung zählen zu den supportiven Therapiemaßnahmen, die vereinzelte Symptome verbessern können.⁴ Ob körperliche Aktivität darüber hinaus den Krankheitsverlauf und die Prognose positiv beeinflusst, konnte bislang noch nicht herausgearbeitet werden. Hier erschwert die inhomogene Datenlage eine breitere klinische Anwendung.

In den 50er und 60er Jahren galt physische Belastung noch als aggravierend für die Fatigue. Lange Zeit herrschte seitdem die Expertenmeinung, dass zu viel Bewegung MS-Schübe und neurologische Symptome verstärken könnte.⁵ Man sprach sich daher eher für mildere Sporteinheiten aus. Eine weitere Annahme war, dass durch die muskuläre Schwäche und Koordinationsprobleme die Bedingungen für mehr Belastung nicht gegeben seien. Eine durch Aktivität möglicherweise beeinträchtigte Thermosensitivität könnte diese Sichtweise ebenfalls erklären.⁴⁷ Lange Zeit blieb dies klinischer Standard, ohne dass eine stichhaltige Evidenz dafür vorlag. In den letzten Jahren wuchs jedoch das Interesse an der Gegenannahme, nämlich dass Sport und Bewegung nicht bloß neutral, sondern sogar förderlich im Sinne einer DMT sein können.⁶

Daher ist körperliche Aktivität im Zusammenhang mit MS wieder vermehrt in den Fokus gerückt. Neuere Forschungsergebnisse haben angedeutet, dass Sport in verschiedenen Schwierigkeitsgraden ohne nennenswerte Nebenwirkungen symptomlindernd bezüglich der Fatigue, motorischer Fähigkeiten sowie dem Gangbild wirken kann, sodass Evidenz-basierte Leitlinien für MS entwickelt wurden.^{4,42} Diese

Empfehlungen beinhalten etwa leichtere Ausdauerheiten oder Krafttraining, ohne jedoch prognoseverbessernd zu sein. Man entdeckte in der Folge eine reziproke Korrelation zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der Schwere der MS.⁴⁸⁻⁵⁰ Physisch aktive Menschen mit hoher VO_{2max} weisen etwa größere Volumina in einigen subcortikalen Hirn- und Rückenmarksregionen auf. Dies ist in Anbetracht der Hirnatrophie bei MS ein relevanter Hinweis auf eine Neuroprotektion durch Sport.⁵¹⁻⁵⁴

Matheus et al. konnten 2018 anhand peripherer neuronaler Marker wie NSE (neuronenspezifische Enolase) und S100B herausarbeiten, wie bei älteren Frauen durch sportliche Aktivität die Integrität der Blut-Hirnschranke gewahrt und somit eine Verlangsamung neurodegenerativer Erkrankungen ermöglicht werden kann.⁵⁵

In präklinischen Studien an Mausmodellen mit experimenteller Autoimmunenkephalitis konnte darüber hinaus auch nachgewiesen werden, dass sportliche Betätigung immunmodulatorisch wirkt, indem sowohl im peripheren Nervensystem (PNS) als auch im ZNS der Entzündungsverlauf günstig beeinflusst wird.^{7,8,56}

Insgesamt verbleibt dennoch eine heterogene Datenlage und fragliche Übertragbarkeit von Mausmodellen auf Menschen in Bezug auf Sport und Bewegung als DMT für MS.

4. Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, auf Basis der publizierten systematischen Übersichtsarbeit den Einfluss von Bewegung und Aktivität auf den Verlauf von MS anhand objektiver Messwerte (EDSS, MSFC, Hirnvolumen, Läsionslast, Schubfrequenz u.a.) zu untersuchen. Der Hintergrund ist, dass bereits tierexperimentelle Arbeiten an Mausmodellen mit EAE einen positiven Einfluss durch Sport auf Aktivitätsmarker von MS erkennen lassen.^{7,8} Außerdem imponieren auch in humanen Studien vereinzelt neurologische Besserungen durch mehr Bewegung bei MS-Patienten.⁵⁷⁻⁶⁰ Schließlich zeigen sich in neueren Arbeiten auch radiologische Fortschritte durch körperliche Aktivität im Sinne einer verlangsamten Hirnatrophie und vermehrten neuronalen Vernetzung.⁶⁰⁻⁶² Insgesamt ist in den letzten Jahren daher die Zahl der Forschungsarbeiten zu diesen Zusammenhängen deutlich angestiegen.

Bis jetzt sind jedoch noch keine Daten systematisch analysiert worden, um eine Aussage darüber zu treffen, ob und wie weit Sport, über seine Aufgabe als rehabilitative Maßnahme hinaus, auch einen signifikanten Effekt auf die Schwere und den Verlauf von MS ausübt, was sich in objektiv quantifizierbaren Parametern niederschlägt.

In der vorliegenden Arbeit wurden vier große Datenbanken auf Studien durchsucht, die einen Zusammenhang zwischen Training, Fitness sowie körperlicher Aktivität und einer daraus folgenden messbaren neurologischen Veränderung im Sinne einer DMT bei MS-Patienten prüfen. Die genaue Suchstrategie sowie die Ein- und Ausschlusskriterien können im Methodenteil der Publikation nachvollzogen werden.

Folgende Fragen sollen konkret beantwortet werden:

1. Können regelmäßige **sportliche Übungen** bei MS-Patienten zu objektiven neurologischen oder radiologischen Besserungen (EDSS, MSFC, Hirnvolumen, Läsionslast, Schubfrequenz) führen?
2. Besteht eine Assoziation zwischen **körperlicher Aktivität** und den oben genannten Parametern bei Menschen mit MS?
3. Hängen das **Fitnesslevel** (gemessen am VO_{2max}) und der Krankheitsverlauf nach obigen Kriterien zusammen?

5. Material und Methoden

5.1 Überblick

Der Teil „Material und Methoden“ sowie der nächste Abschnitt „Ergebnisse“ werden durch die Veröffentlichung „Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression“ ersetzt, dessen Co-Erstautor ich bin.⁶³ Sie wurde im Januar 2022 im Journal of Neurology publiziert und ist vollständig im Anhang eingefügt. Um dem Leser das Verständnis darüber zu erleichtern, befinden sich im Folgenden wichtige Abbildungen, sowie im nächsten Abschnitt die Hauptergebnisse der Publikation.

5.2. Ausgewählte Abbildungen der Veröffentlichung

Abb. 1: Klassifikation der Evidenz (I, II, III, IV) und Gütelevel/Empfehlungsstufen (A, B, C, U) durch die "American Academy of Neurology" (Englisch)

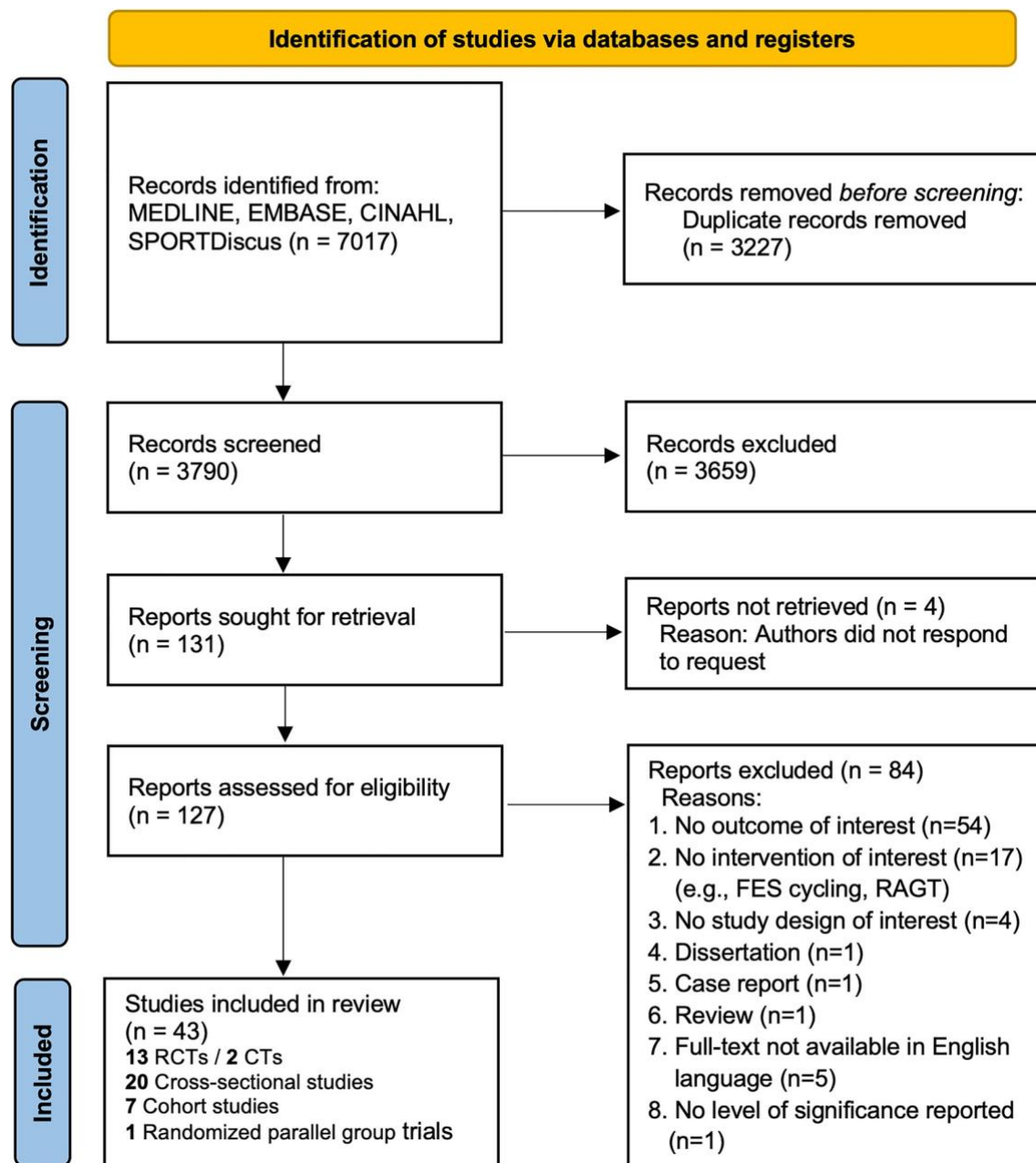
A. Classification of Evidence

- I Triple-masked RCT in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented, substantially equivalent or there is appropriate statistical adjustment. Additional criteria:
A) Concealed allocation **B)** No more than two primary outcomes specified **C)** Exclusion/Inclusion criteria clearly defined **D)** At least 80% of participants completing the study.
- II RCT that lacks one or two Class I criteria A-D or prospective matched cohort study with masked/objective outcome assessment that meets B-D. Randomized crossover trials reporting either period and carryover effects or baseline characteristics of treatment order groups. Relevant baseline characteristics are presented, substantially equivalent or there is appropriate statistical adjustment.
- III Controlled studies (including studies with external controls) or crossover trial missing both period/carryover effects and presentation of baseline characteristics. Outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurement.
- IV Studies not meeting Class I, II, or III criteria.

B. Level of confidence / Classification of recommendations

- A *High confidence:* Highly likely to be effective, ineffective or harmful (or [not] useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires at least two Class I studies.
- B *Moderate confidence:* Likely to be effective, ineffective or harmful (or [not] useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires one Class I study or at least two Class II studies.
- C *Low confidence:* Possibly likely to be effective, ineffective or harmful (or [not] useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires one Class II study or at least two Class III studies.
- U *Very low confidence:* Data insufficient or conflicting; given current knowledge, treatment is unproven.
-

Abb. 2: PRISMA-Flussdiagramm zur Literatursuche und -auswahl



6. Ergebnisse

Nach Entfernung von Duplikaten und ausführlichem Screening wurden die initial 7017 identifizierten Studien auf letztlich 43 relevante Publikationen reduziert, welche die Einschlusskriterien allesamt trafen (Abb.2). Diese wurden dann zweistufig bezüglich ihrer Evidenz und Güte ausgewertet (Abb.1). Hierzu wurden die Rating-Tools Cochrane Risk of Bias (CRoB) und American Academy of Neurology (AAN) benutzt. Die Studientypen sowie einzelnen Ergebnisse der Ratings können den Tabellen 3 bis 5 im Anhang entnommen werden. Die Ergebnisse zu den oben genannten drei Hauptfragen (siehe Abschnitt „Zielsetzung und Fragestellung“) waren Folgende:

Regelmäßige **sportliche Übungen** führen wahrscheinlich keine Besserung des EDSS herbei (Gütekategorie GK B, siehe Abb.1). Eine Verbesserung des MSFC ist denkbar (C), wohingegen die Korrelation zwischen Sport und MRT-Läsionen unklar verbleibt (U).

Der zweite Punkt betraf den Zusammenhang zwischen **körperlicher Aktivität** und der Schwere der MS sowie die Korrelation zu MRT-Bildern. Hier zeigte sowohl bezüglich des EDSS als auch bezüglich neuroradiologischer Bildgebungen aufgrund niedrig qualitativer Studien, dass ein vorteilhafter Einfluss, wenn überhaupt, nur mit sehr niedriger Güte (U) abgeleitet werden kann.

Schließlich lässt sich auch bezüglich des **Fitnesslevels** aufgrund einer insuffizienten Datenlage mit niedrigen Evidenzstufen kein relevanter Zusammenhang (U) zu einer Verbesserung des EDSS erkennen. Neuroradiologische Fortschritte in MR-Scans sind möglich und haben eine Gütekategorie C.

7. Diskussion

7.1. Ausgangsannahmen

Es wurden insgesamt 43 Studien in die Veröffentlichung eingeschlossen, worunter sich 13 randomisiert kontrollierte Studien (*randomized controlled trials, RCTs*) und 2 nicht-randomisiert kontrollierte Studien (*controlled trials, CTs*) befanden. In der Gesamtanalyse zeigte sich, dass Sport, Bewegung und physische Aktivität keine signifikante krankheitsmodifizierende Therapie für MS-Patienten darstellen. Weder radiologisch noch anhand dem geläufigen EDSS konnte eine wesentliche Verbesserung durch körperliche Ertüchtigung festgestellt werden. Auch die Fitness scheint zumindest in keinem direkten Zusammenhang mit der Krankheitsprogress zu stehen. Somit wird Überlegungen und aktuellen Empfehlungen widersprochen, wonach körperliche Betätigung den Krankheitsverlauf bei MS-Patienten verbessere. Ob dies tatsächlich ein valides Ergebnis ist, kann man aufgrund der niedrigen Studienqualität nicht sicher beurteilen. Daher werden unter anderem Fragen nach der methodischen Güte der bisherigen Studien und auch nach der Übertragbarkeit von Tierstudien auf den Menschen aufgeworfen. Diese werden im Folgenden diskutiert.

7.2. Tiermodelle

Auf der einen Seite konnte in Mausmodellen mit EAE gezeigt werden, dass durch physisches Training Strukturen des ZNS erhalten werden und die Neuroinflammation gehemmt wird.^{7,8,56} Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass sich Tiermodelle nicht einfach auf den Menschen übertragen lassen, weil sich die Immunologie und Pathophysiologie in einigen Punkten erheblich unterscheiden.⁶⁴ Auf der anderen Seite könnten auch weitere Ursachen für die fehlende Translation auf Menschen vorliegen. So wird eine EAE meist unmittelbar vorher durch Injektion verschiedener Proteine wie MOG oder MBP (*myelin basic protein*) ausgelöst, wodurch eine gute Homogenität bezüglich des Krankheitsbeginns herrscht.^{65,66} Dieser simultane Krankheitsbeginn ist in humanen Studien nicht gegeben. Außerdem scheint die Rolle von Anti-CD 20 B-Zellen in Bezug auf akute Krankheitsschübe zwischen Tiermodellen und Menschen zu differieren.⁶⁷ Ferner sind die Mess- und Scoring-Instrumente abweichend, wodurch eine übertragbare Aussage von Tier auf Menschen erschwert wird. Bei Mäusen werden oft nur zugrundeliegende biochemische Mechanismen wie

zum Beispiel Rezeptordichte oder Cytokinaktivität gemessen, während beim Menschen MS-spezifische Scores vorliegen.⁶⁸ Schließlich bleibt die Grundsatzfrage, ob Mausmodelle in Käfigen überhaupt repräsentativ für Menschen sein können. Sogar bei Interventionsarmen von Nagern im Laufrad bestehen Zweifel daran, ob sie einem natürlichen Lebensstil mit freiem Auslauf von ca. 10 km nahekommen oder ob sie dennoch insgesamt als inaktiv zu betrachten sind.⁶⁹

Auch in der vorliegenden Publikation wurden Tierversuche ursprünglich miteingeschlossen. Nach Entfernung von Duplikaten und genauem Screening verblieben 127 Studien. Diese trafen nun allesamt die Fragestellung der Arbeit und beinhalteten Tiermodelle mit experimenteller Autoimmunenenzephalitis. Der Ursprungsgedanke war durch eine hohe Zahl an eingeschlossenen Studien eine größere Power zu erzielen. Zum Zeitpunkt der Feinselektion der Studien wurde jedoch die Entscheidung getroffen, diese tierexperimentellen Arbeiten auszuschließen, um die Homogenität und klinische Relevanz zu erhöhen. Es stellte sich außerdem heraus, dass eine EAE aufgrund des monophasischen Verlaufes und der permanenten neurologischen Ausfälle klinisch eher einer primär progressiven MS (PPMS) ähnelt, wohingegen de facto 85% aller Menschen mit MS eine schubförmig remittierende MS haben (RRMS).⁷⁰ Daher sind die Mausmodelle bis dato noch wenig repräsentativ für humane Forschungen an MS. Um diesen Teil der Arbeit nicht vollständig zu verwerfen, wurde eine getrennte Übersichtsarbeit zu EAE angemeldet (Prospero-ID CRD42021262092).

7.3. Unterscheidung der MS-Typen

Im Zuge der Literaturanalyse bestand das Problem, dass oft nicht zwischen den MS-Typen unterschieden und zum Teil auch keine Angaben zur Krankheitsdauer gemacht wurde. Dies sind jedoch leicht eruierebare und essenzielle Determinanten für den Verlauf der Krankheit. Eine PPMS etwa, die zu ca. 15% der Fälle vorliegt, beginnt durchschnittlich im Alter von etwa 40 und zeichnet sich dadurch aus, dass sie irreversibel fortschreitet und zwischen den Schüben keine vollständige Rückbildung der Symptome eintritt. Die initial häufigere RRMS fängt hingegen tendenziell im jüngeren Alter an und ist in der Folge benigner. Zu 65% geht auch sie jedoch in eine sekundär-progrediente Verlaufsform über (SPMS), von der sich die Patienten dann ebenfalls nicht mehr ganz erholen.² Somit ist es relevant, in wissenschaftlichen Arbeiten zwischen den MS-Typen zu unterscheiden, was auch weitere

Klassifikationen einschließen kann. So bringen neuere Beschreibungen die Begriffe „*highly active MS*“ (HAMS), „*active secondary MS*“ und „*rapidly progressing PPMS*“ ins Spiel.^{25,71,72}

Repräsentative Aussagen werden durch Vermischen von Patientenpopulationen und deren Charakteristika, wie zum Beispiel dem Medikamentenstatus, möglicherweise unscharf. Es sollte daher akkurat darauf geachtet werden, so viele klinisch-anamnestische Daten vor Planung einer Studie und Patienteneinschluss zu sammeln wie möglich.

7.4. Krankheitsbeginn und Dauer und Art der Intervention

Die Prognose der MS ist außer von der Verlaufsform auch vom Krankheitsbeginn und der Dauer der Schübe abhängig. Je früher die Diagnose erfolgt und je kürzer die Schübe andauern, desto besser die Prognose.² In frühen MS-Stadien sind Betroffene zugänglicher zu Therapie und Besserung im Sinne eines „*window of opportunity*“.⁷³ Für die in dieser Arbeit eingeschlossenen RCTs betrug die Krankheitsdauer vor Einschluss in die Studien durchschnittlich 8,47 Jahre, für Querschnittstudien 10,56 Jahre und für Kohortenstudien 13,66 Jahre. Diese Latenz ist insbesondere in Anbetracht einer vermutlich zusätzlichen Dunkelziffer an spät diagnostizierten MS-Fällen eine erhebliche Zeit. Daher ist es besonders relevant, Patienten möglichst früh nach Diagnosestellung zu rekrutieren und in Rehabilitationsprogramme zu integrieren. Von den in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien untersuchten nur Bahmani et al. neu diagnostizierte MS-Patienten bezüglich Veränderungen in Ihrer körperlichen Aktivität.⁷⁴

Eine weitere Variable ist der zeitliche Umfang von sportlichen Interventionen. Auch hier bestand eine große Bandbreite von 5 bis 26 Wochen, im Durchschnitt dauerten die Studien 12 Wochen. Meist wurde mit den Patienten 1- bis 2-Mal wöchentlich trainiert. Interessant wäre es den Einfluss von längeren Sportinterventionen zu untersuchen, da der Stoffwechsel Zeit zur Adaptation braucht, zumal Patienten sich dann auch eher an eine eigenständige Fortführung gewöhnen. Von den eingeschlossenen Studien untersuchten nur 5 von 15 (R)CTs Intervention über einen längeren Zeitraum als 20 Wochen.^{57,61,75-77} Sie kamen zu gemischten Ergebnissen: Zum Teil wurden Verbesserungen des MSFC^{61,77} beobachtet oder, wie bei Langeskov et al., ein reduziertes Auftreten von MS-Schüben.⁵⁷

Ein Ziel der Studie war auch, die optimale Modalität der sportlichen Maßnahme

herauszufinden, um eine Aussage darüber zu treffen, welche Art von Bewegung (zum Beispiel Ausdauertraining vs. Krafttraining) am geeignetsten ist. Zimmer et al. arbeiteten in einer RCT von 2018 etwa heraus, dass Intervalltraining (*high-intensity interval training, HIIT*) zu einer Reduktion von Matrix-Metalloproteinase-2 und -9 (MMP) führt.⁷⁸ MMP-2 und -9 interagieren unter anderem mit inflammatorischen Vorgängen im Zusammenhang mit der Blut-Hirn-Schrankenintegrität und sind bei MS vermutlich erhöht.⁷⁹ Es verbleiben zum gegenwärtigen Zeitpunkt dennoch Unklarheiten darüber, welche Form von Aktivität und für wie lange am günstigsten ist. An solchen variablen Größen gilt es in zukünftigen Studien vergleichend zu forschen, um möglicherweise auch herauszufinden, dass es nicht die eine effektivste Maßnahme gibt, sondern individuell nach Krankheitsprofil und -progress jeweils eigene Empfehlungen koexistieren.

7.5. Messparameter

Viele Studien sind bezüglich der gemessenen Zielwerte sehr breit gefächert und konzentrieren sich besonders auf subjektive Parameter, wie etwa Fragebögen für die Kognition oder Fatigue. Hieraus können keine validen Evidenzen und Therapieoptionen abgeleitet werden. Daher ist es wissenschaftlich sinnvoll, neurologisch objektivierbare Scores wie etwa den EDSS heranzuziehen.

Der EDSS ist ein von Kurtzke im Jahre 1983 erweiterter Score des ursprünglichen DSS (*disability status scale*).²⁶ Er ist klinisch bewährt, geht allerdings vornehmlich auf die Motorik und Gehbeeinträchtigung als führendem Symptom ein. Dennoch eignet er sich als akkurater quantifizierbarer Test gut für Forschungszwecke. In 11 von 15 (R)CTs wurde er als primärer oder sekundärer Outcome-Parameter herangezogen. Weitere Messinstrumente könnten helfen die Polysymptomatik der MS besser zu respektieren. Jedoch ist es schwierig, einen seit langer Zeit etablierten Score wie den EDSS zu verändern oder gar zu ersetzen.

Der MSFC ist ein weiteres multiaxiales Scoring-Instrument und wurde im Jahr 1999 von der National Multiple Sclerosis Society veröffentlicht.^{80,81} Es beinhaltet neben der Überprüfung der Arm- und Beinfunktion (9-Hole-Peg-Test und 25-Foot Test) auch die Kognition (*paced auditory serial addition test 3, PASAT-3*). Der MSFC eignet sich insbesondere für Verlaufskontrollen, um eine fortschreitende Funktionsveränderung zu erfassen. In der vorliegenden Arbeit wurde er in 3 von 15 (R)CTs mitbestimmt. In der klinischen Praxis werden eher die einzelnen Testkomponenten als der eigentliche

MSFC im Verlauf verglichen und Veränderung über ca. 20% als signifikant angesehen.

Zwei Arbeiten zeigten interessanterweise, dass der PASAT-3 von relevanten MSFC Verbesserungen durch Sport und Bewegung eher ausgespart bleibt, was darauf hindeutet, dass die Kognition durch körperliche Aktivität weniger beeinflussbar ist.^{61,77} Insgesamt sind sowohl der EDSS als auch der MSFC trotz ihrer Schwächen die aktuell geläufigsten Scoring-Instrumente für klinische und Forschungsfragen.⁸²

Der PDDS (*patient determined disease steps*) fokussiert hauptsächlich auf die Gehbehinderung und ist als subjektiver Bogen von Patienten mit der Beantwortung einer einzigen Frage schnell bearbeitet.⁸³ Er eignet sich gut für eine schnelle Einteilung in den Grad der Behinderung, jedoch nur wenig für wissenschaftlich-quantitative Forschungszwecke.

MRT-basierte Messparameter, die eine Veränderung des Krankheitsprozesses andeuten können, umfassen neben spezifischen MS-Läsionen im ZNS („morphologisch inflammatorische Herde“) auch das Gesamtvolumen einzelner Hirn- und Rückenmarksstrukturen sowie die neuronale Vernetzung von Funktionsbereichen wie dem Hippocampus mit anderen (sub-)kortikalen Strukturen. Physisch aktive Menschen wiesen in Querschnittstudien bereits höhere hippocampale Volumina auf.⁸⁴ Dies konnte jedoch nicht anhand von RCTs, die in dieser Arbeit eingeschlossen wurden, bestätigt werden.^{60,85}

7.6. Design und Querschnittstudien

Assoziationsstudien, die einen inversen Zusammenhang zwischen physischer Aktivität und dem EDSS erkennen - zum Beispiel, dass aktive Menschen bessere neurologische Scores haben - könnten fehlerbehaftet sein. Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass MS-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ohnehin neuromuskulär beeinträchtigt und daher automatisch weniger aktiv sind. In der Konsequenz werden dann Gehhilfen benötigt. Die verminderte körperliche Aktivität wäre demnach eher Folge eines schlechteren Gesamtzustandes anstatt Ursache eines schlechten Scorings. Außerdem steigt in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die Fatigue und somit sinkt auch die Motivation und Compliance an sportlichen Aktivitäten zu partizipieren.

Eine mögliche Reziprozität gilt es in zukünftigen Arbeiten zu berücksichtigen. Dies könnte etwa durch mehr longitudinale Studienmodelle verbessert werden, wenn neben Veränderungen der neurologischen Symptome zeitgleich auch Wechsel der körperlichen Bewegung miterfasst würden.

Zudem bestand bei Vergleichs- und Assoziationsstudien die Schwierigkeit zu definieren, ab wann eine körperliche Betätigung über das „übliche Maß“ hinausgeht und überhaupt als relevante physische Ertüchtigung einbezogen werden kann. So wurden etwa Roboter-assoziierte Gehhilfen, ergometrische Übungen oder elektrisch stimuliertes Fahrradfahren in der Feinauswahl ausgeschlossen, weil solche Bewegungen eher als passiv oder zu niederschwellig angesehen wurden.

7.7. Qualitätsanalyse

Die Qualitätsanalyse der systematischen Übersichtsarbeit bestand aus zwei Anteilen. Einerseits wurde das Cochrane Risk of Bias (CRoB) benutzt, um für die 15 (R)CTs das Fehlerpotential zu ermitteln. Andererseits wurden mit einem therapeutischen Rating-Tool der American Academy of Neurology (AAN) alle 43 eingeschlossenen Artikel auf ihre Evidenz und Güte geprüft. Die detaillierte Auswertung der Publikation kann im Anhang nachgelesen werden.

7.7.1. Cochrane Risk of Bias

Innerhalb der Software Covidence wurde durch die beiden Erstautoren der Veröffentlichung Gebrauch vom CRoB gemacht.⁸⁶ Alle eingeschlossenen (R)CTs wurden unter anderem auf ihre Selektion, Randomisierung, Verblindung und Vollständigkeit beurteilt. Die Bewertung ist in „high risk of bias (RoB)“, „low RoB“ oder „unclear“ eingeteilt. Das CRoB sieht nur die Qualitätsprüfung von RCTs vor. Gute RCTs mit einer ausreichenden Power sind allerdings bislang selten. Querschnittstudien und nichtrandomisierte Studien gibt es zahlreich, bieten aber eine niedrigere Güteklasse und sind nicht für eine Bewertung durch das CRoB vorgesehen.

7.7.2. American Academy of Neurology

Das Rating Tool der American Academy of Neurology ist in der Fassung von 2017 benutzt worden.⁸⁷ Hier konnten alle Studien auf Evidenz und Güteklasse ausgewertet

werden. Doch sogar bei RCTs konnte durch die fehlende Möglichkeit der Dreifach-Verblindung bei Sportinterventionen nie ein Evidenzlevel I erreichen können. Es wurde insgesamt wiederholt bestätigt, dass es auf diesem Themengebiet zu wenige hochwertige (R)CTs gibt und die Daten und Empfehlungen eher auf niedrigen Evidenzstufen beruhen. Nach Auswertung der Evidenzstufen mit einem Grad zwischen II-IV wurde dann die Güte (Confidence) evaluiert, welche mit A, B, C oder U bezeichnet wurde. Auch hier konnte keine Empfehlung der Höchststufe vergeben werden, da die Güteklasse A mindestens zwei Studien des Evidenzlevels I voraussetzt.

Zusammenfassend wurde folglich ein Kompromiss eingegangen, sowohl interventionelle als auch Assoziationsstudien in diese Übersichtsarbeit miteinzuschließen, um trotz mäßiger wissenschaftlicher Studienqualität und insuffizienter Datenlage eine ausreichende Power zu gewährleisten.

7.8. Limitationen

Limitiert wird das Projekt insbesondere durch die Heterogenität der Studien. Es wurden viele unterschiedliche Studiendesigns eingeschlossen, die verschiedene primäre und sekundäre Outcome-Parameter hatten. Das machte es schwierig, einheitliche Schlussfolgerungen zu ziehen.

Zweitens waren die Interventionen sehr breit gefächert, von Roboter-assistierter Gehhilfe, über Yoga, bis hin zu regelmäßigen Fitness-Einheiten. Hier musste eine scharfe Grenze gezogen werden, ab wann eine Intervention nicht mehr als solche, sondern eher als „unterstützend“ angesehen wird. Auch die zum Teil sehr unterschiedliche Dauer der Studien erschwerte eine einheitliche Analyse. Insgesamt konnte daher das ursprüngliche Ziel einer Meta-Analyse nicht weiterverfolgt werden.

Das CRoB ist wie oben beschrieben nur für die Qualitätsprüfung von RCTs vorgesehen. Die restlichen Querschnitts- und Kohortenstudien wurden zwar im Rating-Tool der AAN miteingefasst, doch auch da schnitten sie meist sehr niedrig ab, denn hier bestand das Problem, dass es eher für interventionelle Arbeiten vorgesehen ist und longitudinale Kohorten- oder Querschnittstudien in ihrer Güte zumeist niedrig bewertet werden. Einerseits spiegelt das die niedrige Evidenzlevel der aktuellen

Studien wider, andererseits wären mehr Optionen bei der Wahl der passenden Rating-Instrumente für die Qualitätsüberprüfung wünschenswert.

7.9. Empfehlungen

Bei der Ausarbeitung der zugrundeliegenden Publikation wurden die PRISMA-Kriterien herangezogen (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Als evidenzbasierte Richtlinie zur Erstellung von Meta-Analysen und systematischen Übersichtsarbeiten stellen sie einen hohen Standard dar. In der Fassung von 2020 wird eine Checkliste aus 27 Fragen beantwortet, die in jedem Stadium einer Studie Fehlerquellen vermindern soll.⁸⁸ Für zukünftige systematische Übersichtsarbeiten wird die Benutzung dieses standardisierten Werkzeuges empfohlen.

Ferner sollten auch die Ein- und Ausschlusskriterien, die hier nach dem PICOS Schema gewählt wurden (*Population, Intervention/Comparison, Outcome, Studies*), für künftige Studien klar definiert werden, um diese strukturiert zu gliedern.⁸⁹

Darüber hinaus kann die Benutzung der CRoB- und AAN-Rating-Instrumente insgesamt trotz oben genannter Schwächen empfohlen werden, da sie bei sorgfältiger Anwendung methodische Fehler reliabel aufdecken.

Inhaltlich kann in Zukunft größerer Wert daraufgelegt werden, vornehmlich Patienten mit früher Diagnose in Studien einzuschließen, um erstens eine hohe statistische Repräsentativität zu gewährleisten und zweitens das *window of opportunity* zu respektieren, nach dem in frühen Krankheitsstadien eher Besserungen zu erzielen sind als bei fortgeschrittenem Verlauf. Die Multimorbidität und Polymedikation der eingeschlossenen Studienteilnehmer sollte zudem mit in die Gesamtbewertung hineinfließen und auch dynamisch angepasst werden können. Genauso sollten zudem Veränderungen der physischen Aktivität bei MS-Patienten zu jedem Zeitpunkt miterfasst werden.

Außerdem sollte der Fokus in künftigen Studien mehr auf objektive Messinstrumente wie den EDSS oder MSFC gelenkt werden, um wissenschaftlich-quantitative Rückschlüsse ziehen zu können. Diese und andere klinische Parameter, wie zum Beispiel die Schubfrequenz oder MRT-Läsionen, sollten zudem vorzugsweise als primäre Outcome-Parameter gewählt werden.

Schließlich wird empfohlen, die Patientenkollektive zwecks Power zu vergrößern und auch die Interventionsdauer möglichst zu verlängern, damit zeitlich eine ausreichende Adaptation des Metabolismus gewährleistet ist.

8. Fazit und Ausblick

Insgesamt lässt sich in Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sagen, dass Sport und Bewegung aktuell in bisher untersuchter Form nicht als verlaufsmodifizierende Therapie der MS empfohlen werden können. Die meisten Studien, die auf einen positiven Zusammenhang diesbezüglich hinweisen, sind Querschnitts- oder Assoziationsstudien von niedriger Evidenzstufe und somit auch schwachem Gütelevel. Dies heißt nicht, dass grundsätzlich kein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und MS besteht. Es werden besser strukturierte Projekte zu diesem Thema benötigt, um hochwertige Schlüsse ziehen zu können. Ein Beispiel hierfür liefert der kürzlich veröffentlichte Artikel von Langekskov-Christensen et al., welcher viele Aspekte einer guten Forschungsarbeit berücksichtigt.⁵⁷

Die vorliegende Dissertation kann auf Basis der Veröffentlichung „Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression“ für zukünftige Forschungsarbeiten berücksichtigt werden, um bessere Studiendesigns mit aussagekräftigen Resultaten zu entwerfen. Es bleibt das Ziel, durch eine gezielte Verbesserung des Lebensstils risikofreie präventive oder therapeutische Konzepte in der Hand zu haben, derer sich betroffene Patienten annehmen können. Das wissenschaftliche und gesellschaftliche Interesse an alternativen Methoden, wie etwa Sport und Bewegung im Kontext von MS, nimmt stetig zu.

Perspektivisch kann Patienten idealerweise individuell anhand ihres eigenen Krankheitsprofils eine spezialisierte nichtmedikamentöse Behandlung empfohlen werden, die der aktuellen Standardtherapie gleichwertig oder sogar überlegen ist.

9. Literaturverzeichnis

1. Diener H, Steinmetz H, Kastrup O. Referenz Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2019.
2. Amboss. Multiple Sklerose. 2021. <https://next.amboss.com/de/article/WROPNf> (Zuletzt abgerufen am 21.04.2022)
3. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; **15**(9): 545-58.
4. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; **98**(2): 353-67.
5. Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2017; **16**(10): 848-56.
6. 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**(11): 88.
7. Souza PS, Goncalves ED, Pedroso GS, et al. Physical Exercise Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Inhibiting Peripheral Immune Response and Blood-Brain Barrier Disruption. *Mol Neurobiol* 2017; **54**(6): 4723-37.
8. Goldberg Y, Fainstein N, Zaychik Y, et al. Continuous and interval training attenuate encephalomyelitis by separate immunomodulatory mechanisms. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; **8**(1): 190-200.
9. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol* 2017; **18**(7): 716-24.
10. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus* 2020; **12**(5): e8094.
11. Rojas M, Restrepo-Jimenez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun* 2018; **95**: 100-23.
12. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol* 2020; **72**(6): 1026-35.
13. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; **14**(1): 404.
14. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev* 2018; **17**(1): 53-72.
15. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008; **7**(3): 209-13.
16. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020; **26**(14): 1816-21.
17. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022; **375**(6578): 296-301.
18. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; **367**(2): 115-23.
19. Ayoglu B, Mitsios N, Kockum I, et al. Anoctamin 2 identified as an autoimmune target in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; **113**(8): 2188-93.
20. Spadaro M, Gerdes LA, Mayer MC, et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; **2**(3): 295-301.

21. Camponeschi C, De Carluccio M, Amadio S, et al. S100B Protein as a Therapeutic Target in Multiple Sclerosis: The S100B Inhibitor Arundic Acid Protects from Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Int J Mol Sci* 2021; **22**(24).
22. Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1999; **53**(1): 139-48.
23. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**(10): 1082-91.
24. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; **17**(2): 162-73.
25. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; **83**(3): 278-86.
26. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; **33**(11): 1444-52.
27. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol* 2005; **252** Suppl 3: iii3-iii9.
28. Coyle PK. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology* 2008; **71**(24 Suppl 3): S3-7.
29. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; **11**: 1756286418773025.
30. Pollmann W, Erasmus LP, Feneberg W, Then Bergh F, Straube A. Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002; **59**(4): 636-9.
31. Williamson EM, Berger JR. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics. *CNS Drugs* 2015; **29**(3): 229-44.
32. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med* 2013; **369**(14): 1336-43.
33. Seyedsadjadi N, Grant R. The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel)* 2020; **10**(1).
34. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta* 2010; **411**(11-12): 785-93.
35. Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutr Rev* 2007; **65**(12 Pt 2): S208-12.
36. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005; **78**(4): 819-35.
37. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003; **17**(8): 884-6.
38. 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**(6): 1028-35.
39. 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): 613-21.
40. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body beta-hydroxybutyrate. *Elife* 2016; **5**.

41. Joisten N, Rademacher A, Warnke C, et al. Exercise Diminishes Plasma Neurofilament Light Chain and Reroutes the Kynurenine Pathway in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; **8**(3).
42. Kim Y, Lai B, Mehta T, et al. Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis. *Am J Phys Med Rehabil* 2019; **98**(7): 613-21.
43. Weinhold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A, et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **137**(5): 1607-10 e8.
44. van den Ende CH, Breedveld FC, le Cessie S, Dijkmans BA, de Mug AW, Hazes JM. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**(8): 615-21.
45. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; **48**(9): 2415-24.
46. Huntley A. A review of the evidence for efficacy of complementary and alternative medicines in MS. *Int MS J* 2006; **13**(1): 5-12, 4.
47. Korkmaz NC, Kirdi N, Temucin CM, Armutlu K, Yakut Y, Karabudak R. Improvement of muscle strength and fatigue with high voltage pulsed galvanic stimulation in multiple sclerosis patients--a non-randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc* 2011; **61**(8): 736-43.
48. Heine M, Wens I, Langeskov-Christensen M, et al. Cardiopulmonary fitness is related to disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; **22**(2): 231-8.
49. Romberg A, Virtanen A, Aunola S, Karppi SL, Karanko H, Ruutiainen J. Exercise capacity, disability and leisure physical activity of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; **10**(2): 212-8.
50. 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): 905-23.
51. Motl RW, Pilutti LA, Hubbard EA, Wetter NC, Sosnoff JJ, Sutton BP. Cardiorespiratory fitness and its association with thalamic, hippocampal, and basal ganglia volumes in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin* 2015; **7**: 661-6.
52. Klaren RE, Hubbard EA, Motl RW, Pilutti LA, Wetter NC, Sutton BP. Objectively Measured Physical Activity Is Associated with Brain Volumetric Measurements in Multiple Sclerosis. *Behav Neurol* 2015; **2015**: 482536.
53. Kalron A, Menascu S, Hoffmann C, Achiron A. The importance of physical activity to preserve hippocampal volume in people with multiple sclerosis: a structural MRI study. *J Neurol* 2020; **267**(12): 3723-30.
54. Merkelbach S, Schulz H, Kolmel HW, et al. Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2011; **258**(1): 74-9.
55. Chupel MU, Minuzzi LG, Furtado G, et al. Exercise and taurine in inflammation, cognition, and peripheral markers of blood-brain barrier integrity in older women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2018; **43**(7): 733-41.
56. Xie Y, Li Z, Wang Y, et al. Effects of moderate- versus high- intensity swimming training on inflammatory and CD4(+) T cell subset profiles in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *J Neuroimmunol* 2019; **328**: 60-7.
57. Langeskov-Christensen M, Grondahl Hvid L, Nygaard MKE, et al. Efficacy of High-Intensity Aerobic Exercise on Brain MRI Measures in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2021; **96**(2): e203-e13.

58. 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**(8): 720-30.
59. Hoang P, Schoene D, Gandevia S, Smith S, Lord SR. Effects of a home-based step training programme on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis--a randomized controlled trial. *Mult Scler* 2016; **22**(1): 94-103.
60. 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.
61. Kjolhede T, Siemonsen S, Wenzel D, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler* 2018; **24**(10): 1356-65.
62. Sandroff BM, Wylie GR, Sutton BP, Johnson CL, DeLuca J, Motl RW. Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; **4**(1): 2055217318760641.
63. Proschinger S, Kuhwand P, Rademacher A, et al. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *J Neurol* 2022.
64. Mestas J, Hughes CC. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol* 2004; **172**(5): 2731-8.
65. Miller SD, Karpus WJ. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. *Curr Protoc Immunol* 2007; **Chapter 15**: Unit 15 1.
66. Mannie M, Swanborg RH, Stepaniak JA. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the rat. *Curr Protoc Immunol* 2009; **Chapter 15**: Unit 15 2.
67. Sefia E, Pryce G, Meier UC, Giovannoni G, Baker D. Depletion of CD20 B cells fails to inhibit relapsing mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; **14**: 46-50.
68. Rossi S, Furlan R, De Chiara V, et al. Exercise attenuates the clinical, synaptic and dendritic abnormalities of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiol Dis* 2009; **36**(1): 51-9.
69. Joisten N, Schenk A, Zimmer P. Talking About Physical "Activity" or "Inactivity"? The Need of Accurate Activity Controlling in Exercise Studies in Rodents. *Front Physiol* 2020; **11**: 611193.
70. Buonvicino D, Ranieri G, Pratesi S, Guasti D, Chiarugi A. Neuroimmunological characterization of a mouse model of primary progressive experimental autoimmune encephalomyelitis and effects of immunosuppressive or neuroprotective strategies on disease evolution. *Exp Neurol* 2019; **322**: 113065.
71. Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2019; **30**: 215-24.
72. Sorensen PS, Centonze D, Giovannoni G, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; **13**: 1756286420935019.
73. Riemenschneider M, Hvid LG, Stenager E, Dalgas U. Is there an overlooked "window of opportunity" in MS exercise therapy? Perspectives for early MS rehabilitation. *Mult Scler* 2018; **24**(7): 886-94.

74. Sadeghi Bahmani D, Esmaeili L, Shaygannejad V, et al. Stability of Mental Toughness, Sleep Disturbances, and Physical Activity in Patients With Multiple Sclerosis (MS)-A Longitudinal and Pilot Study. *Front Psychiatry* 2018; **9**: 182.
75. de Oliveira G, Tavares Mda C, de Faria Oliveira JD, Rodrigues MR, Santaella DF. Yoga Training Has Positive Effects on Postural Balance and Its Influence on Activities of Daily Living in People with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Explore (NY)* 2016; **12**(5): 325-32.
76. Grazioli E, Tranchita E, Borriello G, Cerulli C, Minganti C, Parisi A. The Effects of Concurrent Resistance and Aerobic Exercise Training on Functional Status in Patients with Multiple Sclerosis. *Curr Sports Med Rep* 2019; **18**(12): 452-7.
77. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; **252**(7): 839-45.
78. 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): 1635-44.
79. Lindberg RL, De Groot CJ, Montagne L, et al. The expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in lesions and normal appearing white matter of multiple sclerosis. *Brain* 2001; **124**(Pt 9): 1743-53.
80. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; **122** (Pt 5): 871-82.
81. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; **5**(4): 244-50.
82. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; **14**: 58.
83. Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL. Disease steps in multiple sclerosis: a simple approach to evaluate disease progression. *Neurology* 1995; **45**(2): 251-5.
84. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 2018; **166**: 230-8.
85. Huiskamp M, Moundjian L, van Asch P, 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* 2020; **26**(12): 1594-8.
86. Higgins J GSea. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. March 2011 2011. <https://crtha.iums.ac.ir/files/crtha/files/cochrane.pdf> (Zuletzt abgerufen am 21.04.2022)
87. Gronseth GS CJ, Gloss D, et al. Clinical Practice Guideline Process Manual. 2017. https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman_pg.pdf (Zuletzt abgerufen am 21.04.2022)
88. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2021; **134**: 178-89.
89. Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, et al. How to formulate research recommendations. *BMJ* 2006; **333**(7572): 804-6.



Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression

Sebastian Proschinger¹ · Puya Kuhwand² · Annette Rademacher^{1,3} · David Walzik⁴ · Clemens Warnke⁵ · Philipp Zimmer⁴ · Niklas Joisten⁴

Received: 3 November 2021 / Revised: 6 December 2021 / Accepted: 7 December 2021

© The Author(s) 2022

Abstract

Background A moderate to high level of physical activity, including regular exercise, represents an established behavioral and rehabilitative approach for persons with multiple sclerosis (pwMS). Although being increasingly proposed to limit disease activity and progression, high-quality evidence is lacking.

Objective The objective of the study is to provide valuable information for MS clinicians and researchers by systematically evaluating the current state of evidence (i) whether exercise interventions affect established clinical measures of disease activity and progression in pwMS (i.e., EDSS, relapse rate, lesion load, brain volume, MSFC) and (ii) how the physical activity and fitness level interact with these measures.

Methods Literature search was conducted in MEDLINE, EMBASE, CINAHL, and SPORTDiscus. Evaluation of evidence quality was done based on standards published by The American Academy of Neurology.

Results It is likely that exercise improves the MSFC score, whereas the EDSS score, lesion load, and brain volume are likely to remain unchanged over the intervention period. It is possible that exercise decreases the relapse rate. Results from cross-sectional studies indicate beneficial effects of a high physical activity or fitness level on clinical measures which, however, is not corroborated by high evidence quality.

Conclusions A (supportive) disease-modifying effect of exercise in pwMS cannot be concluded. The rather low evidence quality of existing RCTs underlines the need to conduct more well-designed studies assessing different measures of disease activity or progression as primary end points. A major limitation is the short intervention duration of existing studies which limits meaningful exercise-induced effects on most disability measures. Findings from cross-sectional studies are difficult to contextualize regarding clinical importance due to their solely associative character and low evidence quality.

PROSPERO registration number CRD42020188774.

Keywords Physical exercise · Evidence based · Neurorehabilitation · Physical activity · Magnetic resonance imaging · Systematic review

Sebastian Proschinger and Puya Kuhwand: shared first authorship.

Philipp Zimmer and Niklas Joisten: shared last authorship.

✉ Philipp Zimmer
philipp.zimmer@tu-dortmund.de

Extended author information available on the last page of the article

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an early-onset immune-mediated neuroinflammatory disease that leads to progressive neurodegeneration and a wide spectrum of disorders in functional systems [1]. The prevalence has increased substantially in many regions since 1990, reaching approximately 2.8 million persons with MS (pwMS) worldwide in 2020 [2]. Most disease-modifying therapies use medication strategies that downregulate immune activation to halt disease progression, prevent relapses, or to partly reverse disability [3]. However, these therapies comprise side effects such as an increased

risk of secondary immunosuppression, thereby increasing the likelihood to acquire mild to serious infections. Therapies have been registered in monotherapy only, while other non-pharmaceutical interventions without known side effects might have added benefits.

For decades, physical exercise was not recommended by neurologists and leading MS institutions according to the general assumption that exercise increases the risk of exacerbations and symptoms of fatigue. Research over the past 25 years, however, revealed that well-structured exercise programs are feasible, safe and a useful (supportive) treatment strategy to alleviate symptoms in pwMS [4]. Therefore, physical exercise gained extensive interest in MS rehabilitation [5, 6]. Peripheral biomarkers such as the matrix metalloproteinase-2, a well-known marker for blood-barrier breakdown in neuroinflammatory diseases including MS [7], can be reduced after 3 weeks of high-intensity exercise [8], while other studies revealed an increase in serum levels of the brain-derived neurotrophic factor after different exercise regimens [9]. Of high clinical relevance are imaging-based measures of disease activity and progression such as changes in T2 hyperintense and gadolinium-enhancing T1 lesion load or brain volume, respectively [10]. During the recent years, these measures have been increasingly assessed in clinical exercise studies [11, 12]. Indeed, it was shown that gray and white matter volumes were increased in an aged population after 6 months of aerobic exercise [13]. Other established measures are the Expanded Disability Status Scale (EDSS), the annualized relapse rate, and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [10]. Preclinical evidence from animal models of experimental MS supports the beneficial exercise-induced effects on disease-specific clinical measures such as the myelination status, axonal integrity, disease onset and disease progression [14–16].

Evidence-based guidelines have been developed to increase the level of physical activity in pwMS [17]. However, a recent meta-analysis showed that this population is still physically less active than the healthy population [18]. The importance of an active lifestyle on health benefits in healthy and diseased populations has been extensively reviewed [19, 20] and is underscored by results from

cross-sectional studies that report negative associations between higher physical activity or fitness levels and clinical measures of disease activity or progression in pwMS [21–23]. The concept of physical activity can be defined as any bodily movement initiated by skeletal muscle contraction that leads to energy expenditure and includes the two domains *lifestyle physical activity* (planned or unplanned leisure, occupational, or household activities) and *exercise* (performed repeatedly over an extended period of time with a specific external objective) [24]. From here on, the term *exercise* refers to bodily movements within a structured exercise intervention of a study, whereas the term *physical activity* considers both domains which are assessed by actigraphy or questionnaire. The term *fitness* is used throughout the article to refer to the cardiorespiratory fitness (CRF) (i.e., VO_{2peak} and VO_{2peak}) or strength outcomes (i.e., maximum strength measures) [25]. A short summary of the respective terms can be found in Table 1.

Despite the good evidence of exercise-induced disease-modifying effects observed in preclinical animal models and reviews that address the medical role of exercise in MS [6, 26], focusing on aspects of tertiary, secondary, and primary prevention, this review aims to systematically summarize the current state and quality of evidence, based on standards published for therapeutic trials by The American Academy of Neurology (AAN), on whether (i) exercise interventions affect established clinical measures of disease activity and progression (i.e., EDSS, relapse rate, lesion load, brain volume, and MSFC) in pwMS and (ii) how the physical activity and fitness level interact with these measures. The results will be discussed in the context of methodological and conceptual limitations, providing valuable information for MS clinicians as well as for researchers in this field.

Methods

This study was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [27]. The protocol was pre-registered on PROSPERO (registration number: CRD42020188774).

Table 1 Definitions of the terms physical activity, fitness, and exercise [24, 25]

Exercise

A form of *physical activity* that is usually performed repeatedly over an extended time period and in a structured way to reach specific objectives such as health or performance improvements

Physical activity

Any bodily movement initiated by skeletal muscle contraction that leads to energy expenditure that is reached by either *exercise* or *lifestyle physical activity* (daily accumulation of at least 30 min of leisure, occupational, or household activities being at least moderate to vigorous in their intensity)

Fitness

A set of attributes (i.e., cardiorespiratory fitness, muscular strength) relating to the ability to perform *physical activity*

Search strategy

The databases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, CINAHL, and SPORTDiscus were used for electronic literature search from inception until January 31, 2021. The search strategy included Medical Subject Headings (MeSH) and text words of the defined MS population, surrogate terms of exercise, physical activity, and fitness, as well as clinical measures of disease activity and progression. The categories were combined through Boolean operators ('AND', 'OR') (Table S1 for complete search string). Titles and abstracts were screened by two independent reviewers (S.P., P.K.). Only peer-reviewed articles published in English language were included. Covidence Review Software, recommended by the Cochrane Collaboration, was used for the review process.

Selection criteria

Population

Adult pwMS (≥ 18 years) were included regardless of the stage or clinical subtype of disease.

Intervention and comparison

Intervention studies that conducted endurance, resistance, balance, or mind–body exercise with (usual care/passive) and without controls were included. Interventions that are of a predominantly supportive character (i.e., functional electrical stimulation cycling, robot-assisted gait exercises) or mainly consider task-oriented concise limb movements to improve activities of daily living (i.e., grasping, pinching) were not considered.

Further, non-interventional cross-sectional studies assessing the physical activity (by actigraphy or questionnaire) and/or fitness level (i.e., CRF, strength) were included.

Outcomes

Studies reporting at least one clinical measure of disease activity or progression, i.e., EDSS score, relapse rate, lesion load, brain volume, or the MSFC score, were included. The EDSS is commonly used by neurologists and, according to an ordinal scale ranging from 0 (normal neurological examination) to 10 (death due to MS), describes symptoms and signs in eight functional systems [10]. The MSFC was developed by the MS Society's Clinical Assessment Task Force as an additional clinical measure of disability progression and comprises two motor and one cognitive test [28]. Results correlate with several clinically relevant measures such as EDSS change, relapse rate, white matter lesion load, and various atrophy measures [10].

Studies investigating solely potential underlying cellular or molecular mechanisms, e.g., changes in immune cell subsets, cytokines, and neurotrophic factors, were not considered.

Study design

Longitudinal (randomized) controlled trials ((R)CTs), non-controlled cohort studies and cross-sectional studies were included. All other types of articles (e.g., case reports, reviews, opinion articles) were excluded. The process of study selection is shown in Fig. 1.

Quality assessment, rating of evidence and development of recommendations

Two independent reviewers (S.P., P.K.) screened the studies for eligibility and methodological quality. The Cochrane Risk of Bias (RoB) tool was used to assess the risk of various bias domains (i.e., selection, reporting, performance, detection, and attrition) for included RCTs (Table S2) [29]. Each domain was judged as 'high RoB', 'unclear RoB', or 'low RoB'. Decisions on the studies' evidence level classification (classification I to IV) were based on standards published for therapeutic trials by the AAN (Table 2) [30]. According to the strength of evidence for respective outcomes in each research area (i.e., exercise, physical activity, fitness) based on the level of confidence in evidence (*high confidence, moderate confidence, low confidence, very low confidence*) [30], evidence-based recommendations will be provided, classified as *highly likely to be effective, ineffective or harmful* (level A), *likely to be effective, ineffective or harmful* (level B), *possibly likely to be effective, ineffective or harmful* (level C), or *data is insufficient or too conflicting to conclude an effect* (level U) (Table 2).

In cases of disagreement considering eligibility, methodological quality, or classification of evidence level, conflicts were resolved by consensus. If no consensus could be achieved, a third reviewer (N.J.) was consulted who was blinded to the judgments of the first two reviewers. Interrater correlation coefficients are 89.4% and 94.4% for AAN and Cochrane RoB, respectively.

All relevant study characteristics are synthesized and presented in Tables 3, 4 and 5.

Results

The search strategy led to 7017 identified articles. After deduplication, the titles and abstracts of 3790 articles were screened for eligibility. The remaining 127 studies were assessed for full-text screen. After applying the selection criteria, 84 articles were excluded (see Fig. 1 for detailed

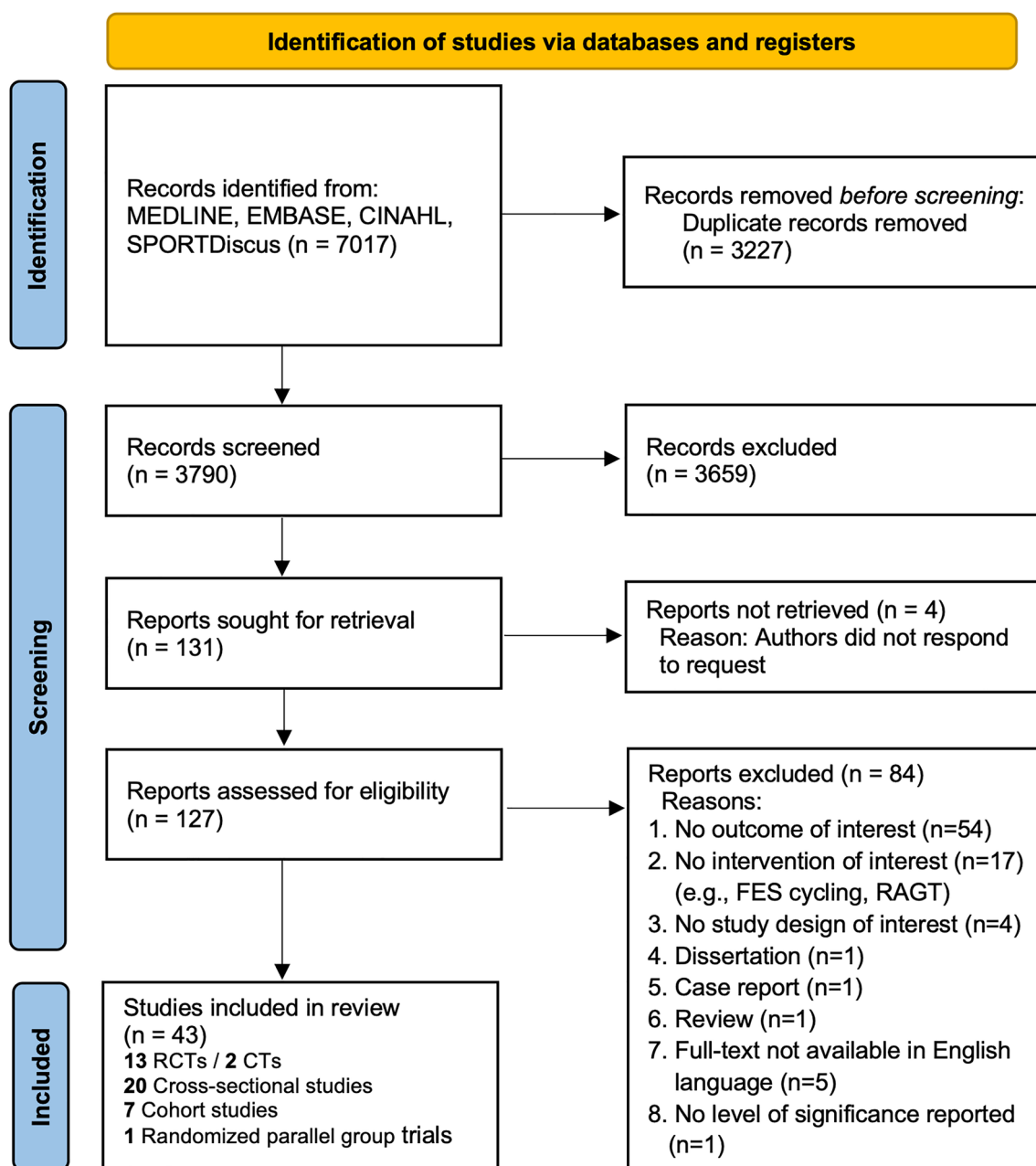


Fig. 1 PRISMA flow diagram of literature search and results. FES: functional electrical stimulation cycling, RAGT: robot-assisted gait exercises, RCT: randomized controlled trial, CT: controlled trial

exclusion reasons). A total of 43 studies were included. The PRISMA flow diagram is provided in Fig. 1.

Characteristics of included studies and quality assessment

A detailed description of study characteristics from all included studies can be found in Table 3 (RCTs, CTs), Table 4 (cross-sectional studies), and Table 5 (cohort studies, randomized parallel group trials). Due to the relatively

short duration of existing exercise studies compared to clinical phase III trials, ranging from 4 to 26 weeks (mean duration of 13.4 weeks), only short-term effects were assessed in the included studies.

In the following sections, the studies' evidence level classification is summarized to conclude the strength of evidence (level of confidence) and to give evidence-based recommendations (Table 2A and B) on (i) the effect of structured exercise interventions on clinical measures of disease activity and progression, and on (ii) interactions of the physical

Table 2 The American Academy of Neurology's Classification of Evidence (I, II, III, IV) and level of confidence/classification of recommendations (A, B, C, U)

A Classification of evidence	
I	Triple-masked RCT in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented, substantially equivalent or there is appropriate statistical adjustment. Additional criteria: A) concealed allocation, B) no more than two primary outcomes specified, C) exclusion/inclusion criteria clearly defined, D) at least 80% of participants completing the study
II	RCT that lacks one or two Class I criteria A–D or prospective matched cohort study with masked/objective outcome assessment that meets B–D. Randomized crossover trials reporting either period and carryover effects or baseline characteristics of treatment order groups. Relevant baseline characteristics are presented, substantially equivalent or there is appropriate statistical adjustment
III	Controlled studies (including studies with external controls) or crossover trial missing both period/carryover effects and presentation of baseline characteristics. Outcome is independently assessed, or independently derived by objective outcome measurement
IV	Studies not meeting Class I, II, or III criteria
B Level of confidence/classification of recommendations	
A	High confidence: highly likely to be effective, ineffective or harmful (or [not] useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires at least two Class I studies
B	Moderate confidence: likely to be effective, ineffective or harmful (or [not] useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires one Class I study or at least two Class II studies
C	Low confidence: possibly likely to be effective, ineffective or harmful (or [not] useful/predictive) for the given condition in the specified population. Requires one Class II study or at least two Class III studies
U	Very low confidence: data insufficient or conflicting, given current knowledge, treatment is unproven

activity and fitness level with clinical measures of disease activity and progression.

Exercise

In total, 19 clinical exercise studies (five of class II evidence, ten of class III evidence, four of class IV evidence) investigated the effect of an exercise intervention on clinical measures of disease activity and progression. Regarding RoB assessment, the five class II evidence RCTs achieved a mean score of 4.1/6 for 'low RoB', 0.57/6 for 'unclear RoB' and 0.72/6 for 'high RoB', whereas the remaining eight class III evidence RCTs achieved a mean score of 2.38/6 for 'low RoB', 2.75/6 for 'unclear RoB' and 0.87/6 for 'high RoB'. Of the included (R)CTs, six studies applied aerobic exercise [12, 31–35], three resistance exercises [11, 36, 37], five combined aerobic and resistance exercises [38–42], and one study applied a mind–body exercise [43]. Of the included longitudinal cohort and parallel group studies, one applied combined resistance and aerobic exercise [44], two combined resistance and balance exercises [45, 46], and one both climbing and mind–body exercise [47].

Two class II, six class III, and three class IV studies [33, 34, 36, 38, 40–46] report non-significant effects of exercise on EDSS, while two class III studies and one class IV study reported a decreased EDSS after exercise [35, 37, 47]. Two class II studies and one class III study reported exercise-induced improvements in the MSFC score after resistance exercise, combined endurance and resistance exercise, and interactive exergaming [11, 31, 41]. Considering MRI

measures, changes in the percentage of brain volume were not observed in two class II studies [11, 12], whereas another class III study reported an increase in the left pallidum volume after exercise [32]. Although one of the class II studies reported an increase in cortical thickness [11], no change was observed in the other study [12]. Of note, none of the two studies reported an exercise-induced change in lesion load. The annualized relapse rate was investigated only in one class II study by Langeskov-Christensen et al. [12] who revealed a lower rate in the exercise group.

Recommendations: Based on results from two class II and six class III studies, there is moderate confidence (level B) that the EDSS score remains unchanged over the exercise intervention period. Moderate confidence (level B) from two class II studies indicates that exercise does not decrease disease activity indicated by the change in lesion load. Due to results from two class II and one class III study, there is moderate confidence (level B) that exercise improves the MSFC in pwMS. Moreover, there is low confidence (level C) from one class II study that exercise decreases the annualized relapse rate. While results from two class II studies show moderate confidence (level B) that exercise has no effect on brain volume in pwMS, there is very low confidence (level U) for the effect of exercise to increase cortical thickness.

Therefore, it is likely that exercise neither decreases nor stabilizes the EDSS and lesion load, whereas the MSFC score is likely to be improved. The brain volume is not likely to be changed by exercise, meaning that exercise neither increases nor maintains brain volume. Further, it is possible

Table 3 Study characteristics of included randomized and non-randomized controlled trials

Author, year	Study population N (f/m), MS phenotype (R/S/P), Age (y), EDSS, DD (y)	AAN Class	MS-specific outcome (primary/secondary)	Intervention	Interaction effects	Risk of bias ^d
Randomized controlled trials						
Bjarnadottir, 2007	IG 6 (3/3), R, 38.7 y, EDSS 2.1, DD 8.7 y	III	EDSS (NR) CG (passive) 10 (8/2), R, 36.1 y, EDSS 1.8, DD 8.3 y	5 weeks 3x/week 60 min session progressive cycling (15-20 min) at ~55% VO _{2peak} and progressive resistance exercise (13 exercises)	n.s.	2-2-2
De Oliveira, 2016	IG 6 (6/0), NR, 46 y (8), EDSS 3.2 (1.2), DD NR	II	EDSS (NR) CG (waitlist) 6 (5/1), NR, 45 y (9), EDSS 3.1 (1.9), DD NR	24 weeks 1x/week 60 min Yoga	n.s.	3-3-0
Feys, 2019	IG 21 (20/1), NR, 36.6 y (8.5), EDSS NR, DD 8.1 y (6.1)	III	Total and region-specific brain volume (secondary) CG (waitlist) 21 (18/3), NR, 44.4 y (8.5), EDSS NR, DD 9.2 y (5.3)	12 weeks 3x/week (min NR) progressive running	↑ left pallidum volume	1-4-1
Golzari, 2010	IG 10 (10/0), R, 32.15 y (7.57), EDSS 2.14 (1.06), DD NR	III	EDSS (NR) CG (passive) 10 (10/0), R, 33.75 y (8.18), EDSS 1.95 (1.06), DD NR	8 weeks (24 sessions, min NR) progressive combined stretching, aerobic and resistance exercises	No interaction effects assessed	0-5-1
Grazioli, 2019	IG 10 (7/3), NR, 45.91 y (12.09), EDSS 4.73 (9), DD NR	III	EDSS (secondary) CG (usual care) 10 (8/2), NR, 39.40 y (10.26), EDSS 4.40 (2.26), DD NR	24 weeks 2x/week 60 min combined cycling at 65% HR _{max} and strength training at 50% 1RM	n.s.	4-2-0
Hoang, 2016	IG 28 (21/7), R/S/P, 53.4 y (10.7), EDSS 4.1 (1.4), DD NR	II	MSFC (secondary) CG (passive) 22 (17/5), R/S/P, 51.4 y (12.8), EDSS 4.2 (1.2), DD NR	12 weeks 2x/week 30 min interactive exergaming (step training)	↑ MSFC	5-0-1
Kjølhede, 2018 ^e	IG 18 (NR) R, 43 y (8), EDSS 2.9 (0.2), DD 7 y (7)	II	Total and region-specific brain volume, lesion load, cortical thickness, PBVC, MSFC (NR) CG (Waitlist) 17 (NR)	24 weeks 2x/week (min NR) progressive machine-based resistance training	↑ relative cortical thickness, MSFC	5-0-1
Langeskov-Christensen, 2021	IG 43 (26/17), R/S/P, 44 y (9.5), EDSS 2.7 (1.4), DD 10.9 y (7.9)	II	PBVC (primary), volumes of various brain regions, upper spinal cord volume cortical thickness, T2 and black hole lesion load, relapse rate CG (waitlist) 43 (26/17), R/S/P, 45.6 y (9.3), EDSS 2.8 (1.6), DD 8.6 y (6)	24 weeks 2x/week 30-60 min progressive aerobic exercise at 65-95% HR _{max}	↓ annualized relapses	5-0-1
Miller, 2011	IG 15 (11/4), S/P, 56.3 y (9.0), EDSS 7 (0.5), DD 13 y (9.1)	II	EDSS (secondary) CG (usual care) 15 (8/7), S/P, 52.9 y (6.3), EDSS 7.1 (0.8), DD 18.7 y (8.1)	8 weeks 2x/week 60 min task-specific physiotherapy (strength exercises for upper and lower body)	n.s.	5-1-0

Table 3 (continued)

Author, year	Study population N (f/m), MS phenotype (R/S/P), Age (y), EDSS, DD (y)	AAN Class	MS-specific outcome (primary/secondary)	Intervention	Interaction effects	Risk of bias ^d
Moradi, 2015	IG 8 (0/8), R/S, 34, 38 (11.07) y, EDSS 3 (1–6) ^a , DD 8.12 y (4.79)	III	EDSS (NR)	8 weeks 3x/week (min NR) progressive machine-based resistance training at 50–80% 1RM	↓ EDSS	5–1–0
Petajan, 1996	IG 21 (15/6), NR, 41.1 y (2), EDSS 3.8 (0.3), DD 9.3 y (1.6)	III	EDSS (NR)	15 weeks 3x/week 40 min progressive combined arm/leg ergometry at 60% VO _{2max}	n.s.	3–3–0
Romberg, 2005	IG 47 (30/17), NR, 43.8 y (6.3), EDSS 2 (1.5–3.5) ^b , DD 6 y (6.5)	III	MSFC, EDSS (NR)	26 weeks 3–4x/week (min NR) progressive aerobic (1x/week) and resistance exercise (2–3x/week)	↑ MSFC	2–2–2
Sangelaji, 2014	IG 39 (24/15), NR, 33.05 y (7.68), EDSS NR, DD NR	III	EDSS (NR)	10 weeks 3x/week 60–90 min progressive combined cycling, running, resistance and balance exercises	n.s.	2–3–1
Niwald, 2017	IG 21 (13/8), NR, 57.19 y (7.62), EDSS 5–6.5 ^c , DD 13.9 y (11.45)	III	EDSS (NR)	4 weeks 5x/week (3 × 10 min/day) progressive cycling	n.s.	n.a.
Rasova, 2006	Group 1: 24, NR, NR, EDSS 4.10, DD NR Group 2: 36, NR, NR, EDSS 2.21, DD NR Group 3: 19, NR, NR, EDSS 3.42, DD NR	III	EDSS (NR)	Group 1: 8 weeks 2x/week 60 min neurophysiologically based physiotherapy Group 2: 8 weeks 2x/week 2–30 min progressive cycling at ~60% VO _{2max} Group 3: combined program of group 1 and 2	↓ EDSS (Group 1, 2, and 3 vs. 4)	n.a.

Data presented as mean (SD) unless otherwise noted. ↑: increased, ↓: decreased

AAN American Academy of Neurology, CG control group, DD disease duration, EDSS Expanded Disability Status Scale, f female, HR_{max} maximum heart rate, IG intervention group, m male, MS multiple sclerosis, MSFC multiple sclerosis functional composite, n.a. not applicable, n.s. not significant, NR not reported, P primary progressive MS, PBVC percentage brain volume change, R relapsing–remitting MS, RM repetition maximum, RSFC resting-state functional connectivity, S secondary progressive MS, VO_{2peak/max} peak/maximum oxygen consumption, y years

^aMedian (range)

^bMedian (IQR)

^cRange

^dLeft score: “low risk of bias”; middle score: “unclear”; right score: “high risk of bias”

^eReferred to as crossover design by the study authors. Due to design issues, results are only partially considered here

that exercise decreases the annualized relapse rate. Due to inconsistency, current data is insufficient to determine the effect of exercise on cortical thickness.

Physical activity

In total, eight cross-sectional studies (two of class III evidence, six of class IV evidence) and four cohort studies with follow-up measurement time points (all of class IV evidence) investigated the effect of the physical activity level on clinical measures of disease activity and progression. Physical activity was assessed subjectively by a questionnaire (GLTEQ or IPAQ) in three studies [48–50], while the remaining studies used devices (i.e., Fitbit®, ActiGraph®, Axivity AX3®, Actiwatch®) to report daily or weekly step counts in most of the cases.

Two class III studies [51, 52] and eight class IV studies [48–50, 53–57] report significant negative associations between the physical activity and the EDSS. With respect to MRI outcomes, Kalron et al. (class IV) reported an increased hippocampal volume in active compared to inactive pwMS, whereas all other brain regions were not affected [48]. Positive associations between the level of physical activity and volume of whole brain gray and white matter as well as deep gray matter structures such as the thalamus, caudatus, putamen, and hippocampus were observed by Klaren et al. [23] (class IV).

Recommendations: Due to the low evidence classification of ten studies (two class III, eight class IV) reporting negative associations between the physical activity level and the EDSS, there is very low confidence (level U) that a high level of physical activity slows down disease progression quantified by EDSS. Again, due to the low evidence classification of two studies (class IV), there is very low confidence (level U) that a high level of physical activity increases or maintains (region-specific) brain volume in pwMS.

Therefore, current data is insufficient to determine the effect of physical activity on EDSS and (region-specific) brain volume in pwMS.

Fitness

In total, 12 cross-sectional studies (three of class III evidence, nine of class IV evidence) investigated the effect of the fitness level on clinical measures of disease activity and progression. CRF was quantified as VO_{2peak} across all studies, except for two studies that quantified the VO_{2max} [58, 59]. Strength was assessed in four studies as maximal strength with isokinetics [60], dynamometer [61, 62], or the one-repetition maximum [63].

One class III study [60] and six class IV studies [21, 62–66] report a negative association between the EDSS and VO_{2peak} or strength measures, respectively, while the two

class IV studies that assessed VO_{2max} do not report an association [58, 59]. Considering MRI measures, increased gray matter volume in midline cortical structures (class III) and deep gray matter structures (class IV) was found in pwMS with a higher CRF [22, 67]. Fritz et al. [61] revealed a positive association between a summed strength score and the corticospinal area. Only one class III study assessed lesion load volume and reported a negative association with the CRF of pwMS [67].

Recommendations: Due to the low evidence classification of seven studies (one class III, six class IV) reporting negative associations between the fitness level and EDSS, there is very low confidence (level U) that a high fitness level slows down disease progression assessed by EDSS. Due to the low number and low evidence classification of studies investigating the association between the fitness level and MRI-based outcomes, there is very low confidence (level U) that the (region-specific) brain volume and the lesion load are increased (brain volume), decreased (lesion load), or maintained by a high fitness level.

Therefore, current data are insufficient to determine the effect of a high fitness level on the EDSS, (region-specific) brain volume and lesion load in pwMS.

Discussion

This review is the first that used a systematic approach to summarize and rate the evidence of existing studies assessing the effect of exercise interventions on established clinical measures of disease progression and activity in pwMS, as well as the relationship between these measures and the patient's physical activity and fitness level. Despite the predominantly negative associations between the physical activity/fitness levels and clinical measures, the overall very low confidence in the evidence of existing studies does not confirm the promotion of those parameters to beneficially affect clinical measures. Results from exercise studies are more conclusive, pointing to improvements of the MSFC score, while the EDSS score, lesion load, and (region specific) brain volume are (likely) to remain unchanged. A major issue in this context, which hampers the significance of results, is the studies' power. The majority of studies either did not report on the a priori specification of primary/secondary outcomes (10 (R)CTs, 8 NCTs, 19 cross-sectional studies) or only analyzed the assessed clinical measures as secondary outcomes (4 RCTs). Only two (1 RCTs, 1 cross-sectional study) [12, 51] out of the 43 included studies specified them as a primary outcome. The fact that five RCTs did not include more than ten participants per group [37–40, 43] further substantiates the small power of existing RCTs. Of note, outcomes that are commonly used in phase III trials to determine disease activity (i.e., annualized relapse rate and changes in

Table 4 Study characteristics of included cross-sectional studies

Author, year	Study population N (f/m), MS phenotype (R/S/P/prog.), Age (y), EDSS, DD (y)	AAN Class	MS-specific outcome (primary/secondary)	Fitness/activity outcome (assessment)	Results
Block, 2017	99 (63/36), R/S/P, 50.1 y (13.8), EDSS 4.1 (0–6.5) ^d , DD 13 y (6–21) ^b	IV	EDSS (NR)	PA level (Fitbit [®])	EDSS associated with average daily step count ($r = -0.71$)
Cavanagh, 2011	21 (12/9), NR, 57.6 y (12.7), EDSS 3.5–7.5 ^c , EDSS ≤ 4.5 : DD 11 y (12)/EDSS ≥ 5 : DD 17.3 y (7.1)	IV	EDSS (NR)	PA level (step activity monitor)	EDSS associated with total daily step count ($r = -0.90$)
Chaves, 2019	82 (58/24), R/S/P, 47.40 y (10.2), EDSS 2.04 (1.7), DD 13.10 y (8.0)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on a TBRS)	Cortical silent period (intracortical inhibition) associated with VO _{2max} ($r = -0.41$)
Fjeldstad, 2015	13 (9/4), R, 47.6 y (3.0), EDSS 2.5 (0.5), DD 7.5 y (1.0)	III	EDSS (primary)	PA level (ActiGraph [®])	EDSS associated with weekly step count ($r = -0.68$) and minutes spent in PA ($r = -0.61$)
Foglio, 1994	24 (17/7), NR, 48 y (9), EDSS 5.3 (2), DD 12.2 y (6)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on an arm ergometer)	n.s
Fritz, 2017	29 (17/12), R, 48.7 y (11.5), EDSS 4.0 (1.0–6.5) ^a , DD 11.9 y (8.7)	III	EDSS, Spinal cord area (NR)	Maximal strength (summation of hip flexor/extensor/abductor strength with dynamometer)	Strength score associated with corticospinal tract FA ($r = 0.26$), spinal cord area ($r = 0.33$), magnetization transfer ratio ($r = 0.29$)
Heine, 2015	116 (70%/30%), R/S/P, 44.4 y (9.7), EDSS 2.7 (1.3), DD NR	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET)	EDSS associated with VO _{2peak} ($r = -0.418$)
Kalron, 2019	289 (176/113), R/prog., 41.2 y (12.9), EDSS 2.0 (0–6.5) ^a , DD 6.8 y (8.4)	IV	EDSS (NR)	PA level (GLTEQ)	Sig. difference in GLTEQ score between i) EDSS ≤ 1.5 and EDSS 4–5.5 + EDSS ≥ 6 ; ii) EDSS 2–3.5 and EDSS 4–5.5 + EDSS ≥ 6
Kalron, 2020	153 (104/49), R/S/P, 39.3 y (12.0), EDSS 2.0 (0–6.5) ^a , DD 6.6 y (8.9)	IV	EDSS, volume of subcortical brain regions (NR)	PA level (GLTEQ)	Sig. difference in EDSS and volume of right hippocampus between active and inactive group
Kerling, 2014	60 (44/16), NR, 44.0 y (10.4), EDSS ≤ 3 n = 38/EDSS 3.5–6 n = 22, DD NR	III	EDSS, MSFC (NR)	Aerobic capacity (CPET on bicycle ergometer), maximum strength (knee flexor/extensor) isokinetics	Sig. difference in VO _{2peak} and maximal strength between EDSS ≤ 3 vs. EDSS 3.5–6
Klaren, 2015	39 (30/9), R/S/P, 48.7 y (9.6), EDSS 4.5 (2.5) ^b , DD 10.3 y (8.5)	IV	Region-specific brain volume (NR)	PA level (ActiGraph [®])	MVPA associated with volumes of normalized white & gray matter, thalamus, caudatus, putamen, hippocampus, and pallidum ($r = 0.37-0.54$)
Konečný, 2007	35 (28/7), R/S/P, 49.1 y (10), EDSS 3.0 (1.2), DD 15.4 y (12.5)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on a bicycle ergometer)	EDSS associated with VO _{2peak} ($r = -0.47$)
Madsen, 2019	242 (147/95), R/S/P, 46.9 y (11.4), EDSS 4.4 (1.3), DD 10.7 y (8.6)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on a bicycle ergometer)	EDSS associated with VO _{2peak} ($r = -0.465$)
Merkelbach, 2011	80 (57/23), R/S, 43.2 y (9.8), EDSS 3.1 (1.6), DD 8.0 y (6.8)	IV	EDSS (NR)	PA level (Actiwatch [®])	EDSS associated with mean 24 h PA ($r = -.471$)
Moti, 2015	35 (71%/29%), R/S/P, 50.8 y (9.8), EDSS 5.0 (3.5) ^b , DD 11.4 y (7.5)	IV	Volumes of various deep gray matter structures (NR)	Aerobic capacity (CPET on a recumbent seated stepper)	VO _{2peak} associated with volumes of caudate ($r = 0.47$), putamen ($r = 0.44$), pallidum ($r = 0.40$), hippocampus ($r = 0.42$)

Table 4 (continued)

Author, year	Study population N (f/m), MS phenotype (R/S/P/prog.), Age (y), EDSS, DD (y)	AAN Class	MS-specific outcome (primary/secondary)	Fitness/activity outcome (assessment)	Results
Pilutti, 2015	64 (71.9%/28.1%), R, 52.0 y (7.8), EDSS 4.25 (2.5), DD 13.2 y (8.8)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on an arm ergometer & recumbent stepper), maximal strength (Peak torque of knee extensors & flexors with dynamometer)	EDSS associated with VO_{2peak} ($\eta\rho^2 = 0.32$), knee exten- sor strength ($\eta\rho^2 = 0.39$) and knee flexor strength ($\eta\rho^2 = 0.38$)
Prakash, 2010	21 (21/0), R, 44.2 y (1.9), EDSS 2.2 (0–6) ^d , DD 7.3 y (0.1)	III	Lesion load volume, brain gray matter atrophy (NR)	Aerobic capacity (CPET on a bicy- cle ergometer)	VO_{2peak} associated with lesion load volume ($r = -0.44$), and gray matter volume/white matter FA in various brain regions
Rasova, 2005	112 (83/29), R/S/P, 36.44 y (9.52), EDSS 3.07 (1.68), DD 8.79 y (6.46)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on a bicy- cle ergometer)	EDSS associated with various cardiorespiratory fitness outcomes (i.e. relative VO_2 , $r = -0.46$)
Romberg, 2004	96 (61/34), R/S/P, ♀: 43.5 y (6.6), ♂: 3.0 (1.2), DD ♀: 5.8 y (6.6), ♂: 5.7 y (6.2)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on a bicy- cle ergometer)	EDSS associated with relative VO_{2peak} (♀: $r = -0.25$; ♂: $r = -0.50$)
Shema-Shiratzky, 2020	44 (♀: 73%), R, 49.2 y (10.7), EDSS 3.5 (2.5–5.0) ^b , DD 13.3 y (9.3)	III	EDSS (NR)	PA level (Axiivity AX3 [®])	EDSS associated with step count ($r = -0.530$) and total daily activity ($r = -0.337$)

Data presented as mean (SD) unless otherwise noted

χ^2 chi squared, $\eta\rho^2$ partial eta squared, AAN American Academy of Neurology, CPET cardiopulmonary exercise testing, DD disease duration, EDSS Expanded Disability Status Scale, f Female, FA fractional anisotropy, GLTEQ Godin leisure-time exercise questionnaire, m male, MS multiple sclerosis, MSFC multiple sclerosis functional composite, MVPA moderate to vigorous physical activity, n.s. not significant, NR not reported, P primary progressive MS, PA physical activity, R relapsing–remitting MS, R correlation coefficient, S secondary progressive MS, TBRS total body recumbent stepper, $VO_{2peak/max}$ peak/Maximum oxygen consumption, y years

^aMedian (range)

^bMedian (IQR)

^cRange

^dMean (range)

Table 5 Study characteristics of included cohort studies and randomized parallel group trials

Author, year	Study population N (f/m), MS phenotype (R/S/P), Age (y), EDSS, DD (y)	AAN Class	MS-specific outcome (primary/sec- ondary)	Fitness/activity outcome (assessment)	Intervention	Results
Cohort studies						
Bahmani, 2018	18 (15/3), R, 34.29 y (3.21), EDSS 2.05 (1.78), DD newly diagnosed	IV	EDSS (NR)	PA level (IPAQ, short version)	Two-year follow-up activity measurement	EDSS associated with walking time as sub-domain ($r = -0.63$)
Block, 2019	79 (30/49), R/P, 50.3 y (13.7), 4.0, EDSS (2.5–6.0) ^a , DD 13 y (5.5–20.5) ^a	IV	EDSS (NR)	Daily step count (Fitbit®)	One-year follow-up activity measurement	EDSS associated with average daily step count ($\beta = -22.35$)
Ertekin, 2012	31 (16/15), R/S/P, 43.6 y (8.2), EDSS 4.62 (1.29), DD 1–10 y $n = 21 / > 10$ y $n = 10$	IV	EDSS (NR)	Not assessed	12 weeks 5x/week 20–25 min progressive strength and balance exercise	n.s.
Ertekin, 2013	17 (13/4), R/S/P, 45.2 y (8.6), EDSS 4.9 (1.7), DD 1–10 y $n = 7 / > 10$ y $n = 10$	IV	EDSS (NR)	Not assessed	12 weeks 3/week 35–40 min progressive strength, balance, coordination & functional exercises	n.s.
Konečný, 2010	15 (12/3), R/S/P, 50.7 y (13.1), EDSS 2.8 (0.7), DD 15.7 y (14.4)	IV	EDSS (NR)	Aerobic capacity (CPET on a bicycle ergometer), strength (1RM)	8 weeks 2x/week combined cycling (20–40 min week 1–2, 25 min week 3–8) and resistance training (15–20 min)	n.s.
Shammas, 2014	11 (7/4), R, S, P, 41 y (9.3), EDSS 3.6 (1.66), DD 12.18 y (10.67)	IV	EDSS (NR)	PA level (MOVE II® triaxial accelerometer)	Activity measurement (one-year period), 10 days every three months	EDSS associated with total step count ($r = -0.54$)
Stuart, 2020	56 (30/26), S, P, 53.8 y (8.0), EDSS 5.7 (1.3), DD 12.2 y (8.6)	IV	Brain volume change, EDSS (NR)	PA level composite score (SenseWear® Armband)	Activity measurement (2.5-year period), 6 days every six months	Annual percentage brain volume change associated with annual change in PA composite score ($r = 0.357$)
Randomized parallel group trials						
Velikonja, 2010	Sports climbing 10, R/S/P, 42 y, EDSS 4, DD NR	IV	EDSS pyramidal function score (NR)	Not assessed	10 weeks 1x/week (min NR) sports climbing or Yoga	↓ EDSS pyramidal function score within the Sports climbing group

Data presented as mean (SD) unless otherwise noted

β : Beta regression coefficient, \uparrow : increased, AAN American Academy of Neurology, CPET cardiopulmonary exercise testing, DD disease duration, EDSS expanded disability status scale, f female, IPAQ International Physical Activity Questionnaire, m male, MS multiple sclerosis, n.s. no significant, NR not reported, P primary progressive MS, PA physical activity, R relapsing–remitting MS, RM repetition maximum, r correlation coefficient, S secondary progressive MS, y years

^aMedian (IQR)

^bRange

T2-hyperintense or gadolinium-enhancing T1 lesion load) [10] are rarely assessed in the reviewed studies.

Since the implementation and promotion of therapeutic interventions are based on the level of evidence, these findings support recently raised concerns about effective exercise promotion for pwMS due to the relatively low quality of studies in the field [5, 6]. The results of this systematic review underline the need to improve quality of RCTs and to rethink frequently used study designs to build new and increase existing evidence which is necessary to prove the proposed effects of exercise interventions and physical activity as (supportive) disease-modifying therapy options outlined in recent expert and narrative reviews [5, 6].

Physical activity

The promotion of an active lifestyle is a major issue in the treatment of a broad range of diseases that are tightly linked to metabolic and immune-mediated disarrangement, including autoimmune diseases such as MS [19, 20]. With regard to MS, a recent article highlights the importance of physical activity and its promotion [24], since current evidence confirms that pwMS are still physically less active than the healthy population, although guidelines have been developed [17, 18]. Despite many limitations that are associated with the EDSS, i.e., a high intra- and inter-rater variability, non-linearity, and a limited responsiveness [10], the EDSS still represents the most frequently used clinical measure for disease progression and was assessed in ten out of the twelve included studies. All of the studies show a negative association between the physical activity level and the EDSS which means that pwMS with a higher EDSS are less physically active. However, this seems plausible in a way that neuromuscular functioning decreases with disease progression [68], leading to the need of a walking aid when the score is around six. Further, it should be considered that there is an increase in fatigue with a higher level of disability, which in turn may decrease the motivation to be physically active or to engage in exercise [69]. Positive associations have also been observed between the physical activity level and MRI-based outcomes. Physically more active pwMS showed increased volumes of gray matter including various subcortical brain regions of which the hippocampus region seems particularly sensitive [23, 48]. This is in line with evidence from preclinical animal models and human studies that support the beneficial effect of aerobic exercise on the hippocampus region [70, 71]. Although these findings are important and provide a clear rationale to determine effects of changes in physical activity on clinical measures of disease progression and activity longitudinally, it remains elusive why only a limited number of studies integrated follow-up measurements [49, 53, 57, 72]. A pilot study of Bahmani et al. [49] showed that vigorous physical activity,

assessed by questionnaire, decreased during the first 2 years of disease, although not being associated with changes in the EDSS. Since this study covers a sensitive time frame of the disease which is proposed being a window of opportunity in MS exercise therapy [26], these findings are of high importance. Another longitudinal study tracked the physical activity of pwMS with a median EDSS score of 4.0 for 1 year [53]. Participants with a clinically meaningful increase in disability during this period showed a reduced daily step count and, more interestingly, those with a baseline daily step count below the cohort median had higher odds of clinically meaningful disability worsening within this year. These results may be indicative of an important role of physical activity to prevent disease progression.

Taken together, the findings from cross-sectional studies are interesting and provide a rationale to investigate the effect of structured physical activity on clinical measures of disease activity and progression in well-designed randomized controlled studies. This is highly important, since only relying on cross-sectional studies does not move research in this field forward.

Fitness

An increase in physical activity or engagement in exercise programs results in higher fitness, usually quantified as CRF or strength. A recent study showed that CRF is positively associated with total brain volume and local gray matter volumes such as the right hippocampal gyrus in healthy adults [73]. Another study revealed a positive association between an increased CRF and a reduced brain atrophy in early-stage Alzheimer disease compared to healthy adults [74]. Therefore, an increase in CRF might be of high relevance for pwMS. Indeed, pwMS with higher levels of $VO_{2peak/max}$ or higher muscle strength showed increased gray matter volume including various subcortical brain regions [22, 67]. Prakash et al. [67] further demonstrated a negative association between CRF and lesion load volume. Interestingly, a recent RCT reported that increased CRF in pwMS following 24 weeks of aerobic exercise was associated with an increase in the gray matter parenchymal fraction [12], thereby underscoring findings from cross-sectional studies that assume potential neuroprotective effects [22, 67]. Corresponding to findings from studies assessing physical activity, 9 out of the 12 included studies used the EDSS for correlation analyses with the fitness level. As already discussed in the *Physical activity* section, the consistent negative associations between the EDSS score and the fitness level observed in existing cross-sectional studies may be reasonable, since a moderate to high fitness level is the result of an active lifestyle which in turn has been shown to be associated with decreased disease severity. So again, despite these consistent associations, well-designed studies assessing both changes in fitness and

disease progression/activity outcomes are necessary to provide evidence of higher quality.

Exercise

In contrast to the results from cross-sectional studies, exercise studies predominantly showed non-significant effects on the EDSS, even when studies lasted 24 weeks or longer [40, 41, 43]. Studies that reported improvements suffer from methodological issues such as no randomization or matching of groups [35], no inclusion of a passive control group and focus on EDSS sub-domains [47], or a rather low sample size [37, 47]. However, low sample sizes are also observed in studies that report no changes in the EDSS [38, 40, 43]. Of note, only 8 of the included 13 RCTs tested 15 or more pwMS per group (the other 5 RCTs did not include more than 10 participants per group [37–40, 43]) which underlines the small power of existing RCTs. The relatively short intervention period, ranging from 5 to 26 weeks, may hamper the interpretation of significant results. Dalgas et al. recommend conducting clinical exercise studies lasting more than 1 year [6]. A recent study revealed that assessing short-term disability progression over 3–6 months to estimate treatment effects may overestimate the accumulation of permanent disability by 24–30% [75]. In this regard, most of the outcome measures assessed in the reviewed studies (i.e., EDSS, relapse rate, percentage brain volume change) may not be sensitive enough to quantify changes over a relatively short time period of up to 6 months. Therefore, longer intervention periods with follow-up measurements at regular intervals are reasonable to elucidate (long-term) exercise-induced effects on clinical measures in pwMS. This would enable researchers to quantify other important outcome parameters which may be affected by exercise, e.g., the time and magnitude of recovery after relapses in relapsing–remitting MS. Since RCTs usually aim to determine significant improvements in the intervention group compared to the control group, it should be considered that this is not always reasonable for measures such as the EDSS, brain volume or lesion load. Especially in the context of progressive disease, it would be a therapeutic success if these clinical parameters would remain stable over the exercise intervention period which optimally lasts for two or more years.

It is worth mentioning that only one study considered objectively assessed relapses to calculate the relapse rate which represents an important outcome in phase III trials [12]. According to a survey that collected data on the annualized relapse frequency in an American population, 44.1% of the participants reported less than one relapse in the preceding 2 years, whereas 35.5% reported 1–2 and 20.2% more than two relapses, respectively [76]. A time frame of 6 months or shorter might therefore be insufficient to assess a meaningful exercise-induced effect on the (medically

confirmed) relapse frequency. Compared to clinically evident relapses, T2-hyperintense and gadolinium-enhancing T1 lesion formation can occur subclinically, thereby representing markers that could be identified in shorter periods of time [10]. That makes the assessment of lesion formation potentially more suitable to detect disease activity in exercise studies that last 6 months or shorter. However, following 24 weeks of progressive resistance or aerobic exercise, no changes in lesion load were observed [11, 12]. These studies did also not reveal changes in brain volume, and the relative cortical thickness was increased after exercise in only one of the two studies [11]. Brain atrophy accumulates very slowly and when assessed in clinical trials to determine treatment efficiency of drugs, follow-up time points of brain atrophy quantification are usually several years [77, 78]. Although 6 months of aerobic exercise has been shown to increase gray and white matter volumes in an aged population [13], this time frame still might be too short to determine meaningful effects in pwMS. In this regard, confounding variables such as age and disease duration need to be considered when investigating short-term effects of exercise on brain atrophy measures in pwMS. No study observed an exercise-induced positive modulation of the hippocampal structures [12, 32], although evidence from preclinical animal models and human studies support a beneficial effect of aerobic exercise on the hippocampus region [70, 71]. Again, exercise studies lasting more than 1 year might reveal larger and clinically meaningful effect sizes. But rather than aiming to increase (region-specific) brain volume, maintaining the existing brain volume by counteracting neurodegeneration represents another meaningful outcome to consider. In this regard, Kjølhedde et al. [11] revealed a trend in whole brain volume preservation following progressive resistance exercise for 24 weeks.

After 12 weeks of interactive step training and 24 weeks of progressive resistance exercise, respectively, the MSFC was improved [11, 31]. Only Romberg et al. [41] conducted a study which lasted longer (26 weeks), resulting in an improvement of the MSFC as well. When looking more into the different dimensions of the MSFC, both Romberg et al. [41] and Kjølhedde et al. [11] observed improvements in the timed 25-foot walk test and the nine-hole peg test (9-HPT) in the exercise compared to the passive control group, whereas no changes were observed in the paced auditory serial addition test (PASAT). Hoang et al. [31] included the symbol digit modalities test (SDMT) and the 10-meter walk test instead of the PASAT and the 25-foot walk test. Despite the selection of different tools to assess the same clinical dimensions, the results are consistent with those of the aforementioned studies. Here, only the 9-HPT and 10-meter walk test improved in the exercise group compared to the control group, with results from the SDMT remaining unchanged. These results indicate that the cognitive dimension of the

MSFC, assessed by the PASAT or SDMT, is less responsive to exercise over three to 6 months than the functioning of upper and lower extremities. This is in line with a recent meta-analysis that does not support the efficacy of exercise training on global or domain-specific cognitive performance in pwMS [79].

An early exercise approach

Since almost all drug-based disease-modifying therapies have been shown to be effective primarily in the early relapsing–remitting disease course [3], theoretical considerations came up addressing a potential window of opportunity for exercise as a supportive disease-modifying treatment early in the disease course [26]. In this regard, it is important to note that the mean disease duration of MS populations from included studies is 9.27 years for (R)CTs, 10.52 years for cross-sectional studies, and 13.27 years for cohort studies. Only Bahmani et al. [49] included newly diagnosed pwMS to record changes in the physical activity behavior over 2 years. Therefore, it may be reasonable to focus more on the disease duration of participants rather than discussing solely intensity, frequency, and duration of exercise regimens. Documentation of the medication at study onset as well as changes of medication during the study period is important to control for disease-modifying effects that are not attributable to exercise. From the included studies, however, only five RCTs and one cohort study report on the participants' medication status [11, 12, 31, 37, 38, 49].

Potential exercise-induced mechanisms of action

From an evolutionary perspective, the human physiology is inherently associated with a moderate to high level of physical activity which affects many interconnected or rather soluble cellular systems such as central nervous system (CNS) structures and the immune system [19, 80]. Since MS is a neuroinflammatory disease, mitigation of both peripheral/central inflammation and neurodegeneration is of high importance. In this context, exercise represents a proposed therapy approach without side effects [5, 6]. Three weeks of exercise during an inpatient rehabilitation have been shown to decrease the systematic inflammatory index and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pwMS [81], the latter being associated with disease-specific symptoms, the EDSS, and disease activity [82, 83]. Interestingly, only high-intensity interval training reached significant results compared to moderate exercise. The same dose-dependent effect was shown for the reduction of matrix metalloproteinase-2 in another study with a similar study design [8], assuming that a higher cardiorespiratory stimulus over 3 weeks beneficially modulates blood–brain barrier integrity and decreases translocation of inflammatory immune cells into the CNS.

Corresponding to these findings, results from a mouse model of experimental MS revealed exercise-induced inhibition of a decreased tight junction protein expression in the CNS observed in non-exercising mice [16]. Another animal study revealed significantly reduced demyelination and infiltration of proinflammatory Th17 cells into the CNS, whereas anti-inflammatory regulatory CD4⁺ T cells were enriched [15]. Again, high-intensity exercise was superior to moderate exercise, thereby adding evidence that a high cardiovascular stimulus over a certain time period may be superior to reach anti-inflammatory and neuroprotective effects. The exercise-induced intermittent metabolic stress is proposed to enhance neuronal survival, resilience, and plasticity through ketone body-mediated signaling [71]. The increased expression of the brain-derived neurotrophic factor plays an important role in this context. Indeed, increases in serum levels of brain-derived neurotrophic factor, also observed in pwMS in response to exercise [9], may be the result of epigenetic alterations induced by ketone bodies [84].

Another potential mechanism that may underlie exercise-mediated benefits in pwMS is the elevated metabolic flux of tryptophan degradation toward the immunosuppressive and neuroprotective end product kynurenic acid. Animal [85] and human [86] studies have demonstrated that exercise increases the flux along the metabolic kynurenine pathway to kynurenic acid, thereby preventing a pathological accumulation of kynurenine and quinolinic acid as well as increasing the availability of anti-inflammatory mediators. However, a better understanding of exercise-induced kynurenine pathway alterations in pwMS is needed to conclude on its contribution to improvements in symptoms or possibly also in disease progression.

Despite the increasing number of publications in the field, this review identified a lack of high quality evidence that exercise exerts consistent beneficial effects on several clinical measures of disease progression and activity. This could be due to the low sample size, heterogeneity of the included study population, and short duration of existing studies. Indeed, due to the short duration (averaging 13.4 weeks) compared to clinical phase III trials, only short-term effects were assessed. This raises the question if the available studies are appropriate to address the research question whether exercise affects established clinical measures of disease activity and progression in pwMS, since longer observations periods are needed to validly evaluate exercise-induced effects the relapse frequency, brain volume changes, or the EDSS score as discussed above. Further, only one exercise study assessed clinical measures of disease progression and activity as a primary outcome [12] which substantiates the underpowering of existing RCTs. In addition, the outcomes mainly do not correspond to outcomes used in phase III clinical trials to quantify disease progression or activity such as

the relapse rate, changes in Gadolinium-enhancing T1- or T2-hyperintense lesion load, or brain atrophy [10]. Surprisingly, the MSFC was not considered in any cross-sectional or cohort study despite the fact that this clinical measure is commonly used in clinical trials and shows profound correlation with other clinically relevant measures such as the EDSS, relapse rate, white matter lesion load, and brain volumetric measures [10]. Despite the abundance of cross-sectional studies indicating beneficial effects of a high level of physical activity or fitness level on clinical measures of MS, it needs be considered that there is no causality within these associations and that negative associations between the EDSS and the physical activity or fitness level are somehow reasonable as discussed respectively in the “*Physical activity*” and “*Fitness*” sections within the discussion.

Limitations

There are several limitations to this systematic review. First, we did not assess the risk of bias for included non-randomized controlled, non-controlled, and cross-sectional studies. Second, studies that examined the effect of a predominantly supportive exercise intervention or mainly consider task-oriented concise limb movements to improve activities of daily living were not included. Third, according to the criteria for rating therapeutic studies in the AAN Guideline Manual, it is not possible to rate a clinical exercise study to be of class I evidence, since a triple-masked study design is not applicable for randomized controlled exercise trials. This may hamper interpretation of results. Further, since the study duration does not represent a quality criterion for evidence classification in the standards published by the AAN, the relatively short duration of existing clinical exercise studies compared to phase III clinical trials needs to be considered. Fourth, the study population of included studies is not uniform regarding the disease subtype, meaning that most studies included pwMS of both the relapsing–remitting and a progressive form. Some studies did not report on the disease subtype of included participants. That makes it difficult to attribute exercise-induced effects on clinical measures of disease activity and progression to the different disease subtypes.

Conclusion

The role of exercise interventions and physical activity to limit disease progression and activity is increasingly discussed. By systematically reviewing and rating the literature according to the AAN guidelines to draw evidence-based conclusions, this review indicates that exercise positively affects the MSFC score, while the EDSS score, lesion load, and (region-specific)

brain volume are likely not affected. Despite consistent negative associations between the physical activity/fitness levels and clinical measures of disease progression and activity in pwMS, the overall very low evidence quality of existing studies makes it necessary to validate the results by conducting well-designed RCTs to advance research in this field. Methodological limitations such as missing a priori outcome specification, low sample size, and a predominantly “late timing” of exercise should be overcome in future studies. Since clinical phase III trials normally last 2 years or longer, the relatively short study duration of existing exercise studies represents a major limitation. Although well-designed clinical trials that last up to 12 months and assess important clinical measures are on the way (NCT03322761, NCT04762342), more RCTs assessing different primary end points of diseases activity or progression with long-term follow-up time points are needed to prove if engagement in regular exercise as well as increased physical activity is capable of exerting disease-modifying effects in pwMS.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10935-6>.

Author contributions NJ, PZ, and CW contributed to the conception of the study and to the development of the search strategy. SP and PK conducted the systematic search and the rating of included studies. AR, DW, and SP prepared tables and figures. SP and PJ took the lead in writing the manuscript. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of data and material Data not provided in the manuscript are available either in the supplementary material or on request from the authors.

Code availability Not applicable.

Declarations

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical standards The authors confirm that this article complies with ethical standards.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits 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/4.0/>.

References

- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA (2015) Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 15:545–558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P (2020) Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J* 26:1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Torkildsen O, Myhr KM, Bø L (2016) Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol* 23:18–27. <https://doi.org/10.1111/ene.12883>
- Khan F, Amatya B (2017) Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 98:353–367. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.04.016>
- Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, Feys P, Thompson AJ (2017) Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30281-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30281-8)
- Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E, Riemenschneider M, Hvid LG (2019) Exercise as medicine in multiple sclerosis—time for a paradigm shift: preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19:88. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1002-3>
- Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B (2016) Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab* 36:1481–1507. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655551>
- Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, Langdon D, Dalgas U, Kesselring J, Bansi J (2017) 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* 24:1635–1644. <https://doi.org/10.1177/https>
- Negaresh R, Motl RW, Zimmer P, Mokhtarzade M, Baker JS (2019) Effects of exercise training on multiple sclerosis biomarkers of central nervous system and disease status: a systematic review of intervention studies. *Eur J Neurol* 26:711–721. <https://doi.org/10.1111/ene.13929>
- van Munster CEP, Uitdehaag BMJ (2017) Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 31:217–236. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0412-5>
- Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann J-P, Ringgaard S, Pedersen BG, Stenager E, Petersen T, Vissing K, Heesen C, Dalgas U (2018) Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler J* 24:1356–1365. <https://doi.org/10.1177/1352458517722645>
- Langeskov-Christensen M, Grøndahl Hvid L, Nygaard MKE, Ringgaard S, Jensen HB, Nielsen HH, Petersen T, Stenager E, Eskildsen SF, Dalgas U (2021) Efficacy of high-intensity aerobic exercise on brain MRI measures in multiple sclerosis. *Neurology* 96:203–213. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011241>
- Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF (2006) Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol Ser A* 61:1166–1170. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166>
- Goldberg Y, Fainstein N, Zaychik Y, Hamdi L, Segal S, Nabat H, Touloumi O, Zoidou S, Grigoriadis N, Hoffman JR, Katz A, Ben-hur T, Einstein O (2021) Continuous and interval training attenuate encephalomyelitis by separate immunomodulatory mechanisms. *Ann Clin Transl Neurol* 8:190–200. <https://doi.org/10.1002/acn3.51267>
- Xie Y, Li Z, Wang Y, Xue X, Ma W, Zhang Y, Wang J (2019) Effects of moderate- versus high- intensity swimming training on inflammatory and CD4 + T cell subset profiles in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *J Neuroimmunol* 328:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.12.005>
- Souza PS, Gonçalves ED, Pedrosa GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, Tuon T, Cola M, Silveira PCL, Santos AR, Calixto JB, Souza CT, de Pinho RA, Dutra RC (2017) Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. *Mol Neurobiol* 54:4723–4737. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0014-0>
- Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, Wheeler G, Persad R, Smith KM (2013) Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 94:1829. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.05.015>
- Kinnett-Hopkins D, Adamson B, Rougeau K, Motl RW (2017) People with MS are less physically active than healthy controls but as active as those with other chronic diseases: an updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 13:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.016>
- Neufer PD, Bamman MM, Muoio DM, Bouchard C, Cooper DM et al (2015) Understanding the cellular and molecular mechanisms of physical activity-induced health benefits. *Cell Metab* 22:4–11. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.011>
- Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y (2018) Physical activity and autoimmune diseases: get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev* 17:53–72. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.010>
- Madsen LT, Dalgas U, Hvid LG, 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>
- Motl RW, Pilutti LA, Hubbard EA, Wetter NC, Sosnoff JJ, Sutton BP (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>
- Klaren RE, Hubbard EA, Motl RW, Pilutti LA, Wetter NC, Sutton BP (2015) Objectively measured physical activity is associated with brain volumetric measurements in multiple sclerosis. *Behav Neurol*. <https://doi.org/10.1155/2015/482536>
- Kalb R, Brown TR, Coote S, Costello K, Dalgas U, Garmon E, Giesser B, Halper J, Karpatkin H, Keller J, Ng AV, Pilutti LA, Rohrig A, Van Asch P, Zackowski K, Motl RW (2020) Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Mult Scler* 26:1459–1469. <https://doi.org/10.1177/1352458520915629>
- American College of Sports Medicine (2013) ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. American College of Sports Medicine, Washington
- Riemenschneider M, Hvid LG, Stenager E, Dalgas U (2018) Is there an overlooked “window of opportunity” in MS exercise therapy? Perspectives for early MS rehabilitation. *Mult Scler J* 24:886–894. <https://doi.org/10.1177/1352458518777377>

27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D et al (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
28. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC (1999) The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler* 5:244–250. <https://doi.org/10.1177/135245859900500409>
29. Higgins J, Green S (2011) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0*. Accessed Mar 2021
30. Gronseth GS, Cox J, Gloss D, Merillat S, Dittman J (2017) *Clinical practice guideline process manual*. Am Acad Neurol Accessed Mar 2021
31. Hoang P, Schoene D, Gandevia S, Smith S, Lord SR (2016) Effects of a home-based step training programme on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis—a randomized controlled trial. *Mult Scler* 22:94–103. <https://doi.org/10.1177/1352458515579442>
32. Feys P, Moumdjian L, Van Halewyck F, Wens I, Eijnde BO, Van Wijmeersch B, Popescu V, Van Asch P (2019) 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 J* 25:92–103. <https://doi.org/10.1177/1352458517740211>
33. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW (1996) Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 39:432–441. <https://doi.org/10.1002/ana.410390405>
34. Niwald M, Redlicka J, Miller E (2017) The effects of aerobic training on the functional status, quality of life, the level of fatigue and disability in patients with multiple sclerosis: a preliminary report. *Aktuel Neurol* 17:15–22. <https://doi.org/10.15557/AN.2017.0002>
35. 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 spirometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 12:227–234
36. Miller L, Paul L, Mattison P, McFadyen A (2011) Evaluation of a home-based physiotherapy programme for those with moderate to severe multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil* 25:720–730. <https://doi.org/10.1177/0269215511398376>
37. Moradi M, Sahraian MA, Aghsaie A, Kordi MR, Meysamie A, Abolhasani M, Sobhani V (2015) Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis. *Asian J Sports Med* 6:e22838. [https://doi.org/10.5812/asjms.6\(2\)2015.22838](https://doi.org/10.5812/asjms.6(2)2015.22838)
38. Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, Olafsson E (2007) Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Mult Scler* 13:776–782
39. Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM (2010) Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 10:1415–1419. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.008>
40. Grazioli E, Tranchita E, Borriello G, Cerulli C, Minganti C, Parisi A (2019) The effects of concurrent resistance and aerobic exercise training on functional status in patients with multiple sclerosis. *Curr Sports Med Rep* 18:452–457. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000661>
41. Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J (2005) Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol* 252:839–845
42. Sangelaji B, Nabavi SM, Estebarsari F, Banshi MR, Rashidian H, Jamshidi E, Dastoorpour M (2014) Effect of combination exercise therapy on walking distance, postural balance, fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients: a clinical trial study. *Iran Red Crescent Med J* 16:e17173. <https://doi.org/10.5812/ircmj.17173>
43. de Oliveira G, Tavares MCCGF, de Faria OJD, Rodrigues MR, Santaella DF (2016) Yoga training has positive effects on postural balance and its influence on activities of daily living in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Explor J Sci Heal* 12:325–332. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2016.06.005>
44. Konečný L, Pospíšil P, Vank P, Mífková L, Pochmonová J, Havelková A, Siegelová J, Dobšák P (2010) Combination of aerobic and resistant training in multiple sclerosis. *Scr Med (Brno)* 83:98–106
45. Ertekin Ö, Özakbaş S, Idiman E, Candan Algun Z (2012) Quality of life, fatigue and balance improvements after home-based exercise program in multiple sclerosis patients. *Arch neuropsychiatry* 49:33–38. <https://doi.org/10.4274/npa.y6091>
46. Ertekin Ö, Özakbaş S, Idiman E, Algun ZC (2013) The effects of low and severe disability on walking abilities and quality of life in multiple sclerosis patients: 6-month follow-up study. *Arch neuropsychiatry* 50:23–29. <https://doi.org/10.4274/npa.y6213>
47. Velikonja O, Čurić K, Ožura A, Jazbec SSSŠ, Curić K, Ozura A, Jazbec SSSŠ (2010) Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 112:597–601. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.03.006>
48. Kalron A, Menascu S, Hoffmann C, Achiron A (2020) The importance of physical activity to preserve hippocampal volume in people with multiple sclerosis: a structural MRI study. *J Neurol* 267:3723–3730. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10085-1>
49. Bahmani DS, Esmaeili L, Shaygannejad V, Gerber M, Kesselring J, Lang UE, Holsboer-Trachsler E, Brand S (2018) Stability of mental toughness, sleep disturbances, and physical activity in patients with multiple sclerosis (MS): a longitudinal and pilot study. *Front Psychiatry* 9:1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00182>
50. Kalron A, Frid L, Aloni R, Menascu S, Givon U (2019) Physical activity participation according to the pyramidal, sensory, and cerebellar functional systems in multiple sclerosis. *J Neural Transm* 126:1609–1616. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02099-5>
51. Fjeldstad C, Fjeldstad AS, Pardo G (2015) Use of accelerometers to measure real-life physical activity in ambulatory individuals with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 17:215–220. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-037>
52. Shema-Shiratzky S, Hillel I, Mirelman A, Regev K, Hsieh KL, Karni A, Devos H, Sosnoff JJ, Hausdorff JM (2020) A wearable sensor identifies alterations in community ambulation in multiple sclerosis: contributors to real-world gait quality and physical activity. *J Neurol* 267:1912–1921. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09759-7>
53. Block VJ, Bove R, Zhao C, Garcha P, Graves J, Romeo AR, Green AJ, Allen DD, Hollenbach JA, Olgin JE, Marcus GM, Pletcher MJ, Cree BAC, Gelfand JM (2019) Association of continuous assessment of step count by remote monitoring with disability progression among adults with multiple sclerosis. *JAMA Netw Open* 2:e190570. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0570>
54. Block VJ, Lizée A, Crabtree-Hartman E, Bevan CJ, Graves JS et al (2017) Continuous daily assessment of multiple sclerosis disability using remote step count monitoring. *J Neurol* 264:316–326. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8334-6>
55. Cavanaugh JT, Gappmaier VO, Dibble LE, Gappmaier E (2011) Ambulatory activity in individuals with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 35:26–33. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e3182097190>
56. Merkelbach S, Schulz H, Kölmel HW, Gora G, Klingelhöfer J, Dachsel R, Hoffmann F, Polzer U (2011) Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 258:74–79. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5684-3>

57. Shamma L, Zentek T, von Haaren B, Schlesinger S, Hey S, Rashid A (2014) Home-based system for physical activity monitoring in patients with multiple sclerosis (Pilot study). *Biomed Eng Online* 13:10. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-10>
58. Chaves AR, Kelly LP, Moore CS, Stefanelli M, Ploughman M (2019) Prolonged cortical silent period is related to poor fitness and fatigue, but not tumor necrosis factor, in Multiple Sclerosis. *Clin Neurophysiol* 130:474–483. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.12.015>
59. Foglio K, Clini E, Facchetti D, Vitacca M, Marangoni S, Bonomelli M, Ambrosino N (1994) Respiratory muscle function and exercise capacity in multiple sclerosis. *Eur Respir J* 7:23–28. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07010023>
60. Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H, Windhagen A (2014) Physical capacity and quality of life in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 35:97–104. <https://doi.org/10.3233/NRE-141099>
61. Fritz NE, Keller J, Calabresi PA, Zackowski KM (2017) Quantitative measures of walking and strength provide insight into brain corticospinal tract pathology in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin* 14:490–498. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.006>
62. Pilutti LA, Sandroff BM, Klaren RE, Learmonth YC, Platta ME, Hubbard EA, Stratton M, Motl RW (2015) Physical fitness assessment across the disability spectrum in persons with multiple sclerosis: a comparison of testing modalities. *J Neurol Phys Ther* 39:241–249. <https://doi.org/10.1097/NPT.000000000000099>
63. Konečný L, Pospíšil P, Dufek M, Drlíková L, Anbais FH, Erajhi AA, Dobšák P, Vank P, Siegelová J (2007) Functional impairment in multiple sclerosis. *Scr Medica* 80:225–232
64. Heine M, Wens I, Langeskov-Christensen M, Verschuren O, Eijnde BO, Kwakkel G, Dalgas U (2016) Cardiopulmonary fitness is related to disease severity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 22:231–238. <https://doi.org/10.1177/1352458515581437>
65. Rasova K, Brandejsky P, Havrdova E, Zalisova M, Rexova P (2005) Spiroergometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis: are there any links between these parameters and fatigue, depression, neurological impairment, disability, handicap and quality of life in multiple sclerosis? *Mult Scler* 11:213–221. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1155oa>
66. Romberg A, Virtanen A, Aunola S, Karppi SL, Karanko H, Ruutinen J (2004) Exercise capacity, disability and leisure physical activity of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 10:212–218. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1001oa>
67. Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF (2010) Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res* 1341:41–51. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.063>
68. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O (2018) Multiple sclerosis. *Lancet* 391:1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
69. Braley TJ, Chervin RD (2010) Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 33:1061–1067. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.8.1061>
70. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, Ward PB (2018) Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 166:230–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>
71. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A (2018) Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 19:63–80. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>
72. Stuart CM, Varatharaj A, Domjan J, Philip S, Galea I et al (2020) Physical activity monitoring to assess disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. <https://doi.org/10.1177/2055217320975185>
73. Wittfeld K, Jochem C, Dörr M, Schminke U, Gläser S, Bahls M, Markus MRP, Felix SB, Leitzmann MF, Ewert R, Bülow R, Völzke H, Janowitz D, Baumeister SE, Grabe HJ (2020) Cardiorespiratory fitness and gray matter volume in the temporal, frontal, and cerebellar regions in the general population. *Mayo Clin Proc* 95:44–56. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.030>
74. Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, Brooks WM, Swerdlow RH (2008) Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology* 71:210–216. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317094.86209.cb>
75. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E et al (2015) Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain* 138:3287–3298. <https://doi.org/10.1093/brain/awv258>
76. Nazareth TA, Rava AR, Polyakov JL, Banfe EN, Waltrip II RW, Zerkowski KB, Herbert LB (2018) Relapse prevalence, symptoms, and health care engagement: patient insights from the Multiple Sclerosis in America 2017 survey. *Mult Scler Relat Disord* 26:219–234. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.002>
77. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X (2015) Treating relapsing–remitting multiple sclerosis: therapy effects on brain atrophy. *J Neurol* 262:2617–2626. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7798-0>
78. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N (2008) Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am* 18:675–686. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2008.06.007>
79. Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Nagesh R, Kaviani M, Oberste M, Motl RW, Sandroff BM, Bansi J, Baker JS, Heesen C, Zimmer P, Javelle F (2020) Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: a systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Mult Scler J*. <https://doi.org/10.1177/1352458520917935>
80. Walsh NP, Gleeson MM, Shephard RJ, Gleeson MM, Woods JA, Bishop NC, Flesher M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P (2011) Institutional Repository Position statement part one : immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 17:6–63
81. Joisten N, Proschinger S, Rademacher A, Schenk A, Bloch W, Warnke C, Gonzenbach R, Kool J, Bansi J, Zimmer P (2020) High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation. *Mult Scler J*. <https://doi.org/10.1177/1352458520951382>
82. Hasselbalch IC, Søndergaard HB, Koch-Henriksen N, Olsson A, Ullum H, Sellebjerg F, Oturai AB (2018) The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. <https://doi.org/10.1177/2055217318813183>
83. Hemond CC, Glanz BI, Bakshi R, Chitnis T, Healy BC (2019) The neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios are independently associated with neurological disability and brain atrophy in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 19:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1245-2>
84. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Haidar EA, Stringer T, Ulja D, Karuppagounder SS, Holson EB, Ratan RR, Ninan I, Chao MV (2016) Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *Elife* 5:1–21. <https://doi.org/10.7554/eLife.15092>
85. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Gojny M et al (2014) Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell* 159:33–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.051>

86. Joisten N, Rademacher A, Warnke C, Proschinger S, Schenk A, Walzik D, Knoop A, Thevis M, Steffen F, Bittner S, Gonzenbach R, Kool J, Bloch W, Bansi J, Zimmer P (2021) Exercise Diminishes Plasma Neurofilament Light Chain and Reroutes the

Kynurenine Pathway in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8:1–11. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000982>

Authors and Affiliations

Sebastian Proschinger¹ · Puya Kuhwand² · Annette Rademacher^{1,3} · David Walzik⁴ · Clemens Warnke⁵ · Philipp Zimmer⁴ · Niklas Joisten⁴

¹ Department for Molecular and Cellular Sports Medicine, Institute of Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany

² Medical Faculty, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

³ Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen Für Multiple Sklerose Kranke gGmbH, Berg, Germany

⁴ Division of Performance and Health (Sports Medicine), Institute for Sport and Sport Science, TU Dortmund University, Dortmund, Germany

⁵ Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany