

Aus dem Experimental and Clinical Research Center /  
NeuroCure Clinical Research Center der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fatigue und  
quantitativen motorischen Messwerten bei Multipler Sklerose -  
eine prospektive Studie

Associations between Fatigue and motor parameters in Multiple  
Sclerosis – a prospective study

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Daniel Andreas Drebingler  
aus Fürth

Datum der Promotion: 03.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Gendererklärung</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1. 1. Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose (PwMS) .....	9
1. 2. Definition und Begriffsklärung Fatigue .....	10
1. 3. Herleitung des Untersuchungsablaufs.....	11
1. 4. Fragestellungen.....	12
<b>2. Methodik</b> .....	<b>13</b>
2. 1. Studiendesign und Einschlusskriterien .....	13
2. 2. Untersuchungsmethoden .....	14
2.2.1 Klinische Untersuchung und Fragebögen .....	14
2.2.2 Motorische Untersuchung .....	15
2. 3. Datengewinnung und Dokumentation.....	17
2. 4. Statistische Analyse .....	18
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3. 1. Deskriptive Analyse der demographischen Charakteristika.....	19
3. 2. Validität des Erschöpfungsparadigmas .....	20
3. 3. Veränderung der Gang- und Standparameter nach 6MW als Zeichen für Erschöpfbarkeit (Performance Fatigability) .....	20
3. 4. Korrelation zwischen Erschöpfbarkeit und Erschöpfung (Performance Fatigability und State-/ Trait Fatigue) .....	21
3. 5. Assoziation von Fatigability / Fatigue zur Krankheitsschwere und motorischer Einschränkung.....	22
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>23</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>31</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>34</b>
<b>Anteilerklärung an der erfolgten Publikation</b> .....	<b>35</b>
<b>Auszug aus der Journal Summary List</b> .....	<b>38</b>

<b>Druckexemplare der ausgewählten Publikation .....</b>	<b>43</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>55</b>
<b>Vollständige Publikationsliste: .....</b>	<b>56</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>57</b>

## Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit werden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zu gleichen Teilen auf Frauen und Männer beziehen, in der männlichen Sprachform aufgeführt. Dies dient dem einfacheren Lesefluss des komplexen Inhalts der Arbeit. Die sprachliche Vereinfachung soll als geschlechtsneutral zu verstehen sein. Daher möchte ich mich von einer Geschlechtsdiskriminierung ausdrücklich distanzieren.

---

Daniel Drebinge

# Abstrakt

## **Einleitung:**

Fatigue ist bei Patienten mit Multipler Sklerose (PwMS) eines der häufigsten Symptome, welches schon in der frühen Krankheitsphase auftreten kann und regelhaft zur Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen führt. Der Begriff Fatigue umfasst unterschiedliche Komponenten. Häufig differenziert man die Wahrnehmung einer länger bestehenden Erschöpfung von einer erhöhten Erschöpfbarkeit, jeweils in kognitiver und körperlicher Ausprägung. Ein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Komponenten von Fatigue ist Gegenstand aktueller Forschung.

## **Fragestellung:**

Ziel dieser Arbeit war es, Veränderungen von quantitativen motorischen Gang- und Standparametern zu untersuchen, hervorgerufen durch einen 6-Minuten-Gehtest (6MW), und diese als mögliche Parameter für das objektive Erfassen von kurzzeitiger (State) und zugrundeliegender (Trait) Erschöpfung bei PwMS zu beschreiben.

## **Methodik:**

In dieser Arbeit wurden Daten von 19 PwMS und 24 gesunden Probanden in einer prospektiven klinischen Studie erhoben und analysiert. Der Studieneinschluss erfolgte auf Größe, BMI, Geschlecht und Alter kontrolliert. Unter den PwMS wurde Trait Fatigue mittels eines validierten Fragebogens (FSMC) erhoben. Basisparameter der motorischen Funktion waren die 6MW Gehstrecke, Handgreifkraft und Posturographie. Alle Teilnehmer durchliefen Gangmessungen in normaler und schneller Ganggeschwindigkeit, sowie einer statischen Posturographie, jeweils vor und nach dem 6MW als Auslöser für Erschöpfbarkeit. Zusätzlich wurde der Grad der State Fatigue direkt vor und nach dem 6MW auf einer Borg-Skala erfasst.

## **Ergebnisse:**

Die Analyse zeigte Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Handgreifkraft, der Balance und der 6MW Gehstrecke. Der 6MW wurde von beiden Gruppen gleichermaßen als anstrengend empfunden, dennoch war gruppenübergreifend das normale Gangtempo nach dem 6MW beschleunigt. Ausschließlich bei den PwMS nahm, als Zeichen einer Erschöpfbarkeit, nach 6MW die Schrittlänge im schnellen Gang

ab und das Schwanken in der Posturographie zu. Obwohl ein Großteil der gemessenen Veränderungen im Zusammenhang mit der State Fatigue nach dem 6MW standen, war nur eine geringere Zunahme des Armschwunges im normalen Gangtempo mit stärkerer Trait Fatigue assoziiert. In der weiteren Analyse zeigten sich vielfältige Korrelationen zwischen der Trait Fatigue, sowie der motorischen Performance mit der Krankheitsschwere (EDSS) und motorischen Basisparametern. Dabei korrelierte die motorische Performance am stärksten mit dem EDSS. Die Trait Fatigue stand hingegen mit der Handgreifkraft und der Posturographie in Verbindung.

**Schlussfolgerung:**

Bei PwMS steht die körperliche Erschöpfbarkeit infolge eines 6MW im Zusammenhang mit State Fatigue und der Krankheitsschwere, ist aber weitestgehend unabhängig von Trait Fatigue. Als potentielle objektive Parameter zur Erfassung der Trait Fatigue konnten die Posturographie, Veränderung des Armschwunges im normalen Gangtempo und die Handgreifkraft identifiziert werden.

# Abstract

## **Background:**

Fatigue is one of the most frequent and burdensome complaints in patients with multiple sclerosis (PwMS) with impact on daily functioning, even in early disease stages. It is conceived as a multidimensional construct related to patient's perception of fatigue and fatigability in relation to exertion in the motor or cognitive domain. Immediate changes on perceptual level are conceived as *state fatigue*, while prolonged or constant sensations are considered as *trait fatigue*. The association between the different dimensions of fatigue is therefore subject of current research.

## **Aim:**

The objective of this work was to describe changes of balance and gait parameters after 6-minute walking (6MW) as potential quantitative markers for perceptions of state and trait fatigue in PwMS.

## **Methods:**

Data of 19 PwMS and 24 healthy subjects who were controlled for height, BMI, age and gender were collected and analyzed in a prospective clinical study. In PwMS trait fatigue was measured by the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC). Walking capacity, balance and hand grip strength were measured as baseline motor function parameters. All participants underwent an instrumental motor assessment that comprised walks in comfortable and maximum speed and static posturography. This, and participant ratings of perceived exertion, were taken directly before and after 6MW with the Borg Scale.

## **Results:**

Analysis of baseline motor functions showed differences between the groups for balance, hand grip strength and walking capacity. The 6MW increased ratings of perceived exertion (state fatigue) to the same extent in both groups, however, both groups featured a more dynamic walking pattern in comfortable speed after 6MW. Increased postural sway and shorter stride length in maximum speed after 6MW exertion was only seen among PwMS and may indicate fatigability of balance and gait. Most of the observed changes were related to higher levels of perceived exertion (state fatigue) after 6MW. In

contrast, only a lesser increase in arm swing at comfortable speed after 6MW was associated to higher fatigue ratings (trait fatigue). Further analysis revealed different associations of trait fatigue and performance fatigability with disability and motor function. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was most closely related to performance fatigability and ratings of state fatigue after exertion, while the strongest correlations for trait fatigue were observed with balance function and handgrip strength.

**Conclusion:**

Performance fatigability is closely related to perceived exertion after the 6MW (state fatigue) and disability scores in PwMS, but rather distinct from trait fatigue ratings. In this study we identified balance, arm swing during comfortable speed walking, and hand grip strength as potential motor indicators of fatigue ratings in PwMS.

# 1. Einleitung

## 1. 1. Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose (PwMS)

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündlich-demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche im Verlauf zu vielfältigen körperlichen und psychischen Symptomen führen kann (1, 2). Die Prävalenz der MS beträgt 0,3% in Deutschland. Die MS ist ferner die häufigste entzündliche Erkrankung des Nervensystems im jungen Erwachsenenalter, wobei Frauen durchschnittlich doppelt so häufig davon betroffen sind (3). Zu Beginn tritt meist die schubförmige remittierende Verlaufsform auf, wobei mit zunehmender Krankheitsdauer Symptome infolge von Schüben persistieren und die Erkrankung zum Teil in eine chronische sekundär-progrediente Verlaufsform übergeht. Um den Schweregrad der Erkrankung und eine Progredienz der Krankheitssymptome zu beschreiben, wurde der Expanded Disability Status Scale (EDSS) entwickelt, der im Wesentlichen die Befunde der neurologischen Untersuchung in ordinaler Skalierung zusammenfasst (4). Zu Beginn der Erkrankung treten meist Störungen der Sensorik auf, Einschränkungen des Visus und ein generelles Gefühl der Erschöpfung, der sogenannten Fatigue. Fatigue zählt zu den häufigsten Symptomen von Patienten mit MS (PwMS), das zu relevanten Einschränkungen in der Bewältigung ihres Alltags führen kann (5). Aktuelle Versuche die Fatigue zu therapieren, lassen sich einordnen in verhaltenstherapeutische, medikamentöse und physikalisch rehabilitative Interventionen (6). Bisher konnte jedoch kein Wirksamkeitsnachweis bei der Therapie der Fatigue erzielt werden, sodass weiterhin ein großer Bedarf an zielgerichteten und effektiven Behandlungsstrategien besteht (7, 8). Auch die Ätiologie dieses Symptoms ist noch nicht abschließend geklärt. Bekannt sind Zusammenhänge von Fatigue mit dem Schweregrad der Erkrankung, Depression, Schlafstörungen und Tagesschläfrigkeit (9, 10). Als krankheitsspezifische Einflussfaktoren werden eine höhere Anzahl an demyelinisierenden Läsionen im Zentralnervensystem und Veränderungen in der Konnektivität zwischen verschiedenen Gehirnarealen diskutiert. Dabei stehen das ventrale Striatum, der präfrontale Kortex sowie Belohnungs- und Aufmerksamkeitszentren im Vordergrund der Forschung (11, 12). Eine aktuelle Cochrane Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass ein Bedarf an vergleichbaren und standardisierten Methoden besteht, um erfolgreiche Therapien für die Fatigue bei PwMS

entwickeln zu können (13). Wesentlich hierfür ist eine klare Definition der verschiedenen Komponenten der Fatigue.

## 1. 2. Definition und Begriffsklärung Fatigue

In den ersten klinischen Beschreibungen von Fatigue bei PwMS wurde der Begriff Fatigue als ein generelles Gefühl von Müdigkeit und Erschöpfung beschrieben (14). Diese allgemeine Beschreibung wurde in den letzten Jahrzehnten genauer spezifiziert. Bei der Fatigue unterscheidet man grundsätzlich zwischen zwei Formen. Die primäre Fatigue zeichnet sich dadurch aus, dass sie unabhängig von Komorbiditäten auftritt. Sekundäre Fatigue tritt im Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung auf, wie beispielsweise bei Vorliegen einer Schlafstörung oder einer Depression. Eine genaue Abgrenzung zwischen primärer Fatigue und sekundärer Fatigue ist oft nicht möglich (5). Hierbei ist anzumerken, dass Tagesmüdigkeit weder mit primärer noch mit sekundärer Fatigue gleichzusetzen ist. Ferner kann diese mittels eines multiplen Schlaflatenztests auch diagnostisch abgegrenzt werden (7).

Das Konzept der Fatigue bei PwMS wurde im Jahre 2013 durch die von Kluger et al. eingeführte Unterteilung in körperliche Erschöpfbarkeit (*performance fatigability*) und die erlebte Erschöpfung (*perception of fatigue*) erweitert (15). Körperliche Erschöpfbarkeit (Performance Fatigability) ist ein physiologischer und objektivierbarer Zustand, der definiert ist als die Abnahme in der Leistung infolge der Durchführung derselben Intensität von Arbeit über eine länger anhaltende Zeitperiode. Performance Fatigability ist quantifizierbar über eine Veränderung von z.B. kinematischen Parametern bei instrumenteller Messung der Bewegungsausführung. Die erlebte Erschöpfung kann nach bisherigem Standard nur auf Ebene der Wahrnehmung der Betroffenen mittels Fragebögen erfasst werden. Die körperliche Erschöpfbarkeit und die erlebte Erschöpfung können sich jeweils sowohl in kognitiver als auch in motorischer Form ausprägen (15).

Die erlebte Fatigue lässt sich weiter in Trait Fatigue und State Fatigue einteilen. Diese Unterscheidung findet auch in der vorliegenden Arbeit Verwendung. Die allgemein zugrundeliegende Erschöpfung, welche konstant und über einen längeren Zeitabschnitt besteht, kann als „Trait Fatigue“ bezeichnet werden (16). Diese wird in der Regel in Form von etablierten Fragebögen, wie dem „Fatigue Severity Score“, „Modified Fatigue Impact Scale“ oder der „Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions“ (FSMC) erhoben (17,

18). Dem gegenüber steht das Gefühl von unmittelbarer Erschöpfung „State Fatigue“, welche im Rahmen einer körperlichen oder mentalen Anstrengung vorübergehend auftritt und nach einer Ruhepause wieder vergeht (19). Die State Fatigue ist eine physiologische Wahrnehmung, die auch bei Gesunden auftritt. Zur Evaluation dieser unmittelbaren, durch Anstrengung induzierten Veränderung kann eine Frage in Form des „Borg rating of perceived exertion“ (Borg) oder eine visuelle Analogskala verwendet werden, die vor und nach der Belastung erhoben wird (20).

### 1. 3. Herleitung des Untersuchungsablaufs

Ausgehend von der prinzipiell objektiven Messbarkeit von körperlicher Erschöpfbarkeit ist der zentrale Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit die Erfassung körperlicher Erschöpfbarkeit in einem standardisierten Messablauf und die Untersuchung ihres Zusammenhangs mit State und Trait Fatigue. Hierfür benötigt man ein Verfahren, das unter klinischen Bedingungen in der Durchführung gut standardisierbar ist und von dem angenommen werden kann, dass es eine unmittelbare Erschöpfung (State Fatigue) hervorruft und somit auch eine körperliche Erschöpfbarkeit (Performance Fatigability) sichtbar werden lässt. In der Literatur wurden verschiedene Vorgehensweisen zum Hervorrufen körperlicher Erschöpfbarkeit beschrieben, wie die Messung isometrischer oder konzentrischer Muskelkraft oder Verlangsamung des Gangtempos im Verlauf eines 6-Minuten-Gehtests (6MW), die in einem Review zusammengefasst wurden (21). Repetitive Messungen der Muskelkraft sind gut reproduzierbar, reflektieren aber auf der anderen Seite nur wenig die Herausforderungen im Alltag. Als Erschöpfungsparadigma wird entweder die Messung der Veränderung innerhalb des 6MW betrachtet oder Ergebnisse der Messungen vor und nach dem 6MW miteinander verglichen (22). Die Autoren des zuvor genannten systematischen Reviews schlussfolgerten, dass es aktuell keinen Goldstandard für das Hervorrufen von Erschöpfbarkeit gibt. Sie empfehlen jedoch, Aktivitäten zu präferieren, die den Alltag der PwMS spiegeln (21). Dafür sind ausdauernde Gehtests, wie der 6MW, eine geeignete Messmethode (23).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen körperlicher Erschöpfbarkeit, State Fatigue und Trait Fatigue aufzuzeigen, wird die Trait Fatigue mit Hilfe eines Fragebogens zu Beginn der Untersuchung erhoben.

Für die Erkrankungsgruppe MS zeigte eine Metaanalyse, dass zwischen körperlicher Erschöpfbarkeit und dem Merkmal Fatigue, das mittels Fragebögen erhoben wurde, ein moderater Zusammenhang besteht (24). Allerdings wurden in dieser Metaanalyse Ergebnisse von verschiedenen Messprotokollen, wie Muskelkrafttestung und Gehstest, miteinander verglichen. Zudem wurde in den dort eingeschlossenen Studien begrifflich nicht zwischen Trait und State Fatigue unterschieden und in den meisten Fällen wurde State Fatigue nicht erhoben. Die Abgrenzung zu physiologischer Performance Fatigability erfolgte in den berichteten Studien überwiegend durch den Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Auf Grundlage dieser Vorbefunde sind weitere Untersuchungen notwendig, welche die Interaktion zwischen zugrundeliegender Erschöpfung (Trait Fatigue) und körperlicher Erschöpfbarkeit (Performance Fatigability), sowie der daraus resultierenden Einschränkung in der Bewältigung des Alltages für PwMS, untersuchen (16). Daraus ergibt sich, dass für die Therapieforschung auf diesem Gebiet ein klar definiertes und vor allem messbares Konstrukt erforderlich ist.

In dieser Arbeit wurde daher der Messablauf, im Vergleich zu bisher publizierten Studien, wesentlich ergänzt. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen körperlicher Erschöpfbarkeit und Fatigue getrennt für die Komponenten State Fatigue und Trait Fatigue untersuchen zu können, wurde unmittelbar vor und nach dem 6MW die Wahrnehmung von unmittelbarer Erschöpfung (State Fatigue) mit dem „Borg rating of perceived exertion“ (Borg) erhoben. Die Untersuchung von Gesunden nach gleichem Protokoll ermöglicht es darüber hinaus, die erlebte Erschöpfung von PwMS von physiologischer Erschöpfung abzugrenzen. Zu Beginn jeder Untersuchung wurde ein Fragebogen zum Merkmal Fatigue (Trait Fatigue) verwendet, der die Einschätzung über einen längeren Zeitraum erfasst („Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions“, (FSMC)). Der FSMC wurde nur bei PwMS angewendet, da in der Gruppe der Gesunden gemäß Einschlusskriterien keine relevante Ausprägung von Fatigue anzunehmen war.

#### 1. 4. Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es, quantitative Parameter der körperlichen Erschöpfbarkeit zu identifizieren, die in einem standardisierten Untersuchungsablauf erhoben werden können und die verschiedenen Komponenten der Fatigue bei PwMS objektiv erfassen

könnten. Um die beobachteten Effekte von physiologischer Erschöpfung und Erschöpfbarkeit abzugrenzen, wurde eine gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen. Für die Beantwortung dieser Fragestellung wurde die Analyse in folgende drei Abschnitte gegliedert:

Als Erstes wurde beschrieben, welche Veränderungen von quantitativen Gang- und Standparametern durch das Gehen in maximaler Ganggeschwindigkeit für sechs Minuten hervorgerufen werden. Dabei erfolgte dieser Analyseschritt getrennt für die Gruppe der Gesunden und der Erkrankten.

Als Zweites wurden in der Gruppe der Erkrankten für signifikante Veränderungen der motorischen Parameter nach dem 6MW, welcher als Ausdruck körperlicher Erschöpfbarkeit aufgefasst wurde, das Verhältnis dieser Änderung zu State und Trait Fatigue untersucht.

Abschließend wurden die beschriebenen Parameter - State und Trait Fatigue sowie motorische Parameter der Erschöpfbarkeit - auf deren Interaktion mit der Erkrankungsschwere (EDSS) und spezifischen motorischen Beeinträchtigung hin untersucht.

## 2. Methodik

### 2. 1. Studiendesign und Einschlusskriterien

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Auswertung der prospektiven Studie VALKINECT, welche in der AG Klinische Neuroimmunologie am NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden PwMS, welche entsprechend der 2017 aktualisierten McDonald Kriterien (25) diagnostiziert wurden und sich in der Lage fühlten, eine 6-minütige Gehstrecke durchzuführen. Die Verwendung einer unilateralen Gehhilfe wurde gestattet. Nicht eingeschlossen waren schwangere PwMS, sowie PwMS, die einen Schub innerhalb der letzten 30 Tage oder eine andere neurologische Erkrankung neben der MS hatten. Zudem führte eine Vorerkrankung mit möglichem Einfluss auf die Bewegungsausführung zum Ausschluss. Gesunde Teilnehmer (HC) wurden von früheren Studiendurchführungen und dem erweiterten Bekanntenkreis rekrutiert.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, vorübergehende Erkrankungen mit einem Einfluss auf die Bewegung oder eine neurologische Vorerkrankung. Die Gruppe der gesunden Teilnehmer war in Bezug auf ihr Alter, Geschlecht, Größe und BMI mit der Gruppe der PwMS vergleichbar. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin akkreditiert (EA1/339/16, Amendment 1) und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (1964), den Richtlinien zur guten klinischen Praxis (ICH-GCP) und dem in Deutschland aktuell geltenden Recht durchgeführt. Alle Studienteilnehmer gaben nach ausführlicher, mündlicher und schriftlicher Information ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

## 2. 2. Untersuchungsmethoden

### 2.2.1 Klinische Untersuchung und Fragebögen

Alle Patienten durchliefen eine ausführliche neurologische Untersuchung. Ihre Krankheitsschwere wurde mit Hilfe des EDSS bestimmt. Die Schwere der Trait Fatigue wurde in der Gruppe der PwMS mit dem aus 20 Items bestehenden Fragebogen FSMC ermittelt, wobei anhand des Summen Scores wie folgt klassifiziert wurde: kleiner als 43 keine, 43 bis 62 moderate und ab 63 schwere Trait Fatigue (18). Dieser validierte Fragebogen wurde zur Unterscheidung zwischen kognitiver und motorischer Fatigue erstellt. Für diese Unterteilung des FSMC wurde die jeweilige Teilbewertung berechnet. Die Korrelationsanalyse wurde mit dem Summen Score (FSMC Total) und den Teilbewertung Scores durchgeführt. Die Angabe der Korrelation in dieser Arbeit erfolgte nur für FSMC Total aufgrund sehr ähnlicher Ergebnisse für die Teilbewertungen. Zusätzlich wurde dieses Vorgehen in früheren Untersuchungen bereits beschrieben (26).

Um relevante Interaktionen von psychischen Einflussfaktoren auf die Fatigue nicht zu übersehen, wurde der Gesundheitsfragebogen PHQ-9 als Screening auf eine klinisch relevante Depression erhoben. Dieser kam in der Einteilung keine Depression, andere depressive Störungen oder Major Depression zur Verwendung (27). Der Epworth Sleepiness Scale (ESS) diente zum Screening auf Schlafstörungen und Tagesschläfrigkeit (0-10: normal, 11-12: mild, 13-15: moderat, 16-24: stark ausgeprägt) (28). Diese beiden Fragebögen wurden in beiden Gruppen erhoben.

## 2.2.2 Motorische Untersuchung

Die Messung der quantitativ motorischen Parameter führten allen Teilnehmer der Studie nach einem festen Protokoll aus. Zuerst wurde die maximale Handgreifkraft für jede Hand mit Hilfe des Jamar Dynamometer (Patterson Medical, Cedarburg, WI, USA) gemessen. Dabei wurde die Messung entsprechend des Southampton Protokolls (29) durchgeführt, welche eine Pause von einer Minute nach jeder Handmuskelkontraktion vorsieht. Die maximale Handgreifkraft wurde für jede Seite als Mittelwert aus drei in alternierender Reihenfolge durchgeführten Handkontraktionen berechnet.

Die objektive Messung der körperlichen Erschöpfbarkeit erfolgte in dieser Untersuchung mit Hilfe eines Vorher-/ Nachher-Vergleiches, wobei der 6MW zwischen den Messungen eine Erschöpfbarkeit hervorrufen soll, die sich als Veränderungen der Stand und Gangparameter, sowie der State Fatigue objektiv darstellen lassen.

Der Ablauf unseres Erschöpfbarkeitsparadigmas gliedert sich folglich in drei Abschnitte:

1. Die Messung von Bewegungsparametern aus instrumenteller Ganganalyse und Posturographie, sowie die Erhebung der State Fatigue mittels Borg Skala vor dem 6MW.
2. Dem 6MW, welcher als moderate körperliche Belastung Erschöpfung und motorische Erschöpfbarkeit hervorrufen soll.
3. Erneute Erhebung der Borg Skala, instrumenteller Ganganalyse und Posturographie unmittelbar nach dem 6MW. Die motorische Erschöpfbarkeit ist im Folgenden als die sich daraus ergebende Differenz zum Beginn (Delta) angegeben.

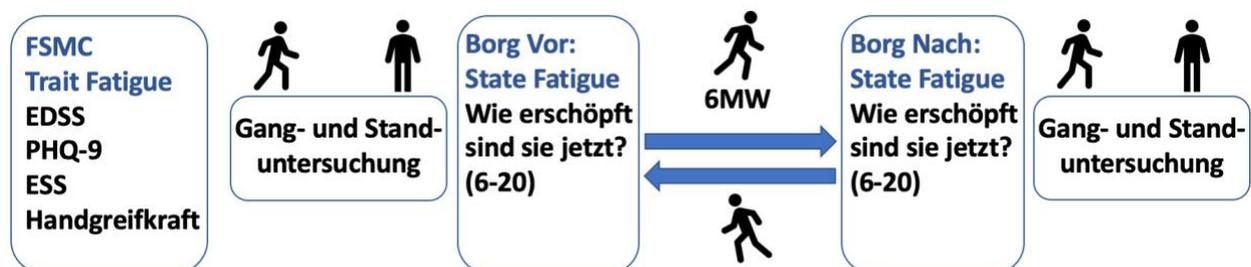


Abb. 1: Zeitlicher Ablauf des Erschöpfungsparadigmas (basierend auf Abbildung 1 aus der vorliegenden Publikation (30))

Der 6MW erfolgte gemäß dem Standardprotokoll und den Modifikationen von Goldman et. al. (31) als das Gehen in maximaler Ganggeschwindigkeit für sechs Minuten. Dabei gingen die Teilnehmer auf einem 30 Meter langen Flur auf und ab, wobei die maximale Gehstrecke als Summe dieser Teilstrecken durch den Untersucher protokolliert wurde. Zur Bestimmung der State Fatigue kam die Borg Skala vor und unmittelbar nach dem 6MW zum Einsatz. Diese Skala reicht von sechs bis 20, wobei ein Wert von sechs keiner Erschöpfung entspricht und 20 einer maximal möglichen erlebten Anstrengung. Diese Skalierung geht auf Erkenntnisse aus den Sportwissenschaften zurück, dass eine Multiplikation des erhobenen Wertes mit zehn die zu erwartende Herzfrequenz widerspiegelt. Eine Messung der Herzfrequenz erfolgte in dieser Studie nicht (30).

Die Posturographie wurde als Romberg Test durchgeführt. Dieser beinhaltet den geschlossenen Stand mit zusammenstehenden Füßen für 20 Sekunden mit offenen Augen (EO) und direkt im Anschluss für 20 Sekunden mit geschlossenen Augen (EC). Als Messmethode wurde ein Infrarot Tiefensensor (Microsoft Kinect™ Kamera) verwendet, welcher das posturale Schwanken registrierte. Die Berechnung der entsprechenden Parameter (Schwanken des Körperschwerpunktes als 3D Winkelgeschwindigkeit eines Vektors auf der Mittellinie von Füßen bis Hüfthöhe in °/sec) erfolgte automatisch mittels einer dafür entwickelten spezifischen Software (MotognosisLabs Version 2.0.1, Motognosis GmbH, Deutschland). Die Posturographie über visuell aufgenommene Signale und deren computergestützte Verarbeitung ist gegenüber Standardverfahren klinisch validiert und wird als „visual perceptive computing“ (VPC) bezeichnet (32).

Das Gehen in normaler und maximaler Ganggeschwindigkeit wurde mit einem aus 6 gyroskopischen und akzelerometrischen Inertialsensoren bestehendem Messinstrument (Mobility Lab™, APDM Inc., USA) erfasst. Dieser Messplatz erfasst die Bewegungsausführung über sechs tragbare kabellose Sensoren, von denen zwei dorsal am Handgelenk, zwei weitere auf der Fußrückseite im Bereich des Os cuneiforme intermedium, einer dorsal auf Höhe des fünften Lendenwirbelkörpers und der letzte ventral auf der Brust im mittleren Drittel des Sternums angebracht werden. Das Gehen wurde über eine Länge von 2x15m mit einer 180° Wendung um einen Kegel gemessen. Diese Strecke absolvierten die Teilnehmer je Messung 2-mal in normaler und 2-mal in maximaler Ganggeschwindigkeit jeweils vor und nach dem 6MW.

### 2. 3. Datengewinnung und Dokumentation

Die demographischen und klinischen Daten, sowie die Fragebögen wurden schriftlich auf Papier in Form von pseudonymisierten Prüfbögen festgehalten und anschließend elektronisch erfasst. Bei einem PwMS fehlte die Beantwortung eines Items des FSMC, dieser Wert wurde für diesen Fall durch den Mittelwert aus den anderen Fragen berechnet. Bei drei gesunden Teilnehmern fehlten der PHQ-9 und ESS.

Die Rohdaten der quantitativ motorischen Untersuchungen wurden den Aufnahme geräten entnommen und die motorischen Parameter wie folgt berechnet:

Die VPC Parameter während der Posturographie wurden durch die Verarbeitung der Rohdaten mittels der vom Hersteller etablierten Algorithmen (Motognosis GmbH, Deutschland) zur Verfügung gestellt. Dabei wurde das Schwanken in dreidimensionaler Richtung als die Vektorbewegung, ausgehend vom Mittelpunkt der Füße im Verhältnis zum Mittelpunkt der Hüften, angegeben (32). Aufgrund von Messproblemen fehlten bei drei PwMS die Daten der Posturographie und für zwei weitere konnten die Daten nicht erhoben werden, weil die Patienten nicht mit geschlossenen Augen stehen konnten.

Die Gangparameter von Mobility Lab™ wurden entsprechend des Herstelleralgorithmus für das Plugin Iwalk (Version 2.0) automatisch berechnet. Hierbei werden automatisch die ersten Schritte und die Schritte während der 180° Drehung entfernt. In allen Aufzeichnungen der Ganganalyse wurde das korrekte Entfernen der Schritte während der 180° Drehung überprüft (33). Bei genauerer Betrachtung der Rohdaten zu den Gangabläufen fiel inspektorisch eine Verminderung der Geschwindigkeit während des letzten Doppelschrittes auf. Mit der Intention, ausschließlich gleichmäßiges Gehen zur Ganganalyse heranzuziehen, wurde der letzte Doppelschritt vor Berechnung der Gangparameter entfernt. Zur Berechnung wurden zudem nur Gangabläufe inkludiert, bei denen ein Minimum von sechs Gangzyklen erkannt wurden. Für die Berechnung der Parameter wurde der Mittelwert aus den zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Messungen benutzt. Bei einem Patienten ist die gesamte Ganganalyse aufgrund von Softwareproblemen während der Aufnahme nicht korrekt erfasst worden. Für vier weitere PwMS konnten aufgrund von Aufnahme fehler keine Parameter für Arm- und Rumpfbewegung beim Gehen berechnet werden.

Zwei PwMS absolvierten den 6MW mit einem Gehstock, wobei einer nach 4 Minuten und 25 Sekunden den Gang aufgrund maximaler Erschöpfung beendete. Bei genauerer Betrachtung der Daten von diesen Patienten zeigten sich, abgesehen von einer hohen Krankheitsschwere, keine Auffälligkeiten, welche einen Ausschluss aus der Studie gerechtfertigt hätten.

## 2. 4. Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik beinhaltet die Gruppenmittelwerte, sowie die jeweiligen Standardabweichungen. Für die ordinal skalierte Krankheitsschwere (EDSS) wurde hier der Median und Interquartilsabstand angegeben. Für alle Parameter wurde ein Test auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Testes durchgeführt. Bei einem p-Wert von 0,05 oder größer wurde eine Normalverteilung angenommen. Die statistischen Tests wurden, wie im Folgenden beschrieben, entsprechend verwendet. Alle Stand- und Gangparameter wurden durch den Shapiro-Wilk-Test statistisch überprüft und nach der Inspektion der Verteilungsgrafiken als normalverteilt eingestuft. Diese Einstufung erfolgte in Rücksprache mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Für die Zwischengruppenvergleiche der demographischen und klinischen Charakteristika fand bei normalverteilten numerischen Daten der t-Test Anwendung. Bei nicht normal verteilten Parametern, wie dem PHQ-9, der Handgreifkraft der nicht dominanten Hand und dem Borg Wert vor dem 6MW, kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Für die Analyse des Unterschiedes von nominal kategorialen Werten, wie dem Geschlecht, kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz (30).

Die quantitative Änderung der motorischen Parameter infolge des 6MW ist als Delta angeben, wobei das Delta sich aus dem Wert der Messung nach dem 6MW (Post) minus des Wertes der Messung vor dem 6MW (Pre) berechnet. Dadurch gibt ein positives Delta eine Erhöhung des entsprechenden Parameters an.

Zum Verständnis der Gesetzmäßigkeiten innerhalb des Datensatzes der motorischen Parameter wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA Typ III) durchgeführt. Als Faktoren wurden der Zeiteffekt, als die körperliche Erschöpfbarkeit (Delta der Parameter) infolge des 6MW, der Gruppeneffekt und die Interaktion zwischen der Erschöpfbarkeit und der Gruppe verwendet.

Für die motorischen Parameter mit signifikanter Veränderung aufgrund der Anstrengung im Rahmen des 6MW oder eines Interaktionseffektes wurden für die Patienten der Spearman Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Hiermit wurden Korrelationen zwischen der Erschöpfbarkeit (Delta der Parameter), Trait Fatigue (FSMC) und State Fatigue (Borg post) analysiert. Zusätzlich wurde auf Interaktionen zwischen der State und Trait Fatigue mit Parametern der Erkrankungsschwere (EDSS und den motorischen Basisparametern) untersucht. Dabei wurden alle Ergebnisse mit einem p-Wert von kleiner 0,1 berücksichtigt und p-Werte von kleiner 0,05 als signifikant gewertet. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm R (Version 3.5.1) und IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3. 1. Deskriptive Analyse der demographischen Charakteristika

Es wurden 19 PwMS und 24 HC von ähnlichem Alter, Geschlecht, Größe und BMI eingeschlossen. Die demographischen Daten sind in der Tabelle 2 der vorliegenden Publikation (30) zusammengefasst. Von den 19 eingeschlossenen PwMS registrierten wir bei 17 von ihnen eine Trait Fatigue (89,5%) mittels des FSMC. Dabei erreichten mehr als die Hälfte aller Patienten (n=10, 53%) einen Summen Score, der als schwere Trait Fatigue klassifiziert ist. Fünf weitere (26%) lagen in dieser Klassifikation im Bereich der mittelgradigen Trait Fatigue und zwei (11%) wiesen eine leichte Trait Fatigue auf. Beim Screening auf Depression zeigte die kategoriale Einordnung im PHQ-9 bei zwei PwMS eine Major Depression (FSMC 47, 80) und bei zwei weiteren eine andere depressive Störung (FSMC 73, 88) an. Im Fragebogen ESS gab es Hinweise auf erhöhte Tagesmüdigkeit. Drei PwMS darunter einer mit Major Depression, zeigten eine milde Ausprägung. Zwei weitere PwMS, darunter einer mit einer anderen depressiven Störung, gaben eine stark ausgeprägte Tagesmüdigkeit (FSMC 88, 94) an. Erwartbar legten die PwMS im Durchschnitt eine 167 Meter geringere Gehstrecke während des 6MW zurück im Vergleich zu den Gesunden (PwMS 490m, HC 657m) ( $p < 0,001$ ). Die Handgreifkraft beider Hände unterschied sich statistisch nicht zwischen den Gruppen, wohingegen das Schwanken (Postural Sway, Stance) während des Romberg Tests, sowohl bei offenen Augen (EO), als auch mit geschlossenen Augen (EC) in der Gruppe der Erkrankten jeweils höher war ( $p < 0,001$ ).

### 3. 2. Validität des Erschöpfungsparadigmas

Es konnte nach 6-minütiger Gehstrecke eine Zunahme im Borg Rating in beiden Gruppen gemessen werden, als Hinweis darauf, dass der 6MW eine subjektive Erschöpfung (State Fatigue) hervorruft und als Erschöpfungsparadigma valide genutzt werden kann. Im Mittel stieg das Borg Rating in beiden Gruppen um 3 Punkte an, bei allerdings unterschiedlichen Ausgangswerten. Beim Grad der unmittelbaren Erschöpfung vor dem 6MW (Borg Pre: MS 11, HC 7), als auch nach dem 6MW (Borg Post: MS 14, HC 10), wiesen die PwMS jeweils höhere Werte auf als die gesunden Teilnehmer ( $p < 0,001$ ), ersichtlich in Tabelle 2 der vorliegenden Publikation (30).

### 3. 3. Veränderung der Gang- und Standparameter nach 6MW als Zeichen für Erschöpfbarkeit (Performance Fatigability)

Eine detaillierte Übersicht der untersuchten Gang- und Standparameter ist in Tabelle 4 in der vorliegenden Publikation (30) dargestellt. Der Effekt des 6MW auf die Parameter wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht, deren Ergebnisse in Tabelle 5 in gleicher Publikation (30) zu finden sind. Darin zeigte sich ein komplexes Muster an Veränderungen. Bei den PwMS nahm in der Posturographie das Schwanken im Stand mit geöffneten Augen ( $p < 0,001$ ) zu. Bei geschlossenen Augen wurde ebenfalls ein Gruppenunterschied deutlich ( $p < 0,001$ ), jedoch veränderte sich dieser Parameter nicht nach dem 6MW. Nur in der Ganganalyse des schnellen Ganges zeigten sich Veränderungen, die als eine Verschlechterung der motorischen Performance nach dem 6MW gedeutet werden können. Dabei verringerte sich die Schrittlänge signifikant nur bei den PwMS und zeigte als einziger Parameter einen „Erschöpfbarkeit x Gruppen“-Effekt ( $p = 0,022$ ), das heißt, dass der Effekt des 6MW zwischen den Gruppen unterschiedlich war. Die maximale Ganggeschwindigkeit war niedriger im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern ( $p < 0,001$ ), ein Effekt des 6MW für diesen Parameter wurde jedoch nicht beobachtet. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Effekte in beiden Gruppen gegenläufig waren. Während in der Gruppe der PwMS das maximale Gangtempo nach dem 6MW im Mittel geringer war (Delta  $-0,062$  m/s), zeigten Gesunde im Mittel auch in dieser Gangbedingung eine geringe Zunahme nach dem 6MW (Delta  $0,016$  m/s). Auch der Interaktionseffekt blieb jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus ( $p = 0,059$ ). Im Gegensatz dazu zeigten beide Gruppen unter dieser Messbedingung eine Beschleunigung des

Armschwunges und eine Zunahme der mediolateralen Rumpfauslenkung nach dem 6MW, ähnlich den Beobachtungen bei normalem Gangtempo.

Für das Gehen in normaler Ganggeschwindigkeit widersprechen die Ergebnisse den Erwartungen im Rahmen eines Erschöpfungsparadigmas, da hier eine Abnahme / Verschlechterung der motorischen Performance ausblieb. Stattdessen beobachteten wir in beiden Gruppen eine Beschleunigung des Gangbildes, welches ausgeprägter bei den Gesunden war. Beobachtet wurde in der Messbedingung mit normaler Ganggeschwindigkeit eine Zunahme des Gangtempos nach dem 6MW und damit zusammenhängend eine erhöhte Schrittfrequenz, Schrittlänge und verkürzte Schrittdauer. Zusätzlich waren der Armschwung und die mediolaterale Rumpfauslenkung nach dem 6MW beschleunigt ( $p < 0,001$  für den Effekt des 6MW in ANOVA für alle genannten Parameter). Das Ausmaß dieser Veränderungen für Schrittlänge und Gangtempo unterschied sich zwischen beiden Gruppen. Dabei zeigte die deskriptive Analyse (Tabelle 4 der vorliegenden Publikation (30)), dass bei gesunden Teilnehmern die Beschleunigung infolge des 6MW deutlich stärker ausgeprägt war als in der Gruppe der PwMS. Bei explorativer Betrachtung der entsprechenden Streudiagramme stellte sich dar, dass die Zunahme des Armschwunges möglicherweise von spezifischen Merkmalen des Probanden abhängt. So zeigten vor allem schwerer Erkrankte PwMS, aber auch 2 ältere HC, eine geringere Zunahme ihres Armschwungs nach dem 6MW.

### 3. 4. Korrelation zwischen Erschöpfbarkeit und Erschöpfung (Performance Fatigability und State-/ Trait Fatigue)

Ergebnisse zum Zusammenhang von Veränderungen der Stand- und Gangparameter nach dem 6MW (Performance Fatigability) und den Angaben der Patienten für Trait und State Fatigue sind in Tabelle 6 in der vorliegenden Publikation (30) zusammengestellt. Für diese Analyse wurde nur das Delta derjenigen Parameter berücksichtigt, für die bereits in der ANOVA signifikante Effekte für 6MW oder Interaktion „Erschöpfbarkeit x Gruppen“-Effekt nachgewiesen wurde. Assoziationen von Veränderungen der motorischen Performance nach dem 6MW und Wahrnehmung von Fatigue konnten nur für Parameter des Gehens in normaler Ganggeschwindigkeit und der Posturographie festgestellt werden.

Bezüglich der State Fatigue wurde deutlich, dass bei PwMS mit einer stärkeren Erschöpfung (höherer Borg Score) nach dem 6MW mit einer geringeren Zunahme der Ganggeschwindigkeit ( $r=-0,51$ ;  $p=0,030$ ), der Schrittlänge ( $r=-0,49$ ;  $p=0,040$ ) und des Armschwunges ( $r=-0,62$ ;  $p=0,020$ ) einhergeht. Für Trait Fatigue zeigte sich dagegen nur eine entsprechende Korrelation mit der Veränderung des Armschwungs ( $r=-0,83$ ;  $p<0,001$ ), jedoch kein Zusammenhang mit Veränderungen von Gangtempo und Schrittparametern. Der Zusammenhang zwischen den subjektiven Patientenangaben zu State Fatigue (Borg) und Trait Fatigue (FSMC) war moderat ( $r=0,4$ ;  $p=0,090$ ) und bei Betrachtung der FSMC Teilbewertungen nur für die motorische Teilbewertung signifikant.

### 3. 5. Assoziation von Fatigability / Fatigue zur Krankheitsschwere und motorischer Einschränkung

In einem letzten Schritt wurde die Assoziation zwischen den verschiedenen Fatigue Konstrukten und der Krankheitsschwere, beziehungsweise spezifischen motorischen Beeinträchtigungen analysiert. Performance Fatigability, wie zum Beispiel die verminderte Zunahme des Armschwunges im normalen Gangtempo, korrelierte stark ( $r=-0,73$ ;  $p=0,003$ ) mit dem EDSS. Ähnlich stark war der Borg Post Wert ( $r=0,77$ ;  $p<0,001$ ), als Zeichen für die State Fatigue, assoziiert mit dem EDSS. Das Delta der normalen Ganggeschwindigkeit zeigte als einziger weiterer Gangparameter eine moderate Assoziation zur Krankheitsschwere ( $r=-0,48$ ;  $p=0,044$ ).

Die Änderung des Armschwunges in normaler Ganggeschwindigkeit korrelierte ebenfalls mit den Parametern der motorischen Beeinträchtigung. Eine geringere Zunahme des Armschwunges nach dem 6MW war assoziiert mit einer geringeren Gehstrecke im 6MW ( $r=0,77$ ;  $p=0,002$ ), vermehrtem Schwanken im Stehversuch ( $r=-0,72$ ;  $p=0,019$ ) und geringerer Handgreifkraft der nicht dominanten Hand ( $r=0,56$ ;  $p=0,040$ ). Das Maß für die State Fatigue (Borg Post Wert) wies für die 6MW Gehstrecke ( $r=-0,71$ ;  $p=0,001$ ) und das Schwanken im Stand ( $r=0,59$ ;  $p=0,027$ ) ähnliche Assoziationen auf. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang mit der Handgreifkraft.

Die Gehstrecke im 6MW und das Schwanken im Stehversuch mit geschlossenen Augen korrelierten miteinander ( $r=-0,76$ ;  $p=0,002$ ) und wiesen jeweils eine deutliche Korrelation zur Krankheitsschwere (EDSS) auf ( $r=-0,88$ ;  $p<0,001$  und  $r=0,67$ ;  $p=0,009$ ); dies unterstreicht ihre Validität als quantifizierbare Parameter für das Ausmaß der

motorischen Beeinträchtigung bei PwMS. Im Gegensatz dazu zeigt die Handgreifkraft hier weder einen Zusammenhang mit der Krankheitsschwere noch mit der 6MW Gehstrecke als Maß körperlicher Ausdauer oder dem Schwanken im Stand als Maß der Gleichgewichtskontrolle bei PwMS.

Im Kontrast zu den deutlichen Assoziationen von Borg Rating und Performance Fatigability mit der Krankheitsschwere, beziehungsweise der motorischen Beeinträchtigung, war der FSMC (Trait Fatigue) nur schwach und nicht signifikant mit dem EDSS ( $r=0,34$ ;  $p=0,134$ ) und der 6MW Gehstrecke ( $r=-0,39$ ;  $p=0,104$ ) korreliert (30).

Höhere Trait Fatigue zeigte dagegen einen Zusammenhang mit der Einschränkung der Handgreifkraft für die nicht dominante Hand ( $r=-0,57$ ;  $p=0,010$ ) und für die dominante Hand ( $r=-0,5$ ;  $p=0,029$ ) und dem Schwanken im Stand mit geschlossenen Augen ( $r=0,68$ ;  $p=0,010$ ). Bei einer Analyse der entsprechenden Verteilungsgrafiken wiesen PwMS, die im Ergebnis der Posturographie außerhalb der einfachen Standardabweichung der gesunden Teilnehmer lagen, konsistent eine relevante Trait Fatigue auf (Abbildung 3 der vorgelegten Publikation (30)). Umgekehrt war dies nicht der Fall.

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden experimentell in einem standardisierten Erschöpfungsparadigma die Zusammenhänge zwischen State / Trait Fatigue zur Performance Fatigability bei der MS-Erkrankung untersucht. Als Erschöpfungsparadigma wurde der 6MW verwendet und die Erschöpfbarkeit durch instrumentelle Messung von kurzen Gehstrecken sowie Balance im Stehen jeweils vor und nach dem 6MW erfasst. Die beobachteten Veränderungen wurden zu den Angaben des Patienten zu erlebter Erschöpfung nach dem 6 MW (State Fatigue), sowie länger anhaltender Wahrnehmung von Erschöpfung (Trait Fatigue) in Beziehung gesetzt. Diese Korrelationen wurden im Kontext von der Krankheitsschwere und dem Grad der motorischen Beeinträchtigung interpretiert. Im Gegensatz zu vielen vorangegangenen Untersuchungen wurden in dieser Arbeit die verschiedenen Komponenten von Fatigue separat als State und Trait Fatigue erfasst. Die Untersuchung fand an Patienten mit Multipler Sklerose von leichter bis mittelschwerer Krankheitsschwere und mehrheitlich relevanter Trait Fatigue statt. Diese wurden mit einer Gruppe von gesunden Personen verglichen. In beiden Gruppen konnte die Zunahme von

State Fatigue nach dem 6MW als kurzfristige, belastungsinduzierte Erschöpfung festgestellt werden. Dies bestätigt den 6MW als Erschöpfungparadigma. Dieses Paradigma wurde unter der Annahme ausgewählt, dass der 6MW sowohl eine erlebte Erschöpfung hervorruft, als auch eine Erschöpfbarkeit als Veränderung in der motorischen Performance messbar macht. Dabei war die zurückgelegte Gehstrecke bei PwMS geringer als bei den Gesunden, was als eine Interaktion zwischen State Fatigue und Performance Fatigability gewertet werden kann (16).

Die Performance Fatigability sollte hier durch Analyse der Veränderungen in motorischen Parametern beschrieben werden, welche als Delta unmittelbar vor und nach dem 6MW erhoben wurden. Die Beobachtungen lassen sich jedoch nur teilweise im Sinne einer Erschöpfbarkeit interpretieren. Ganz im Gegenteil veranschaulicht die Zunahme der Ganggeschwindigkeit und die Beschleunigung des Armschwunges nach dem 6MW ein dynamischeres Gangbild in beiden Gruppen, insbesondere beim Gehen in normaler Ganggeschwindigkeit. Für die Beschleunigung der Gangparameter der unteren Extremität war ein solches Phänomen bei Gesunden bereits beschrieben und als möglicher Übertragungseffekt nach schnellem Gehen für sechs Minuten interpretiert worden (34). Als Limitation ist aufzuführen, dass dieses beschleunigte Gangbild hier nur über eine kurze Distanz von 10m beobachtet wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass bei Messungen über eine Gehstrecke von längerer Distanz doch eine körperliche Erschöpfbarkeit auch in den Gangparametern sichtbar geworden wäre. Diesbezüglich ist anzumerken, dass eine längere Gehstrecke, wie sie beispielsweise im Rahmen eines 6MW zurückgelegt wird, als valideres Assessment gilt und besser die erlebte Beeinträchtigung des Gehens im Alltag bei PwMS widerspiegelt als kurze Gehstrecken (23). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen insofern, dass die im 6MW zurückgelegte Strecke mit der Krankheitsschwere assoziiert war. Dabei war die Korrelationsstärke von gleicher Größenordnung wie sie bereits in einer früheren Untersuchung beschrieben wurde (31). Eine Beschleunigung des Gangbildes in normaler Ganggeschwindigkeit nach dem 6MW lässt den Schluss auf eine körperliche Erschöpfbarkeit nicht zu. Auf Basis der Ergebnisse der Korrelationsanalyse lässt sich eine körperliche Erschöpfbarkeit am ehesten als eine schwächere Zunahme in der Ganggeschwindigkeit interpretieren. Dieser Zusammenhang wurde am deutlichsten für die Parameter des Armschwunges beim Gehen erkennbar (30). Sowohl eine stärkere Ausprägung von State Fatigue nach 6MW als auch eine erhöhte Trait Fatigue waren mit einer geringeren Zunahme der

Armbewegung beim Gehen in normaler Ganggeschwindigkeit assoziiert. Die hier gezeigte Korrelation von Parametern der Armbewegung beim Gehen zu State und Trait Fatigue stellt nach unserem Wissensstand eine neue Erkenntnis für PwMS dar, die weiterführende Untersuchungen erfordert. Die Einordnung dieser Ergebnisse ist jedoch schwierig, da der Armschwung während des Gehens bei der Ganganalyse selten mit untersucht oder berichtet wird (35). Auch in einem Review zur Analyse von motorischen Parametern der oberen Extremität bei PwMS wurden Armbewegungen während des Gehens nicht erwähnt (36). Im Gegensatz zu fehlenden Studien bei PwMS, wurde bei Gesunden eine direkte Korrelation des Armschwunges beim Gehen zur Ganggeschwindigkeit und der Schrittlänge gezeigt (35). Darüber hinaus trägt der Armschwung zu einer erhöhten Sicherheit und Effektivität des Gehens bei (35). PwMS zeigen abhängig von der Erkrankungsschwere eine verminderte posturale Kontrolle (32), eine verminderte Standsicherheit (22) und damit ein erhöhtes Sturzrisiko. In Anbetracht der Tatsache, dass der Armschwung das Ungleichgewicht beim Stolpern ausgleichen und so möglicherweise das Sturzrisiko mindern kann, ist die weitere Untersuchung dieses Gangparameters gerade bei dieser Erkrankungsgruppe wichtig. Nach aktuellem Wissensstand ist eine Interpretation individueller Messwerte für diesen Parameter noch nicht zuverlässig möglich.

Für das Gehen in maximaler Ganggeschwindigkeit zeigte sich bei PwMS, entsprechend der eingangs formulierten Hypothese, eine Erschöpfbarkeit als eine Reduktion der Schrittlänge und als Trend für eine Abnahme der Ganggeschwindigkeit infolge des 6MW. Eine Abnahme der Ganggeschwindigkeit bei schnellem Gehen wurde für PwMS auch bei einer kontinuierlichen Messung während des 6MW beschrieben (37, 38). Die hier verwendete Analyse der Veränderungen in vor und nach dem 6MW gemessenen Gangparametern liefern ein dazu vergleichbares Ergebnis.

Die Zunahme des Schwankens nach dem 6MW deuten wir als eine Verschlechterung der posturalen Kontrolle. Hiermit bestätigten wir das Ergebnis aus einer früheren Studie für PwMS, welche ebenfalls eine Zunahme des Schwankens infolge des 6MW gezeigt hatte (22). Bemerkenswert ist, dass eine Verschlechterung der posturalen Kontrolle aufgrund von Performance Fatigability auch bei älteren gesunden Menschen bereits gezeigt worden ist. Diese Gruppe erholte sich jedoch innerhalb von Minuten nach der Anstrengung (39). Aus den hier dargestellten Ergebnissen lässt sich nur ableiten, dass

in einem Kollektiv von PwMS mit bereits eingeschränkter posturaler Kontrolle, eine körperliche Anstrengung bzw. State Fatigue mit einer zusätzlichen Verschlechterung der Balance einhergehen kann. Ob sich PwMS von dieser Erschöpfbarkeit möglicherweise auch langsamer erholen, kann mit dem hier beschriebenen Studienablauf nicht beantwortet werden, sollte jedoch in zukünftigen Studien zur Erschöpfbarkeit bei PwMS mitberücksichtigt werden. Eine effiziente posturale Kontrolle ist dabei, sowohl für Ältere als auch PwMS, eine wichtige Voraussetzung, um Stürze zu vermeiden. Für die genauere Erforschung des Zusammenhangs zwischen veränderter posturaler Kontrolle infolge eines 6MW und deren klinische Bedeutung bedarf es größerer Studien, welche diese Verschlechterung mit der Sturzhäufigkeit in Beziehung setzen.

Umgekehrt bedeutet dies für den Ablauf von Studien, dass zur Durchführung und Interpretation der Posturographie eine Abhängigkeit von State Fatigue zu berücksichtigen ist. Beispielsweise sollte die Posturographie zu Beginn der Messung erfolgen, um den Einfluss von potentiell auftretender State Fatigue zu verringern. Umgekehrt könnte diese Abhängigkeit genutzt werden, um - wie in dieser Arbeit dargestellt - im Rahmen eines Erschöpfbarkeitsparadigmas, die Veränderungen des Schwankens als Surrogat der erlebten Anstrengung zu erfassen. Allerdings zeigten nicht die Veränderungen infolge des 6MW, sondern das Resultat der Posturographie vor dem 6MW einen Zusammenhang mit State Fatigue nach dem 6MW. Eine solche Assoziation zwischen State Fatigue und Posturographie wurde auch im Rahmen einer anderen Studie bei PwMS nachgewiesen (22). Bei jungen gesunden Personen wurden ebenfalls Zusammenhänge von Balance im Stand mit der Wahrnehmung von Erschöpfung am Arbeitsplatz gezeigt (40). Mögliche Assoziationen zwischen Balance und weiteren psychologischen Faktoren, sowie verschiedenen Erkrankungszuständen, sind bisher noch gering erforscht, wohingegen ein direkter Zusammenhang zwischen State Fatigue und dem vestibulären System bei PwMS bereits gezeigt werden konnte (41). Diese, sowie die hier dargestellte Beobachtung, dass alle Teilnehmer mit gestörter posturaler Kontrolle eine moderate bis starke Fatigue aufwiesen, stellt einen wichtigen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dar.

Die Veränderungen von Parametern der Ganganalyse bei normaler Ganggeschwindigkeit durch den 6MW korrelierten mit dem Borg Post Score (State Fatigue) und der zurückgelegten Distanz im 6MW. Interessanterweise waren Borg Post

und die 6MW Gehstrecke sowohl untereinander, als auch in ähnlicher Weise mit der Krankheitsschwere assoziiert. Eine Abnahme der Gehstrecke bei schwerer betroffenen PwMS wurde bereits in früheren Untersuchungen beobachtet (38). Dies legt nahe, dass beide Parameter als Orientierungswerte für Erschöpfbarkeit (Performance Fatigability) verwendet werden können, da sie valide und reproduzierbar mit der Performance Fatigability assoziiert waren. Darüber hinaus veranschaulicht die wechselseitige Beziehung zwischen State Fatigue, der zurückgelegten Strecke im 6MW und der Krankheitsschwere, dass die motorische Erschöpfbarkeit in engem Zusammenhang mit den motorischen Symptomen der MS steht (30).

Im Unterschied dazu zeigte sich die Trait Fatigue weitestgehend unabhängig von der Performance Fatigability. Lediglich die Veränderung des Armschwunges beim Gehen war mit der Trait Fatigue assoziiert. Eine Metaanalyse mit 19 eingeschlossenen Studien und 848 PwMS untersuchte den Zusammenhang von Performance Fatigability und Trait Fatigue und ermittelte, passend zu unseren Ergebnissen, nur eine schwache Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,31 und  $p < 0,001$  (24). Diese Erkenntnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass es sich bei Performance Fatigability und Trait Fatigue um größtenteils unabhängige Komponenten der Fatigue handelt. Folglich sollten diese getrennt und separat gemessen werden, wie in dieser Arbeit durchgeführt, insbesondere weil auch differentielle Therapieeffekte auf diese Komponenten nicht ausschließbar sind.

Zudem legen unsere Ergebnisse, übereinstimmend mit Daten aus der Literatur (17, 42), die Schlussfolgerung nahe, dass die mit Trait Fatigue zusammenhängenden Symptome weitestgehend unabhängig von der Krankheitsschwere (EDSS) sind. Das hier mit dem Fragebogen FSMC erfasste Merkmal Trait Fatigue zeigte nur einen Zusammenhang mit spezifischen motorischen Beeinträchtigungen, dem Schwanken im Stand und der Handgreifkraft (30). Eine Unabhängigkeit der Ausprägung von Fatigue von spezifischen Hirnveränderungen der MS wird auch dadurch gestützt, dass bei Patienten mit Myalgischer Enzephalitis / Chronic Fatigue Syndrome hohe Trait Fatigue charakteristischerweise ohne weitere neurologischen Symptome oder strukturelle Veränderungen im Zentralnervensystem auftritt (43). In der genannten Studie mit 272 Patienten mit Myalgischer Enzephalitis / Chronic Fatigue Syndrome, 76 PwMS und einer aus 136 Personen bestehenden gesunden Kontrollgruppe korrelierte die Handgreifkraft mit der Schwere der Trait Fatigue in vergleichbarer Größenordnung ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,001$ )

(43). Da die hier dargestellten Ergebnisse keine Assoziation zwischen der Krankheitsschwere und der Handgreifkraft oder ein Gruppenunterschied hinsichtlich dieses Parameters festzustellen war, kann auch der Zusammenhang von Handgreifkraft und Trait Fatigue von der Erkrankung MS als unabhängig gedeutet werden (30). Die Handgreifkraft wird als einfach messbarer Indikator für den Gesundheitsstatus genutzt und steht im Zusammenhang mit Krankheitsanfälligkeit und Sterblichkeit (44). Zudem ist die Handgreifkraft eines von fünf prädiktiven Kriterien zur Bestimmung von Altersgebrechlichkeit, zu denen die normale Ganggeschwindigkeit, die körperliche Aktivität, State Fatigue und Gewichtsverlust gezählt werden (45).

Eine Limitation unserer Studie ist, dass der FSMC Fragebogen für Trait Fatigue nur von den PwMS ausgefüllt wurde. Aufgrund der Spezifität des FSMC für die Krankheit MS war dieser nicht im Protokoll für die gesunden Teilnehmer der Studie enthalten. In dieser Arbeit wurden, statistisch gesehen, gleich viele weibliche wie männliche Teilnehmer für beide Gruppen eingeschlossen. Dies kann die generelle Aussage unserer Ergebnisse einschränken, da Trait Fatigue eine höhere Prävalenz bei Frauen hat. Außerdem ist die eingeschlossene Patientenzahl eher als kleines Patientenkollektiv zu werten und nur zwei PwMS zeigten keine Fatigue; diese zwei waren zudem motorisch kaum beeinträchtigt. Als weitere Einschränkung unserer Studie ist anzuführen, dass wir aufgrund der kleinen Kohorte keine Adjustierung auf mögliche Störfaktoren der Handgreifkraft wie Geschlecht, Alter und BMI durchführten. Dies sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Außerdem enthielt unsere Kohorte vier depressive PwMS – darunter einen mit stark ausgeprägter Tagesmüdigkeit - und einen weiteren PwMS mit stark ausgeprägter Tagesmüdigkeit, welche hohe Ratings in der State und Trait Fatigue erzielten, aber vergleichsweise durchschnittlich in ihrer motorischen Performance lagen. Vor dem Hintergrund, dass eine Depression den einzigen unabhängigen Einflussfaktor auf Trait Fatigue darstellt (17), zeigte eine explorative Post-hoc Analyse mit Ausschluss dieser vier PwMS keine Veränderung der Hauptergebnisse. Wir schlossen die vier depressiven PwMS daher bewusst in die Analyse ein, da eine Beschränkung auf Teilnehmer ohne depressive Symptome aufgrund der häufigen Komorbidität bei MS eine wenig repräsentative Stichprobe kreiert hätte, die eine Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse beschränkt (30). Zudem sind weitere Einflussfaktoren auf die Ausprägung der Fatigue, wie Komorbiditäten, Medikamenteneinnahme, physische Fitness und die Schmerzintensität, bisher noch unzureichend erforscht. Diese wurden im Rahmen dieser

Studie zwar erhoben, aber aufgrund der Gruppengröße nicht ausgewertet. In aktuellen Untersuchungen zu psychologischen Einflussfaktoren auf die Fatigue konnten folgende Mechanismen aufgezeigt werden. So stellen die individuelle Selbstbeherrschung (19), als auch der innere Antrieb, Kompromisse zwischen Aufwand und Belohnung zu schließen (46), mögliche Einflüsse dar. Auch wurden die Korrelationen zwischen Trait Fatigue und der Gleichgewichtskontrolle bereits mehrfach beschrieben (22, 47). Weitere Studien sollten sich mit der Erforschung dieser Einflüsse, vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Bedeutung der Gleichgewichtskontrolle, befassen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die in dieser Arbeit gewählte Einteilung der Erschöpfung in State und Trait Fatigue mit den hier dargestellten Ergebnissen gut begründet werden kann. Sie ist im Einklang mit der kürzlich beschriebenen Unterscheidung von anstrengungsabhängiger und unabhängiger Fatigue (effort-dependent/-independent) (48), wobei effort-dependent auf Ebene der Performance und effort-independent anhand der subjektiven Wahrnehmung erfasst werden kann. Diese Einteilung erscheint als nützlicheres Konstrukt als die zuvor beschriebene duale Einteilung in Performance Fatigability und (Perception of) Fatigue (15).

Mit der vorliegenden, prospektiven Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich quantitative motorische Gang- und Standparameter als Folge eines Erschöpfbarkeitsparadigmas verändern und dass ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Parameter und State Fatigue besteht. Eine Veränderung im Sinne einer Verschlechterung der motorischen Performance konnte in dieser Arbeit aber nur für die Abnahme der Schrittlänge in der Messbedingung schnelle Ganggeschwindigkeit und die Zunahme des Schwankens im Stehen nach dem 6MW gezeigt werden. Für diese Veränderungen waren jedoch kein Zusammenhang mit den Komponenten der Fatigue erkennbar.

Dagegen zeigten die Veränderungen in der Messbedingung normale Ganggeschwindigkeit zwar eine Korrelation mit der erlebten Erschöpfung, entsprachen jedoch in der Ausprägung nicht der erwarteten Verschlechterung der motorischen Performance, sondern zeigten eher eine Dynamisierung des Gangbildes an. Das hier verwendete Erschöpfungsparadigma mit Prä- und Postmessung eignet sich nur zur Erfassung von Performance Fatigability beim Gehen im schnellen Gangtempo und dem Schwanken in der Posturographie. Dabei scheint State Fatigue unter diesem Gesichtspunkt ein Indikator für Performance Fatigability zu sein und der Einsatz des Borg

Rating eine sinnvolle Ergänzung bei Messungen der Erschöpfbarkeit. Für Trait Fatigue ist festzustellen, dass diese mit Ausnahme des Armschwunges weitestgehend unabhängig von einem Erschöpfungsparadigma ist und folglich mit einem solchen nicht erfasst werden kann. Trait Fatigue war dagegen mit der Handgreifkraft, sowie mit der Gleichgewichtskontrolle beim Stehen assoziiert. Diese beiden Parameter können somit als potentielle motorische Marker für Trait Fatigue angesehen werden. Für deren validen Einsatz bedarf es weiterer Forschung, die mögliche Störfaktoren ermittelt und geeignete Normierungsverfahren untersucht. Die einfache Messbarkeit und Anwendbarkeit unterstreichen dabei den möglichen klinischen Nutzen dieser beiden Parameter. Der Armschwung beim Gehen ist ein bisher wenig untersuchter Parameter bei PwMS, der aber aufgrund seiner hier gezeigten Korrelation zu den verschiedenen Konstrukten der Fatigue, sowie seiner Einflüsse auf die Gehfähigkeit und das Gleichgewicht, als relevant für zukünftige Studien anzusehen ist. Auf Basis dieser neuen Erkenntnisse sollte die Untersuchung von Armparametern als fester Bestandteil in zukünftige Ganganalysen aufgenommen werden.

## Literaturverzeichnis

1. von Bismarck O, Dankowski T, Ambrosius B, Hessler N, Antony G, Ziegler A, Hoshi MM, Aly L, Luessi F, Groppa S, Klotz L, Meuth SG, Tackenberg B, Stoppe M, Then Bergh F, Tumani H, Kumpfel T, Stangel M, Heesen C, Wildemann B, Paul F, Bayas A, Warnke C, Weber F, Linker RA, Ziemann U, Zettl UK, Zipp F, Wiendl H, Hemmer B, Gold R, Salmen A. Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(3):e446.
2. Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(5):e279.
3. Gold SM, Willing A, Leypoldt F, Paul F, Friese MA. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Immunopathol.* 2019;41(2):177-88.
4. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(2):95-103.
5. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(11):662-75.
6. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int.* 2014;2014:798285.
7. Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J.* 2016;7:25.
8. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Brandt AU, Pfueller C, Dorr J, Bellmann-Strobl J, Piper SK, Roth Y, Zangen A, Schippling S, Paul F. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(1):e423.
9. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Wernecke KD, Paul F. Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis). *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16514-28.
10. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke KD, Paul F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1826-30.
11. Jaeger S, Paul F, Scheel M, Brandt A, Heine J, Pach D, Witt CM, Bellmann-Strobl J, Finke C. Multiple sclerosis-related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Mult Scler.* 2019;25(4):554-64.
12. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, Pech LM, Pajkert A, Pfuller C, Wuerfel JT, Ploner CJ, Paul F, Brandt AU. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler.* 2015;21(7):925-34.
13. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD009956.
14. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988;45(4):435-7.
15. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* 2013;80(4):409-16.
16. Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(11):2228-38.
17. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler.* 2002;8(6):523-6.

18. Penner IK, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler.* 2009;15(12):1509-17.
19. Wolff W, Schuler J, Hofstetter J, Baumann L, Wolf L, Dettmers C. Trait Self-Control Outperforms Trait Fatigue in Predicting MS Patients' Cortical and Perceptual Responses to an Exhaustive Task. *Neural Plast.* 2019;2019:8527203.
20. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
21. Severijns D, Zijdewind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The Assessment of Motor Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurorehabilitation and neural repair.* 2017;31(5):413-31.
22. McLoughlin JV, Barr CJ, Crotty M, Sturnieks DL, Lord SR. Six minutes of walking leads to reduced lower limb strength and increased postural sway in people with Multiple Sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(3):503-8.
23. Stellmann JP, Neuhaus A, Gotze N, Briken S, Lederer C, Schimpl M, Heesen C, Daumer M. Ecological validity of walking capacity tests in multiple sclerosis. *PloS one.* 2015;10(4):e0123822.
24. Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB. Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research.* 2017;100:1-7.
25. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintore M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
26. Biberacher V, Schmidt P, Selter RC, Pernpeinter V, Kowarik MC, Knier B, Buck D, Hoshi MM, Korn T, Berthele A, Kirschke JS, Zimmer C, Hemmer B, Muhlau M. Fatigue in multiple sclerosis: Associations with clinical, MRI and CSF parameters. *Mult Scler.* 2018;24(8):1115-25.
27. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-13.
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
29. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-9.
30. Drebingen D, Rasche L, Kroneberg D, Althoff P, Bellmann-Strobl J, Weygandt M, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis-a Prospective Study. *Frontiers in neurology.* 2020;11:208.
31. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler.* 2008;14(3):383-90.
32. Behrens JR, Mertens S, Kruger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(12):1596-606.
33. Kroneberg D, Elshehabi M, Meyer AC, Otte K, Doss S, Paul F, Nussbaum S, Berg D, Kuhn AA, Maetzler W, Schmitz-Hubsch T. Less Is More - Estimation of the Number of Strides Required to Assess Gait Variability in Spatially Confined Settings. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:435.
34. Schmitz-Hubsch T, Brandt AU, Pfueller C, Zange L, Seidel A, Kuhn AA, Paul F, Minnerop M, Doss S. Accuracy and repeatability of two methods of gait analysis - GaitRite und Mobility Lab - in subjects with cerebellar ataxia. *Gait Posture.* 2016;48:194-201.

35. Meyns P, Bruijn SM, Duysens J. The how and why of arm swing during human walking. *Gait Posture*. 2013;38(4):555-62.
36. Lamers I, Kelchtermans S, Baert I, Feys P. Upper Limb Assessment in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Outcome Measures and their Psychometric Properties. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014;95(6):1184-200.
37. Socie MJ, Motl RW, Sosnoff JJ. Examination of spatiotemporal gait parameters during the 6-min walk in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res*. 2014;37(4):311-6.
38. Leone C, Severijns D, Dolezalova V, Baert I, Dalgas U, Romberg A, Bethoux F, Gebara B, Santoyo Medina C, Maamagi H, Rasova K, Maertens de Noordhout B, Knuts K, Skjerbaek A, Jensen E, Wagner JM, Feys P. Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: Decline in Walking Distance Induced by the 6-Minute Walk Test. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2016;30(4):373-83.
39. Helbostad JL, Sturnieks DL, Menant J, Delbaere K, Lord SR, Pijnappels M. Consequences of lower extremity and trunk muscle fatigue on balance and functional tasks in older people: a systematic literature review. *BMC Geriatr*. 2010;10:56.
40. Volker I, Kirchner C, Bock OL. Relation between Multiple Markers of Work-Related Fatigue. *Saf Health Work*. 2016;7(2):124-9.
41. Hebert JR, Corboy JR, Vollmer T, Forster JE, Schenkman M. Efficacy of Balance and Eye-Movement Exercises for Persons With Multiple Sclerosis (BEEMS). *Neurology*. 2018;90(9):e797-e807.
42. Motl RW, Balantrapu S, Pilutti L, Dlugonski D, Suh Y, Sandroff BM, Lane A, Fernhall B. Symptomatic correlates of six-minute walk performance in persons with multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(1):59-66.
43. Nacul LC, Mudie K, Kingdon CC, Clark TG, Lacerda EM. Hand Grip Strength as a Clinical Biomarker for ME/CFS and Disease Severity. *Frontiers in neurology*. 2018;9:992.
44. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R, Rahman O, Swaminathan S, Iqbal R, Gupta R, Lear SA, Oguz A, Yusuf S, Zatońska K, Chifamba J, Igumbor E, Mohan V, Anjana RM, Gu H, Li W, Yusuf S, Prospective Urban Rural Epidemiology Study i. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-73.
45. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LM, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing Res Rev*. 2015;21:78-94.
46. Dobryakova E, Hulst HE, Spirou A, Chiaravalloti ND, Genova HM, Wylie GR, DeLuca J. Fronto-striatal network activation leads to less fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(9):1174-82.
47. Hebert JR, Corboy JR. The association between multiple sclerosis-related fatigue and balance as a function of central sensory integration. *Gait Posture*. 2013;38(1):37-42.
48. Spiteri S, Hassa T, Claros-Salinas D, Dettmers C, Schoenfeld MA. Neural correlates of effort-dependent and effort-independent cognitive fatigue components in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(2):256-66.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel Andreas Drebinger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fatigue und quantitativen motorischen Messwerten bei Multipler Sklerose - eine prospektive Studie“ (engl.: „Associations between Fatigue and motor parameters in Multiple Sclerosis – a prospective study“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Daniel Andreas Drebinger hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### **Publikation 1:**

Drebinger D, Rasche L, Kroneberg D, Althoff P, Bellmann-Strobl J, Weygandt M, Paul F, Brandt AU and Schmitz-Hübsch T (2020) Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis—a Prospective Study. *Front. Neurol.* 11:208. doi: 10.3389/fneur.2020.00208

### **Beitrag im Einzelnen:**

Die vorliegende Arbeit wurde in gemeinschaftlicher Zusammenarbeit von den oben genannten Autoren in der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, sowie am klinischen Forschungszentrum NeuroCure Clinical Research Centers an der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch erstellt. Durch folgende von mir selbst erbrachte Beiträge konnte ich die Erstautorenschaft der oben aufgeführten Publikation erlangen.

**Planung des Studiendesigns:** Zur Planung und Strukturierung des Studiendesigns brachte ich mich mit einer ausführlichen Literaturrecherche, der Erstellung des Ethikantrages, eines Case Report Bogens und der Zusammenstellung der verwendeten Fragebögen ein. Die detaillierte Planung des Studiendesigns führte ich in Zusammenarbeit mit Dr. med. Alexander U. Brandt, Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Dr. med. Judith Bellmann-Strobl, Dr. med. Ludwig Rasche und PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch durch.

**Probanden-Rekrutierung:** Die Probandenrekrutierung wurde, wie im Ethikantrag beschrieben, von mir durch personalisiertes Anschreiben via Email an frühere Studienteilnehmer am NeuroCure Clinical Research Centers an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte die Rekrutierung der hier eingeschlossenen gesunden Teilnehmer auch über persönliche Kontakte. Das Matching der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI erfolgte durch mich unter supervisierter Anleitung und regelmäßiger Rücksprache mit Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch.

**Durchführung der Studie:** Ich führte eigenverantwortlich die Termin-/Raumplanung und Probandenbetreuung durch. Vor Durchführung der motorischen Stand- und Gangmessung wurde ich persönlich durch PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch und Karen Otte sowie anhand der SOP zur Durchführung (Posturografie) und des Benutzerhandbuches (Gangmessung) in die fachgerechte Bedienung der Messinstrumente eingewiesen. Die Einrichtung des Messplatzes sowie die Abläufe der Datenhaltung und Vorverarbeitung von Messdaten erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Ludwig Rasche und Dr. med. Daniel Kroneberg. Alle Teilnehmer wurden durch die Studienärzte der Studienambulanz Neuroimmunologie aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Bei allen Patienten wurde durch die Studienärzte eine neurologische Untersuchung zur Erhebung des Expanded Disability Status Scale (EDSS) durchgeführt. Im Anschluss führte ich die motorischen Messungen (Griffkraftmessung, Posturographie und Ganganalyse) überwiegend selbst durch und überprüfte die Patientenfragebögen am Ende der Studiervisite auf Vollständigkeit und Eindeutigkeit. Bei einem Teil der Messungen wurden diese Untersuchungsbestandteile von Patrik Althoff durchgeführt.

**Katalogisieren der motorischen Datensätze und der demographischen Daten:** Die demographischen und klinischen Daten und die ausgefüllten Fragebögen wurden von mir aus dem Papier CRF in eine elektronische Datei (Excel Tabelle) übertragen und in dem Zuge mehrfach auf Richtigkeit überprüft. Die erfassten Daten der motorischen Messungen wurden als Excel und CSV Files exportiert, weiterverarbeitet und die quantitativ motorischen Parameter in Übersichtstabellen eingetragen. Dabei erfolgte ebenfalls eine Prüfung auf Plausibilität und Konsistenz.

**Statistische Auswertung und Datenanalyse:** Der Auswertepan wurde durch mich mit Unterstützung meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch und in Abstimmung mit Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Dr. med. Alexander Brandt und PD Dr. rer. nat. Martin Weygandt angefertigt. Die statistische Auswertung wurde von mir selbstständig durchgeführt. Aus dieser statistischen Analyse sind die Tabellen 2, 3, 4, 5 und 6 der vorliegenden Publikation entstanden. Dafür wurden die Daten mit dem Programm R Version 3.5.1 und mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 25 analysiert. Die Auswahl und Anwendung der statistischen Tests wurden von meiner Erstbetreuerin Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch verifiziert. Zum besseren

Verständnis der zugrundeliegenden mathematischen Verfahren und Abgrenzung der verschiedenen Aspekte der statistischen Methoden hielt ich Rücksprache mit Herrn Dipl.-Math. K. Lenz, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

**Verfassung und Bearbeitung des Manuskripts:** Die Konzeption der Publikation, die inhaltliche Struktur und die Erstfassung des Manuskriptes wurden durch mich angefertigt. Die weitere Bearbeitung des Manuskriptes erfolgte unter enger Supervision von Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch. Eine kritische Evaluation und Diskussion erfolgte durch die oben genannten Koautoren, wobei insbesondere die konstruktive Kritik von Dr. med. Alexander U. Brandt in die zur Publikation eingereichte Finalversion eingegangen ist. Die Erstellung der entsprechenden Abbildungen und Tabellen für die Publikation, welche durch *Frontiers Neurology Production Office* endbearbeitet wurden, fertigte ich in selbstständiger Arbeit an und wurden in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch finalisiert. Die Bearbeitung der Kommentare aus dem Peer-Review erfolgte durch mich in Abstimmung mit allen Koautoren.

Datum

Unterschrift

# Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **“CLINICAL NEUROLOGY”** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 199 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	30,748	28.755	0.069460
2	Nature Reviews Neurology	9,548	21.155	0.031060
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	20,206	18.174	0.041660
4	Alzheimers & Dementia	13,341	14.423	0.036340
5	JAMA Neurology	8,683	12.321	0.042040
6	BRAIN	52,970	11.814	0.074030
7	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,920	10.517	0.010920
8	NEURO-ONCOLOGY	11,858	10.091	0.029150
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,336	9.496	0.048630
10	NEUROLOGY	89,258	8.689	0.115200
11	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,660	8.272	0.030730
12	MOVEMENT DISORDERS	26,964	8.061	0.037650
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	1,996	7.353	0.008220
14	Brain Stimulation	5,457	6.919	0.014470
15	Epilepsy Currents	799	6.909	0.001560
16	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,876	6.878	0.006420
17	NEUROSCIENTIST	4,986	6.791	0.008520
18	BRAIN PATHOLOGY	5,263	6.155	0.007880
19	Alzheimers Research & Therapy	3,160	6.142	0.010700
20	STROKE	64,814	6.046	0.082630

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	PAIN	38,312	6.029	0.039070
22	Translational Stroke Research	1,955	5.847	0.004330
23	Multiple Sclerosis Journal	11,501	5.649	0.022750
24	Journal of Stroke	925	5.571	0.003580
25	EPILEPSIA	26,492	5.562	0.033400
26	Neurotherapeutics	4,475	5.552	0.009060
27	JOURNAL OF PAIN	10,405	5.424	0.018280
28	BIPOLAR DISORDERS	5,143	4.936	0.006760
29	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,858	4.656	0.008750
30	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,290	4.647	0.009650
31	NEUROSURGERY	29,096	4.605	0.020730
32	SLEEP	21,434	4.571	0.024240
33	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,488	4.468	0.015500
34	International Journal of Stroke	4,172	4.466	0.015210
35	CEPHALALGIA	9,983	4.438	0.014480
36	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,488	4.387	0.016970
37	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	9,119	4.360	0.018810
38	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	10,674	4.315	0.012400
39	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,460	4.221	0.010120
40	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,551	4.207	0.012320
41	JOURNAL OF NEUROLOGY	14,910	4.204	0.024550
42	CNS DRUGS	4,602	4.192	0.007190

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,001	4.130	0.027880
44	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	30,314	4.084	0.052950
45	CNS SPECTRUMS	2,368	3.940	0.003340
46	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,308	3.918	0.007210
47	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	8,314	3.803	0.014510
48	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,071	3.757	0.008480
49	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	14,754	3.754	0.019770
50	HEADACHE	7,897	3.749	0.009930
51	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	19,574	3.675	0.021420
52	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,253	3.590	0.003420
53	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,148	3.580	0.002760
54	Current Treatment Options in Neurology	1,200	3.574	0.002790
55	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	12,256	3.532	0.013840
56	Brain Tumor Pathology	739	3.509	0.001470
57	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,720	3.489	0.004230
58	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,205	3.460	0.007510
59	Journal of Clinical Sleep Medicine	6,094	3.456	0.011390
60	Expert Review of Neurotherapeutics	4,057	3.453	0.006360
61	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,432	3.432	0.007450
62	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,004	3.400	0.007210
63	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	11,229	3.378	0.015750
64	SLEEP MEDICINE	10,218	3.360	0.017130

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,231	3.256	0.028010
66	Current Alzheimer Research	4,026	3.211	0.005930
67	Spine Journal	9,595	3.196	0.019800
68	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	4,096	3.192	0.004590
69	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	7,263	3.188	0.011070
70	Journal of Neurogastroenterology and Motility	1,407	3.179	0.002950
71	Behavioral Sleep Medicine	1,285	3.171	0.002350
72	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	11,487	3.129	0.016820
73	BRAIN TOPOGRAPHY	2,629	3.104	0.004920
74	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,773	3.098	0.007380
75	Nature and Science of Sleep	520	3.054	0.001290
76	NEUROGENETICS	1,268	3.017	0.002320
77	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	7,809	2.998	0.012310
78	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,495	2.957	0.001710
79	Pain Physician	4,377	2.942	0.007300
80	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	6,900	2.903	0.008030
80	SPINE	47,839	2.903	0.033120
82	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,940	2.893	0.009670
83	Neurosurgical Focus	7,349	2.891	0.010090
84	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	3,561	2.883	0.006060
85	Neurocritical Care	4,070	2.857	0.006910
86	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,767	2.852	0.007200

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
87	NEUROLOGIC CLINICS	2,233	2.802	0.003290
88	Clinical Neuroradiology	798	2.800	0.002250
89	Neurodegenerative Diseases	1,560	2.798	0.002450
90	Journal of Clinical Neurology	1,268	2.796	0.002740
91	Current Pain and Headache Reports	2,158	2.767	0.003690
92	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	5,557	2.765	0.010290
93	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,632	2.747	0.001840
94	Multiple Sclerosis and Related Disorders	1,621	2.725	0.005690
95	NEUROEPIDEMIOLOGY	3,266	2.689	0.004980
96	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,517	2.681	0.007400
97	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,388	2.667	0.005850
98	NEUROMODULATION	2,109	2.663	0.004600
99	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	17,679	2.651	0.023320
100	Frontiers in Neurology	6,274	2.635	0.019550
101	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,022	2.614	0.001550
102	NEUROMUSCULAR DISORDERS	5,164	2.612	0.008560
103	CHILD NEUROPSYCHOLOGY	2,296	2.577	0.002780
104	NEUROSURGERY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,637	2.553	0.002420
105	NEUROSURGICAL REVIEW	2,434	2.532	0.002960
106	EUROPEAN SPINE JOURNAL	16,408	2.513	0.021220
107	JOURNAL OF NEURO-OPTHALMOLOGY	1,748	2.509	0.002520
108	NEURORADIOLOGY	5,656	2.504	0.007020
109	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,764	2.496	0.005830

## Druckexemplare der ausgewählten Publikation

Publikation 1:

Drebinger D, Rasche L, Kroneberg D, Althoff P, Bellmann-Strobl J, Weygandt M, Paul F, Brandt AU and Schmitz-Hübsch T (2020) Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis—a Prospective Study. *Front. Neurol.* 11:208. doi: 10.3389/fneur.2020.00208



# Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis—a Prospective Study

Daniel Drebinger<sup>1</sup>, Ludwig Rasche<sup>1,2</sup>, Daniel Kroneberg<sup>3</sup>, Patrik Althoff<sup>1</sup>, Judith Bellmann-Strobl<sup>1,4</sup>, Martin Weygandt<sup>1</sup>, Friedemann Paul<sup>1,3,4</sup>, Alexander U. Brandt<sup>1,5</sup> and Tanja Schmitz-Hübsch<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> NeuroCure Clinical Research Center, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Berlin Institute of Health, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, <sup>2</sup> Department of Neurology, Park Clinic Weissensee, Berlin, Germany, <sup>3</sup> Department of Neurology and Experimental Neurology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, <sup>4</sup> Experimental and Clinical Research Center, Max Delbrück Center for Molecular Medicine and Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Berlin Institute of Health, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, <sup>5</sup> Department of Neurology, University of California, Irvine, Irvine, CA, United States

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Brian M. Sandroff,  
University of Alabama at Birmingham,  
United States

### Reviewed by:

Nora E. Fritz,  
Wayne State University, United States  
Elisabeth Gulowsen Celius,  
Oslo University Hospital, Norway  
Luca Prosperini,  
San Camillo-Forlanini Hospital, Italy

### \*Correspondence:

Tanja Schmitz-Hübsch  
tanja.schmitz-huebsch@charite.de

### Specialty section:

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

**Received:** 09 December 2019

**Accepted:** 09 March 2020

**Published:** 15 April 2020

### Citation:

Drebinger D, Rasche L, Kroneberg D,  
Althoff P, Bellmann-Strobl J,  
Weygandt M, Paul F, Brandt AU and  
Schmitz-Hübsch T (2020) Association  
Between Fatigue and Motor Exertion  
in Patients With Multiple Sclerosis—a  
Prospective Study.  
Front. Neural. 11:208.  
doi: 10.3389/fneur.2020.00208

**Background:** Fatigue in multiple sclerosis (MS) is conceived as a multidimensional construct.

**Objectives:** This study aims to describe the changes of balance and gait parameters after 6 min of walking (6 MW) as potential quantitative markers for perceptions of state fatigue and trait fatigue in MS.

**Methods:** A total of 19 patients with MS (17 with fatigue) and 24 healthy subjects underwent static posturography, gait analysis, and ratings of perceived exertion before and after 6 MW.

**Results:** 6 MW was perceived as exhaustive, but both groups featured more dynamic comfortable speed walking after 6 MW. Shorter stride length at maximum speed and increased postural sway after 6 MW indicated fatigability of balance and gait in MS group only. While most changes were related to higher levels of perceived exertion after 6 MW (state fatigue), higher fatigue ratings (trait fatigue) were only associated with less increase in arm swing at comfortable speed. Further analysis revealed different associations of trait fatigue and performance fatigability with disability and motor functions. Performance fatigability was most closely related to the Expanded Disability Status Scale, while for trait fatigue, the strongest correlations were seen with balance function and handgrip strength.

**Conclusions:** Fatigability of performance was closely related to perceptions of exertion after 6 MW (state fatigue) and disability in MS but distinct from fatigue ratings, conceived as trait fatigue. Our study identified postural sway, arm swing during gait, and hand grip strength as unexpected potential motor indicators of fatigue ratings in MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, fatigability, state/trait-fatigue, walking, balance

## INTRODUCTION

Fatigue is a frequent and burdensome complaint even in the early disease stages of multiple sclerosis (MS) (1, 2), and there is a need for more effective treatment options (3). Although fatigue has been related to disability status, depressive symptoms, and brain connectivity in MS, there is no consensus on its etiology and the definitions of the constructs are still evolving (4, 5).

The term “fatigue” is used in different ways, ranging from unspecific (6) to more specific definitions, e.g., by the MS research council as “a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired activities” (7). It is generally held that a sensation of fatigue does occur physiologically following an effort-demanding activity, while in the context of disease, fatigue may present as “pathological exhaustion” that occurs earlier, with lighter activity and more persistence or even independent of effort demands (8). Kluger et al. (9) proposed “perception of fatigue” and “performance fatigability” as discernible but related components of fatigue which both can present in the motor or the cognitive domain.

At the perceptual level, transient sensations of weariness or lack of energy during or right after exercise (perception of exertion) can be conceived as “state fatigue” (10), while pathological fatigue refers to a frequent, prolonged, or constant sensation over longer time frames which has been conceptualized as “trait fatigue” (11) and represents the construct assessed by the fatigue self-rating scales commonly used in MS (12, 13).

Performance fatigability as such is a physiological phenomenon. It can be described as a decline in performance with sustained activity and may be objectively quantified as the change of an appropriate performance parameter with prolonged exercise. Various performance measures and exertion paradigms have been explored for this purpose, but recent reviews concluded that there is currently no gold standard to assess fatigability in MS (14). As per one hypothesis, it has been suggested that fatigue as a symptom in MS may arise of altered interactions between perceptions of fatigue and fatigability and the relations of both to limitations in patients’ functions, specifically mobility, need further study (11).

**Table 1** sums up the fatigue taxonomy as used throughout this manuscript.

Given the high relevance of fatigue in MS and the ongoing efforts to find effective interventions (15), we aimed to evaluate the suitability of quantitative motor markers as measures of different components of MS fatigue. Specifically, in a first step, we described the extent of fatigability or the changes in motor parameters induced by participation in a 6-min walk test for groups of PwMS and healthy subjects. In a second step, the motor parameters indicating significant exertion effects across all participants or parameters varying between both groups with the regard to the exertion induced were related to perceived state fatigue and trait fatigue in PwMS. Additionally, these factors were also related to the patients’ disability and specific motor functions.

## METHODS

### Study Population

This prospective observational study was conducted at a university MS referral center. We included people with MS (PwMS), according to the 2017 revised criteria (16), who felt able to walk independently for 6 min (6 MW), including the use of unilateral walking aids, and healthy subjects (HC) of comparable age, gender ratio, and height (**Table 2**).

Exclusion criteria were relapse within the last 30 days, comorbid neurological diagnosis, or any other condition with potential impact on movement functions.

### Ethics Statement

The study was approved by the local institutional review board (EA1/339/16, amendment 1) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki in its currently applicable version. All the participants provided written informed consent.

### Assessments

Severity of fatigue was assessed with the 20-item Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions questionnaire (FSMC) (13) classified as no fatigue (<43), moderate fatigue (43–62), and most severe fatigue (>62). The sub-scores of the FSMC motor and cognitive domain were reported in the tables, but

**TABLE 1** | Overview of fatigue taxonomy as used in this manuscript according to Kluger et al. (9), Wolff et al. (10), and Enoka and Duchateau (11).

Construct	Definition	Assessment
Perception of exertion (state fatigue)	Refers to the perception of fatigue in situations of effort-demanding activities that is physiologically transient and recovers with rest, understood as state fatigue	Here: self-rating (BORG) after 6MW standard exertion task alternatives: VAS ratings of state fatigue
Perception of (trait) fatigue	Refers to “pathological fatigue” as a frequent, prolonged, or constant disabling sensation of weariness and exhaustion over longer time frames, interfering with usual/desired activities, understood as fatigue trait	Here: self-rating (FSMC) alternatives: other fatigue self-rating scales (MFIS, FSS)
Performance fatigability	Refers to a reduced capacity to maintain activity which can be observed as a decline in performance measures with effort-demanding activities	Here: the delta-measure of balance and gait parameters after 6 MW standard exertion task Alternatives: other fatiguing paradigms (static and dynamic force production, treadmill) (6MW distance itself may reflect fatigability to some extent)

**TABLE 2 |** Demographics, clinical data, and motor measures are described by group.

Metric	PwMS		HC		Group difference	
	Mean (SD)		Mean (SD)		p-value	Test
Group size	19		24			
Age (years)	50.5	(9.5)	47.1	(17.1)	0.5	t-test
Height (cm)	175.6	(8.7)	172.4	(10.0)	0.3	t-test
Weight (kg)	78.4	(15.1)	70.4	(10.7)	0.047	t-test
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5	(5.1)	23.6	(2.6)	0.13	t-test
F:M	08:11		12:12		0.6	Chi-square
FSMC total	63.6	(19.0)				
FSMC cognitive	30.5	(10.3)				
FSMC motor	33.1	(9.4)				
PHQ-9 <sup>a,b</sup>	7.3	(4.0)	2.1	(1.4)	<0.001	Mann-Whitney U test
EDSS	Median 3 (range: 1–6)					
6MW distance (m)	490.1	(134.6)	657.2	(87.4)	<0.001	t-test
VPC closed stance EO pre <sup>c</sup> (°/s)	0.4	(0.2)	0.2	(0.1)	<0.001	t-test
VPC closed stance EC pre <sup>d</sup> (°/s)	0.7	(0.3)	0.3	(0.1)	<0.001	t-test
Hand grip force dominant (kg)	40.2	(15.2)	42.3	(13.5)	0.6	t-test
Hand grip force non-dominant (kg)	33.7	(14.8)	40.8	(13.2)	0.1	Mann-Whitney U test
Borg pre	10.7	(2.9)	7	(1.5)	<0.001	Mann-Whitney U test
Borg post	14.0	(3.4)	10.1	(2.0)	<0.001	t-test
Δborg	3.3	(2.4)	3.1	(2.3)	0.9	t-test

F, female; M, male; EDSS, Expanded Disability Status Scale; VPC, visual perceptive computing; EC, eyes closed; FSMC, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function; 6MW, 6-min walk; Borg, Borg Rating of Perceived Exertion; PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9-item.

<sup>a</sup>Two PwMS were classified as major depressive syndrome according to PHQ-9 results (FSMC total: 47 and 80; Borg post 17 and 18) and for two other depressive syndromes (FSMC total: 73 and 88; Borg post 13 and 17).

<sup>b</sup>Missing data from three healthy subjects.

<sup>c</sup>16 PwMS included; three PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with eyes open.

<sup>d</sup>14 PwMS included; five PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with their eyes closed.

Data are given as mean (SD) unless otherwise stated.

statistical tests only applied to FSMC total, as recommended previously (17).

We screened for clinically relevant depressive syndrome by using a self-reported patient health questionnaire 9 item (PHQ-9), using algorithmic classification into none, other, or major depressive syndrome (18).

Disability in PwMS was rated with the expanded disability status scale (EDSS). We recorded three indicators of motor functions:

- postural sway in static posturography (closed stance with the eyes closed) as a relevant measure of balance function (19) recorded by visual perceptive computing using Microsoft Kinect™ and a custom-written software (version 2.0.1, Motognosis GmbH, Germany) (20),
- 6 MW distance as indicator of walking endurance with known validity against habitual walking performance in MS (21), and
- hand grip strength (dominant and non-dominant hand) as a non-locomotor indicator of general functional status and physical health (22), reported as the mean of three trials for each hand according to the Southampton protocol (23) (Jamar dynamometer; Patterson Medical, USA).

## Motor Fatiguing Paradigm

**Figure 1** depicts the test sequence of our paradigm. After general clinical and motor assessment, 6 MW was used as a moderate-intensity exercise expected to induce performance fatigability.

To verify the level of exertion induced by 6 MW, we documented the participants' ratings of perceived exertion [BORG, score range 6 (low) to 20 (high exertion)] (24) before 6 MW and again directly after 6 MW.

To quantify the fatigability of motor performance, the participants had balance and gait assessments before and immediately after 6 MW. Fatigability was then described as difference to the baseline. Posturography was assessed in closed stance with the eyes open, then followed with the eyes closed for 20 s each as described above. Gait was recorded with Mobility Lab™ (APDM Inc., USA) from 2 × 15-m level walks with U-turn around a cone. The subjects were instructed to walk at their comfortable speed and at their maximum walking speed two times each.

## Data Management and Pre-processing

One single item missing in FSMC was replaced by the mean of the remaining items of that subject. Missing items in

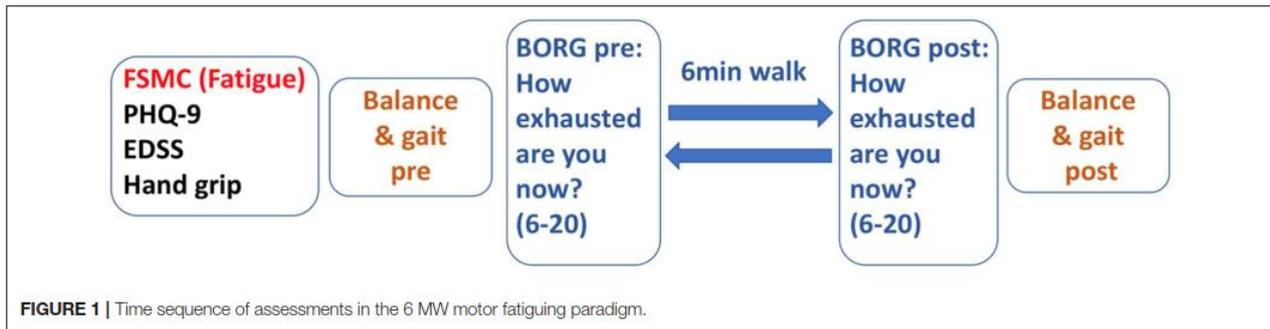


FIGURE 1 | Time sequence of assessments in the 6 MW motor fatiguing paradigm.

TABLE 3 | Overview of balance and gait parameters recorded before and after 6-min walk.

Method	Condition	Parameter	Abbreviation	Unit
Visual perceptive computing	Stance	Sway closed stance eyes open angular speed 3D	EO 3D speed	Degrees/s
		Sway closed stance eyes closed angular speed 3D	EC 3D speed	Degrees/s
		Romberg ratio angular speed 3D	Romberg 3D	–
Mobility lab	Comfortable speed walking/ maximum speed walking	Cadence	Cad	Steps/min
		Stride time	ST	s
		Gait speed	Speed	m/s
		Stride length	SL	m
		Circumduction	Circum	cm
		Arm swing velocity	Arm speed	Degrees/s
		Arm range of motion	Arm ROM	Degrees
		Coronal range of motion	Trunk roll ROM	Degrees
Sagittal range of motion	Trunk pitch ROM	Degrees		

motor parameters were considered per item and are reported with results.

Two patients performed 6 MW using a cane and one of them stopped performing the 6 MW early (4 min 25 s). These data points were included in the analysis but are indicated in the respective figures.

Data for posturography were missing for three PwMS who were unable to stand in closed stance. Two other PwMS were unable to perform closed stance with their eyes closed. Data from gait recordings were not available in one patient, and the arm and trunk parameters were missing in another four PwMS due to recording errors.

Sway during posturography was described as three-dimensional angular velocity of a vector movement of hip level mid-point relative to feet midpoint (20).

Gait parameters were calculated by the manufacturer’s (APDM Inc., USA) algorithm for the plugin “Iwalk” (version 2.0) which provides algorithmic exclusion of the first steps of each walk and algorithmic definition of steps in turn. All trials were inspected for correct excision of turns (25). We additionally excluded the last stride of each trial and used only recordings with a minimum of six gait cycles. The mean of two repetitions was used for analysis. Table 3 gives an overview of all the motor parameters acquired in the fatiguing paradigm.

### Statistical Analysis

The descriptive analyses included a calculation of group means and standard deviations (SD) (median/interquartile range for EDSS). Normality testing was performed for all parameters using the Shapiro–Wilk test and the statistical tests were chosen accordingly (see Table 2). All gait and balance parameters (see Table 3) were normally distributed by test and inspection of plots.

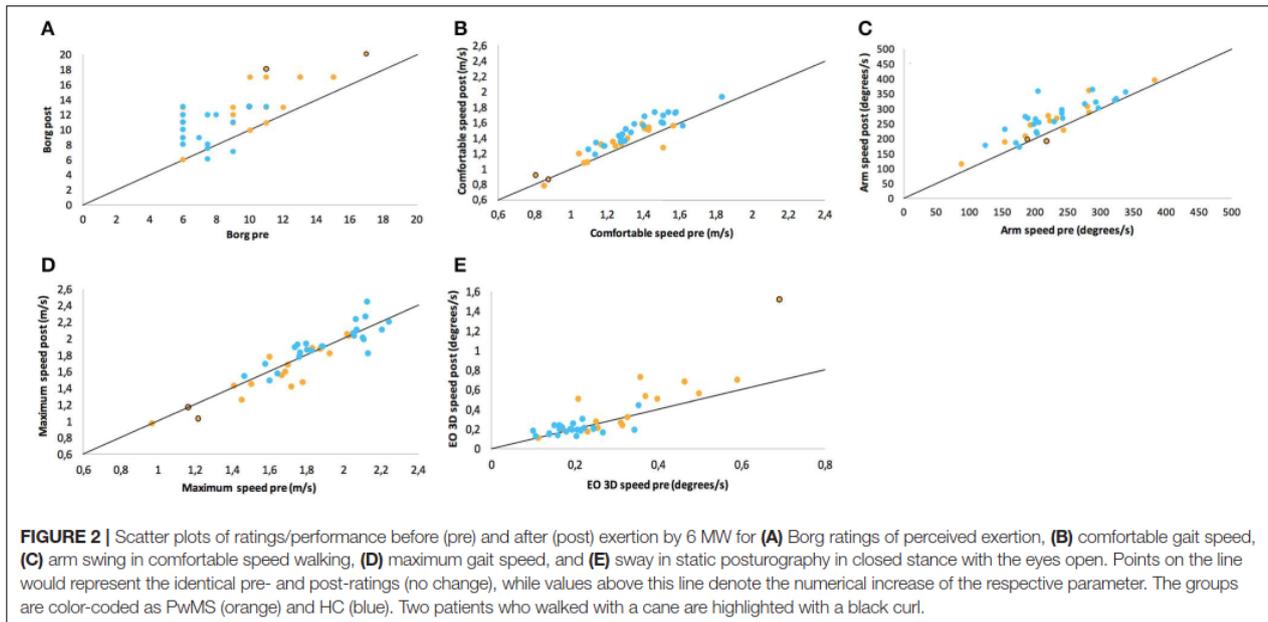
Between-group comparisons for demographic and clinical characteristics used *t*-test, Mann–Whitney *U* test, or chi-square test as indicated (Table 2).

The amount of change induced by 6 MW was described as raw difference (measure-post–measure-pre = delta-measure). A positive delta thus denoted a numerical increase after exertion. Measures pre-post were compared by *t*-test.

We applied ANOVA for repeated measures (type III) for each motor parameter with test repetition after 6 MW (effect of exertion), status of PwMS or HC (effect of group), and interaction (effect of exertion × group) as factors.

For motor parameters with significant exertion or interaction effect, we applied Spearman correlations within the PwMS group between fatigability (delta-measure) and perceptual ratings of state (BORG post) and trait (FSMC) fatigue.

In another step of the analyses, we used correlation analysis to explore the hypothesized triangular relation between (1) perceptions of state/trait fatigue, (2) performance fatigability, and



(3) MS disability and limitations in motor functions (walking function, balance, and hand grip strength).

Significance was set at  $p < 0.05$ , but trends were reported for further analysis. The statistical analyses were performed with R version 3.5.1.

## RESULTS

### Sample Characteristics

FSMC indicated relevant trait fatigue in all but two of the 19 PwMS included, with more than half classified as severe fatigue. Depression screening indicated relevant depressive symptoms in four subjects. PwMS were impaired in balance and walking function, while their hand grip strength did not clearly differ from HC (Table 2).

### Validity of Fatiguing Paradigm

The 6 MW, despite different individual distances walked, induced a perception of exertion in all participants, confirming validity as a motor fatiguing paradigm. We observed a three-point increase in BORG ratings after 6 MW in both groups ( $p < 0.001$  PwMS,  $p < 0.001$  HC; Table 2, Figure 2A), although perceived exertion in PwMS was generally higher than in HC even before 6 MW performance (Table 4).

### Motor Performance After Exertion

The balance and gait parameters recorded before and after 6 MW revealed a complex pattern of changes (Table 4). Worsening of balance, i.e., increase of postural sway (eyes open), was observed in PwMS only, not in HC (Figure 2E).

Concerning gait, a decline of performance in PwMS was only observed at maximum speed walking. Stride length decreased in PwMS only but remained stable in HC (Figure 2D). However,

arm swing and trunk roll movements indicated larger ranges of upper body movement after 6 MW in both groups.

At comfortable speed walking, our observations clearly contrasted the expected decline of motor performance with exertion. The observed changes instead indicated a more dynamic walking pattern after 6 MW in both groups, although less pronounced in PwMS. Specifically, 6 MW induced an increase of comfortable gait speed and related parameters (cadence, stride time, and stride length) as well as increased arm and trunk motion. ANOVA revealed an interaction of the effect of exertion and group for several parameters (Table 5). Furthermore, an inspection of the respective plots suggested that the amount of change induced by 6 MW was dependent on the baseline value (Figures 2B–E). For example, Figure 2C indicates that lower arm swing velocity at baseline—occurring in PwMS with higher disability grades as well as in two elderly HC—coincides with less increase after 6 MW.

### Relation of Performance Fatigability to Trait Fatigue and State Fatigue in Multiple Sclerosis

Next, we analyzed whether performance fatigability, i.e., delta induced by 6 MW, was associated with perception of state fatigue (BORG) or trait fatigue (FSMC) in MS (Table 6). Concerning state fatigue, those with higher ratings of perceived exertion after 6 MW featured less increase in speed, stride length, and arm movements at comfortable speed walking.

Those with higher trait fatigue featured less increase of arm movements at comfortable speed walking, while no significant correlation was seen for the delta of any other balance or gait parameter. Furthermore, the subjects' ratings of state fatigue (BORG after 6 MW) were only weakly related to their ratings of trait fatigue (FSMC) ( $r = 0.396$ ,  $p = 0.09$ ).

**TABLE 4 |** Differences within-group for people with multiple sclerosis (PwMS) and healthy subjects (HC) between balance and gait parameters taken before (pre) and after (post) exertion by 6-min walk.

Test condition	Parameter	MS			HC		
		Pre mean (SD)	Post mean (SD)	Delta mean (SD)	Pre mean (SD)	Post mean (SD)	Delta mean (SD)
BORG	Perceived exertion	10.500 (2.94)	13.889 (3.50)	3.389 (2.43)	7.000 (1.46)	10.146 (2.00)	3.146 (2.28)
Stance	EO 3D speed <sup>a</sup>	0.350 (0.15)	0.470 (0.34)	0.120 (0.23)	0.198 (0.06)	0.201 (0.07)	0.003 (0.06)
	EC 3D speed <sup>b</sup>	0.655 (0.33)	0.725 (0.42)	0.031 (0.28)	0.292 (0.11)	0.312 (0.11)	0.020 (0.09)
	Romberg 3D <sup>b</sup>	1.970 (0.59)	1.812 (0.74)	-0.154 (0.91)	1.508 (0.45)	1.595 (0.48)	0.087 (0.53)
Comfortable speed walking	Cad	110.412 (11.39)	112.335 (12.91)	1.924 (4.19)	117.912 (7.18)	122.766 (7.90)	4.854 (3.29)
	ST	1.099 (0.12)	1.084 (0.15)	-0.015 (0.05)	1.022 (0.06)	0.982 (0.06)	-0.040 (0.03)
	Speed	1.231 (0.23)	1.278 (0.25)	0.046 (0.10)	1.381 (0.18)	1.511 (0.19)	0.130 (0.07)
	SL	1.330 (0.17)	1.355 (0.17)	0.025 (0.06)	1.403 (0.16)	1.474 (0.15)	0.071 (0.05)
	Arm speed <sup>c</sup>	226.657 (69.25)	252.867 (73.32)	26.210 (27.65)	229.928 (57.53)	271.215 (55.60)	41.287 (35.34)
	Arm ROM <sup>c</sup>	53.418 (20.77)	60.486 (22.70)	7.068 (7.10)	58.404 (17.02)	66.631 (15.28)	8.227 (8.15)
	Trunk roll ROM <sup>c</sup>	7.446 (3.18)	8.794 (3.02)	1.348 (0.81)	6.039 (2.25)	7.626 (2.67)	1.587 (1.26)
	Trunk pitch ROM <sup>c</sup>	6.019 (2.52)	6.429 (2.47)	0.410 (0.92)	4.742 (0.97)	5.065 (1.06)	0.323 (0.76)
Maximum speed walking	Cad	127.138 (12.40)	125.418 (14.33)	-1.721 (5.41)	141.032 (8.58)	141.835 (8.50)	0.803 (5.76)
	ST	0.954 (0.10)	0.970 (0.12)	0.016 (0.04)	0.854 (0.05)	0.850 (0.05)	-0.005 (0.04)
	Speed	1.630 (0.29)	1.568 (0.32)	-0.062 (0.13)	1.911 (0.22)	1.928 (0.23)	0.016 (0.13)
	SL	1.529 (0.19)	1.487 (0.19)	-0.042 (0.07)	1.628 (0.18)	1.630 (0.18)	0.003 (0.05)
	Arm speed <sup>c</sup>	295.209 (65.62)	309.927 (73.46)	14.718 (31.54)	345.554 (81.65)	373.136 (97.58)	27.582 (50.66)
	Arm ROM <sup>c</sup>	66.994 (20.90)	67.579 (21.72)	0.585 (6.61)	78.209 (19.65)	83.133 (21.11)	4.925 (8.00)
	Trunk roll ROM <sup>c</sup>	8.412 (3.45)	9.224 (2.90)	0.812 (1.26)	7.388 (2.78)	8.509 (2.95)	1.120 (1.23)
	Trunk pitch ROM <sup>c</sup>	7.187 (2.86)	6.921 (2.78)	-0.266 (0.93)	6.076 (1.51)	6.595 (2.29)	0.519 (1.62)

SD, standard deviation.

For all mobility lab parameters, one PwMS was excluded because of missing data.

<sup>a</sup> 16 PwMS included; three PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with eyes open.

<sup>b</sup> 14 PwMS included; five PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with their eyes closed.

<sup>c</sup> 14 PwMS included; five PwMS were excluded because of missing data due to technical problems.

The disability and impairment scores were of similar size for these smaller sample sizes.

## Relation of Performance Fatigability, State Fatigue, and Trait Fatigue to Disability or Limitations of Motor Functions in Multiple Sclerosis

Performance fatigability—specifically delta of arm range of motion at comfortable speed walking—and state fatigue after 6

MW, were very similarly related to EDSS ( $r = -0.73$  and  $0.77$ ), walking endurance ( $r = 0.77$  and  $-0.71$ ), and balance function ( $r = -0.72$  and  $0.59$ ). In addition, delta of arm movement was related to grip strength in the non-dominant hand and delta of postural sway (eyes open) after 6 MW was related to baseline balance function ( $r = 0.61$ ).

**TABLE 5 |** Results of ANOVA with each gait and balance parameter as dependent variable and effect of exertion, group, and interaction as factors.

Test condition	Parameter	Effect of exertion		Group		Interaction	
		<i>p</i>	Partial $\eta^2$	<i>p</i>	Partial $\eta^2$	<i>p</i>	Partial $\eta^2$
Stance	<b>EO 3D speed<sup>a</sup></b>	0.016	0.143	<0.001	0.311	0.022	0.130
	EC 3D speed <sup>b</sup>	0.426	0.018	<0.001	0.410	0.858	0.001
	Romberg 3D <sup>b</sup>	0.775	0.002	0.025	0.132	0.303	0.029
	<b>Cad</b>	<0.001	0.463	0.005	0.183	0.015	0.139
Comfortable speed walking	<b>ST</b>	<0.001	0.358	0.005	0.178	0.038	0.103
	<b>Speed</b>	<0.001	0.521	0.005	0.181	0.003	0.196
	<b>SL</b>	<0.001	0.465	0.062	0.085	0.007	0.166
	<b>Arm speed<sup>c</sup></b>	<0.001	0.510	0.596	0.008	0.180	0.049
	<b>Arm ROM<sup>c</sup></b>	<0.001	0.486	0.363	0.023	0.661	0.005
	<b>Trunk roll ROM<sup>c</sup></b>	<0.001	0.629	0.158	0.055	0.529	0.011
	<b>Trunk pitch ROM<sup>c</sup></b>	0.012	0.163	0.023	0.135	0.755	0.003
	<b>Cad</b>	0.603	0.007	<0.001	0.348	0.157	0.049
Maximum speed walking	ST	0.338	0.023	<0.001	0.337	0.090	0.070
	Speed	0.262	0.031	<0.001	0.286	0.059	0.086
	<b>SL</b>	0.041	0.100	0.040	0.101	0.022	0.125
	<b>Arm speed<sup>c</sup></b>	0.008	0.180	0.042	0.110	0.398	0.020
	<b>Arm ROM<sup>c</sup></b>	0.036	0.116	0.059	0.096	0.095	0.075
	<b>Trunk roll ROM<sup>c</sup></b>	0.000	0.373	0.382	0.021	0.466	0.015
	<b>Trunk pitch ROM<sup>c</sup></b>	0.596	0.008	0.335	0.026	0.106	0.071

For all mobility lab parameters, one PwMS was excluded because of missing data

<sup>a</sup>16 PwMS included; three PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with eyes open.

<sup>b</sup>14 PwMS included; five PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with their eyes closed.

<sup>c</sup>14 PwMS included; five PwMS were excluded because of missing data due to technical problems.

*P* < 0.05 were deemed significant.

Parameters indicated in bold were selected for correlation analysis based on ANOVA results.

In contrast, the FSMC ratings, i.e., levels of trait fatigue, were rather unrelated to EDSS ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.13$ ) or walking endurance ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.1$ ) but showed correlations to balance function ( $r = 0.68$ ) and hand grip strength ( $r = -0.57$  for non-dominant hand) (Table 6). An inspection of the respective data plots (Figures 3A–C) revealed that the subjects with motor functions outside the normal range consistently featured relevant trait fatigue but not *vice versa*.

## DISCUSSION

We here report on changes of balance and gait functions after fatiguing exercise and their relation to perceptions of fatigue as well as disability and motor function in MS. In extension to many other studies, we aimed to separate fatigue as a trait variable conceived as the underlying construct of commonly used fatigue rating scales and as a state variable conceived as the actual perception of exertion induced by our 6 MW fatiguing paradigm. Our sample of PwMS featured high trait fatigue according to FSMC and low to moderate disability according to EDSS as reflected in limited walking endurance and balance function when contrasted to HC.

First, we were able to confirm that 6 MW is a fatiguing paradigm as perceptions of exertion increased after 6 MW. That the amount of change was similar in both groups despite different distances walked can be interpreted as an interaction of perceptions of (state) fatigue and fatigability, which leads to corresponding adjustments of performance (11).

Despite this, the changes observed for gait parameters when assessed before and immediately after 6 MW cannot be straightforwardly interpreted as expression of fatigability. The changes instead indicate a more dynamic gait pattern at comfortable speed walking after 6 MW in both groups with increased speed and larger arm swing and trunk movements. This observation was unexpected and, to our knowledge, this has not been described previously. This effect may combine a carry-over effect [which has been reported in other contexts (26)] from prior walking in fast pace for 6 min on the one hand and, on the other, an artifact of instructed short distance recording which may not reflect the walking speed an individual would usually assume for longer distances. In fact, 6 MW was shown to have higher validity against daily walking functions in MS compared to short-term recordings (27). The correlations of observed changes in comfortable speed walking with the level of state fatigue after 6 MW and 6 MW distance itself indicate that a

**TABLE 6 |** Spearman correlations within PwMS group between changes in balance and gait parameters after 6 MW (delta parameter) to perception of fatigue (trait), perception of exertion, disability, and motor functions reported as rho ( $\rho$ ).

		Parameter	Perception of fatigue			Perceived exertion	Disability	Motor function			
			FSMC total	FSMC motor	FSMC cognitive	Borg post	EDSS	Gait	Balance	Hand grip strength	
										Non-dominant	Dominant
Perception of fatigue	FSMC total	1	0.95 (<0.001)	0.95 (<0.001)	0.4 (0.090)	ns	ns	0.68 (0.010)	-0.57 (0.010)	-0.5 (0.029)	
	FSMC motor		1	0.84 (<0.001)	0.42 (0.070)	0.4 (0.089)	-0.42 (0.071)	0.71 (0.004)	-0.51 (0.027)	-0.48 (0.040)	
	FSMC cognitive			1	ns	ns	ns	0.6 (0.026)	-0.54 (0.017)	-0.47 (0.045)	
Perceived exertion	Borg post				1	0.77 (<0.001)	-0.71 (0.001)	0.59 (0.03)	ns	ns	
Disability	EDSS					1	-0.88 (<0.001)	0.67 (0.009)	ns	ns	
Motor function	Gait	6-MW distance					1	-0.76 (<0.001)	0.4 (0.089)	ns	
	Balance	Stance eyes closed pre						1	ns	ns	
Hand grip strength	Non-dominant								1	0.65 (0.003)	
	Dominant									1	
											<0.001
Stance	$\Delta$ EEO 3D speed <sup>b</sup>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0.61 (0.024)	ns	ns	
Comfortable speed walking	$\Delta$ Cad	ns	ns	ns	-0.46 (0.060)	ns	ns	ns	ns	ns	
	$\Delta$ ST	ns	ns	ns	0.44 (0.070)	ns	ns	ns	ns	ns	
	$\Delta$ Speed	ns	ns	ns	-0.51 (0.030)	-0.48 (0.044)	0.43 (0.077)	ns	ns	ns	
	$\Delta$ SL	ns	ns	ns	-0.49 (0.040)	-0.45 (0.060)	ns	ns	ns	ns	
	$\Delta$ Arm speed <sup>c</sup>	-0.7 (0.007)	-0.47 (0.087)	-0.76 (0.002)	-0.55 (0.040)	-0.64 (0.013)	0.61 (0.022)	ns	0.62 (0.020)	ns	
	$\Delta$ Arm ROM <sup>c</sup>	-0.83 (<0.001)	-0.72 (0.004)	-0.78 (0.001)	-0.62 (0.020)	-0.73 (0.003)	0.77 (0.002)	-0.72 (0.019)	0.56 (0.040)	ns	
	$\Delta$ Trunk roll ROM <sup>c</sup>	-0.52 (0.062)	ns	-0.53 (0.050)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
	$\Delta$ Trunk pitch ROM <sup>c</sup>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
Maximum speed walking	$\Delta$ SL	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
	$\Delta$ Arm speed <sup>c</sup>	ns	0.51 (0.062)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
	$\Delta$ Arm ROM <sup>c</sup>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	-0.56 (0.090)	ns	ns	
	$\Delta$ Trunk roll ROM <sup>c</sup>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

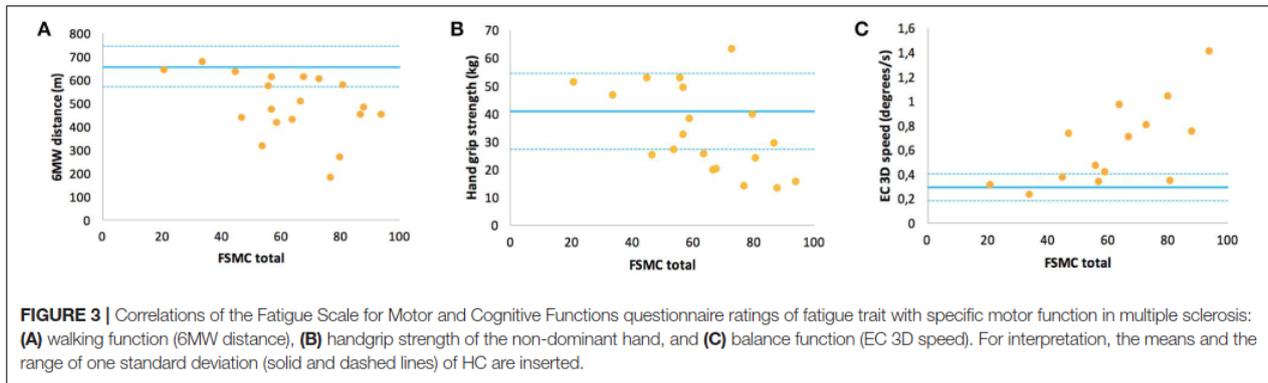
<sup>a</sup>14 PwMS included; five PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with their eyes closed.

For all mobility lab parameters, one PwMS was excluded because of missing data.

<sup>b</sup>16 PwMS included; three PwMS were excluded because they were unable to stand on spot in closed stance with eyes open.

<sup>c</sup>14 PwMS included; five PwMS were excluded because of missing data due to technical problems.

For clarity, we only depict correlations with  $p < 0.1$ .



“lower amount of increase” in gait parameters can be understood as expression of fatigability with delta of arm swing as the most relevant marker in this respect. Arm swing behavior is generally understudied (28) and we are not aware of its description in MS, which makes this marker difficult to interpret. As arm swing may influence recovery after tripping and improve gait efficiency and stability (28), further exploration of the arm swing behavior and the determinants in MS is highly relevant. Interestingly, in this study, arm swing also increased with exertion at maximum speed walking despite a decrease in stride length and gait speed observed in PwMS. The latter effect was not strong enough to consider it as a promising marker of performance fatigability in MS but is consistent with a decrease in walking speed reported from continuous or minute-by-minute 6 MW recordings (29, 30). As a limitation of our study, such recordings were not applied and thus respective deceleration indices could not be calculated for direct comparison. Taken together, the standardized short assessment battery of gait function applied in an appropriate fatiguing paradigm did not yield clinically applicable markers of fatigability.

The decline in balance function with exertion confirms previous reports (31). Future studies need to explore the relevance of this finding for fall risk and walking capabilities in MS. Worsening of balance with exertion has also been seen in elderly HC with prompt recovery after minutes (32) and has also been proposed for screening of workplace fatigue (33). The high susceptibility of balance function to effects of exertion surely warrants consideration in assessment protocols for balance testing. However, a more direct link of perceived fatigue to vestibular functions has been the topic of recent investigations (34), while the associations of balance function and psychological factors are largely unexplored. Of note is that the posturography system used in our study as a low-cost tool may be of potential utility for such research.

Performance fatigability, i.e., parameters’ delta with exertion, was similarly correlated to BORG ratings after 6 MW and 6 MW distance, which both also had similar and robust correlations with disability and limitations of gait and balance function in MS. This is in line with previous evidence (30). It suggests that patient ratings of state fatigue after standard exercise as well as actual performance in the endurance task may both serve as good proxies for fatigability in MS. It further implies that (motor)

fatigability in MS can be considered as a phenomenon closely related to the motor symptoms of the disease. The applicability of this finding in the cognitive domain or in other disease conditions needs further investigation.

As a general limitation, FSMC was not performed in HC and gender ratio between groups was not perfectly balanced. This may contribute to the underestimation of between-group difference due to a higher prevalence of fatigue in females at the population level. For FSMC correlations in PwMS, the sample size was small and included only two subjects without relevant fatigue (who were mainly unimpaired in all motor function tests). Nevertheless, in line with our results, the divergence of trait fatigue and disability in MS has been reported in larger cohorts with almost identical coefficients (12, 35) as well as the divergence of trait fatigue and fatigability (36). The occurrence of strong trait fatigue in the absence of other neurological symptoms or structural CNS change in chronic fatigue syndrome may be taken as another piece of evidence (37). Similar to our results, they (37) also found a relation of hand grip strength to the levels of trait fatigue, including a sample of PwMS. This further supports divergence between trait fatigue and MS-related disability as handgrip strength was unrelated to EDSS/6 MW and did not clearly differ from HC in our study. There is ample evidence for handgrip strength as an indicator of general health status with relations to morbidity and mortality (22), and it is one of the five criteria to define frailty in the elderly (in combination with comfortable walking speed, weight loss, physical activity, and perceptions of exhaustion) (38). Future studies on hand grip strength in MS should aim to further explore and consider possible confounders (e.g., gender, age, and body weight) to gain more robust findings.

With this in mind, what is measured by fatigue rating scales as a disabling symptom in MS may be conceived as only indirectly or in a large part even non-related to MS disability as assessed by EDSS. In fact, previous studies determined depressive symptoms as the only independent predictor of FSS ratings (12). Four depressive cases on our study scored high on FSMC and Borg post, but their motor performance in the 6 MW paradigm seemed not distinct and *post hoc* analysis excluding these cases did not change the essence of the results. Other possible determinants such as general health, comorbidity (and subsequent medications), physical fitness, and

pain remain largely unexplored to date. Further exploration of medication effects was not feasible in our study due to the small sample size and the various drugs applied (see **Table 1** of the **Supplementary Material**). Mechanistic studies suggested self-control (10) or internal effort–reward trade-offs (39) as other possibly relevant psychological factors in MS fatigue. While a relation of trait fatigue to balance function has been reported previously (40), we were also able to link fatigability/state fatigue to balance function. Such interaction may be interpreted as worse balance being the expression of MS disability (with impact on fatigability) and also being influenced by other factors that at the same time impact on the levels of trait fatigue. In this respect, the impact of psychological determinants, e.g., attentional control, affective state, or general health, on balance function deserves further exploration. In sum, the correlation results are in line with the recently proposed distinction between the effort-dependent and the effort-independent components of MS fatigue (8) that may prove more useful as a concept than the performance–perception duality proposed by Kluger et al. (9).

Our study adds important aspects to inform future studies on MS fatigue. State levels of fatigue (e.g., Borg ratings) after standard exercise or 6 MW distance may serve as indicators of fatigability/effort-dependent component of MS fatigue that can be considered close to MS disability but distinct from patient ratings of (trait) fatigue. Handgrip strength and balance warrant further exploration, including the determination of appropriate testing and normalization procedures, as possibly useful indicators of trait fatigue. Easy means of assessment and ample normative data for both measures support their clinical applicability. Arm swing during gait may be an additional feature of interest with possible cross-correlations to other yet undetermined factors.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The dataset for this article is stored at Charité—Universitätsmedizin as patient consent did not include the publication of individual data.

## REFERENCES

- Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* (2017) 13:662–75. doi: 10.1038/nrneuro.2017.117
- von Bismarck O, Dankowski T, Ambrosius B, Hessler N, Antony G, Ziegler A, et al. Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2018) 5:e446. doi: 10.1212/NXI.0000000000000446
- Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J.* (2016) 7:25. doi: 10.1186/s13167-016-0073-3
- Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler.* (2015) 21:925–34. doi: 10.1177/1352458514555784
- Jaeger S, Paul F, Scheel M, Brandt A, Heine J, Pach D, et al. Multiple sclerosis-related fatigue: altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Mult Scler.* (2019) 25:554–64. doi: 10.1177/1352458518758911
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* (1988) 45:435–7.
- Guidelines MSC. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis.* Washington, DC: Paralyzed Veterans of America (1998).
- Spiteri S, Hassa T, Claros-Salinas D, Dettmers C, Schoenfeld MA. Neural correlates of effort-dependent and effort-independent cognitive fatigue components in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2019) 25:256–66. doi: 10.1177/1352458517743090
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* (2013) 80:409–16. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be
- Wolff W, Schuler J, Hofstetter J, Baumann L, Wolf L, Dettmers C. Trait self-control outperforms trait fatigue in predicting MS patients' cortical and perceptual responses to an exhaustive task. *Neural Plast.* (2019) 2019:8527203. doi: 10.1155/2019/8527203
- Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc.* (2016) 48:2228–38. doi: 10.1249/MSS.0000000000000929

## ETHICS STATEMENT

Ethical approval was obtained by the Ethics Committee of Charité—University Hospitals Berlin. The study was conducted in accordance to the Declaration of Helsinki in its currently applicable version and to the applicable German laws. Written informed consent was approved by all participants.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

AB, DD, FP, JB-S, LR, MW, and TS-H contributed to the conception and design of the study. DD, DK, JB-S, LR, PA, and TS-H contributed to the acquisition and preprocessing of data. DD and TS-H performed the statistical analysis and drafted the first version of the manuscript. All authors reviewed the manuscript for intellectual content.

## FUNDING

This project received funding from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (KFO Tiefe Hirnstimulation and Excellence Cluster NeuroCure). We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin.

## ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to all the participants of this study. We acknowledge the technical back-up for motor assessment by Karen Otte and Sebastian Mansow-Model.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00208/full#supplementary-material>

12. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler.* (2002) 8:523–6. doi: 10.1191/1352458502ms8390a
13. Penner IK, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler.* (2009) 15:1509–17. doi: 10.1177/1352458509348519
14. Severijns D, Zijdewind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The assessment of motor fatigability in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair.* (2017) 31:413–31. doi: 10.1177/1545968317690831
15. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Brandt AU, Pfueller C, Dorr J, et al. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2018) 5:e423. doi: 10.1212/NXI.0000000000000423
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* (2018) 17:162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
17. Biberacher V, Schmidt P, Selzer RC, Pernpeinter V, Kowarik MC, Knier B, et al. Fatigue in multiple sclerosis: associations with clinical, MRI and CSF parameters. *Mult Scler.* (2018) 24:1115–25. doi: 10.1177/1352458517712078
18. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* (2001) 16:606–13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
19. Fritz NE, Newsome SD, Eloyan A, Marasigan RE, Calabresi PA, Zackowski KM. Longitudinal relationships among posturography and gait measures in multiple sclerosis. *Neurology.* (2015) 84:2048–56. doi: 10.1212/WNL.0000000000001580
20. Behrens JR, Mertens S, Kruger T, Grobely A, Otte K, Mansow-Model S, et al. Validity of visual perceptible computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2016) 22:1596–606. doi: 10.1177/1352458515625807
21. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler.* (2008) 14:383–90. doi: 10.1177/1352458507082607
22. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum AJr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* (2015) 386:266–73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62000-6
23. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* (2011) 40:423–9. doi: 10.1093/ageing/afr051
24. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* (1982) 14:377–81.
25. Kroneberg D, Elshehabi M, Meyer AC, Otte K, Doss S, Paul F, et al. Less is more - estimation of the number of strides required to assess gait variability in spatially confined settings. *Front Aging Neurosci.* (2018) 10:435. doi: 10.3389/fnagi.2018.00435
26. Schmitz-Hubsch T, Brandt AU, Pfueller C, Zange L, Seidel A, Kuhn AA, et al. Accuracy and repeatability of two methods of gait analysis - GaitRite und Mobility Lab - in subjects with cerebellar ataxia. *Gait Posture.* (2016) 48:194–201. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.05.014
27. Stellmann JP, Neuhaus A, Gotze N, Briken S, Lederer C, Schimpl M, et al. Ecological validity of walking capacity tests in multiple sclerosis. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0123822. doi: 10.1371/journal.pone.0123822
28. Meyns P, Bruijn SM, Duysens J. The how and why of arm swing during human walking. *Gait Posture.* (2013) 38:555–62. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.02.006
29. Socie MJ, Mot RW, Sosnoff JJ. Examination of spatiotemporal gait parameters during the 6-min walk in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res.* (2014) 37:311–6. doi: 10.1097/MRR.0000000000000074
30. Leone C, Severijns D, Dolezalova V, Baert I, Dalgas U, Romberg A, et al. Prevalence of walking-related motor fatigue in persons with multiple sclerosis: decline in walking distance induced by the 6-minute walk test. *Neurorehabil Neural Repair.* (2016) 30:373–83. doi: 10.1177/1545968315597070
31. McLoughlin JV, Barr CJ, Crotty M, Sturnieks DL, Lord SR. Six minutes of walking leads to reduced lower limb strength and increased postural sway in people with Multiple Sclerosis. *NeuroRehabilitation.* (2014) 35:503–8. doi: 10.3233/NRE-141143
32. Helbostad JL, Sturnieks DL, Menant J, Delbaere K, Lord SR, Pijnappels M. Consequences of lower extremity and trunk muscle fatigue on balance and functional tasks in older people: a systematic literature review. *BMC Geriatr.* (2010) 10:56. doi: 10.1186/1471-2318-10-56
33. Volker I, Kirchner C, Bock OL. Relation between Multiple Markers of Work-Related Fatigue. *Saf Health Work.* (2016) 7:124–9. doi: 10.1016/j.shaw.2015.11.003
34. Hebert JR, Corboy JR, Vollmer T, Forster JE, Schenkman M. Efficacy of balance and eye-movement exercises for persons with multiple sclerosis (BEEMS). *Neurology.* (2018) 90:797–807. doi: 10.1212/WNL.0000000000005013
35. Motl RW, Balantrapu S, Pilutti L, Dlugonski D, Suh Y, Sandroff BM, et al. Symptomatic correlates of six-minute walk performance in persons with multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med.* (2013) 49:59–66.
36. Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB. Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Psych Res.* (2017) 100:1–7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.017
37. Nacul LC, Mudie K, Kingdon CC, Clark TG, Lacerda EM. Hand grip strength as a clinical biomarker for ME/CFS and disease severity. *Front Neurol.* (2018) 9:992. doi: 10.3389/fneur.2018.00992
38. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LM, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing Res Rev.* (2015) 21:78–94. doi: 10.1016/j.arr.2015.04.001
39. Dobryakova E, Hulst HE, Spirou A, Chiaravalloti ND, Genova HM, Wylie GR, et al. Fronto-striatal network activation leads to less fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2018) 24:1174–82. doi: 10.1177/1352458517717087
40. Hebert JR, Corboy JR. The association between multiple sclerosis-related fatigue and balance as a function of central sensory integration. *Gait Posture.* (2013) 38:37–42. doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.10.015

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Drebinger, Rasche, Kroneberg, Althoff, Bellmann-Strobl, Weygandt, Paul, Brandt and Schmitz-Hubsch. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Vollständige Publikationsliste:

### Originalarbeiten (peer-reviewed):

Drebinger D, Rasche L, Kroneberg D, Althoff P, Bellmann-Strobl J, Weygandt M, Paul F, Brandt AU and Schmitz-Hübsch T (2020) Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis—a Prospective Study. *Front. Neurol.* 11:208. doi: 10.3389/fneur.2020.00208

### Kongressbeiträge:

D. Drebinger, L. Rasche , P. Althoff, A. Chorschew, J. Bellmann-Strobl, Paul F, A.U. Brandt, T. Schmitz-Hübsch: „Can motor fatigue be measured? - On the relation of fatigue trait, perceived exertion, and gait analysis measures after 6minute walking“, Vortrag auf dem 34. ECTRIMS Kongress, Oktober 2018, Berlin, Deutschland

## Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch für die Überlassung dieses Forschungsthemas, die herausragende Betreuung und das stete Vertrauen.

Außerdem danke ich meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. Friedemann Paul für konstruktive Anregungen.

Ferner danke ich allen Mitarbeitern am NeuroCure Clinical Research Center der Charité für ihre Unterstützung, welche die Durchführung der VALKINECT-Studie ermöglicht haben. Vielen Dank allen weiteren Menschen, welche mich in meinem Vorhaben unentwegt unterstützt und beraten haben.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir im Verlauf der Promotion stets den Rücken gestärkt haben. Insbesondere gilt mein Dank meinem Vater für die hilfreichen Ratschläge und den fortwährenden Zuspruch.