

Aus der Klinik für Medizinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Beurteilung der physischen Fatigue bei ME/CFS mithilfe von  
wiederholter Handgriffkraftmessung**

**Assessment of physical fatigue in ME/CFS using repeated handgrip  
strength measurement**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Bianka Jäkel  
aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2023

---

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
1 Einleitung .....	3
1.1 Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) .....	3
1.1.1 Klinik .....	3
1.1.2 Epidemiologie .....	3
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie .....	4
1.1.4 Diagnostische Kriterien .....	4
1.1.5 Therapie und Prognose .....	6
1.2 Tumorfatigue (CRF) .....	6
1.3 Messung von physischer Fatigue .....	7
1.4 Long Covid .....	8
1.5 Erarbeitung der Fragestellung und Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet ..	8
2 Methodik .....	9
2.1 Kollektiverstellung .....	9
2.2 Handkraftmessung .....	9
2.3 Erarbeitung von Parametern der Kraft, Ermüdbarkeit und Erholung .....	10
2.4 Quadrizeps-Kraftmessung .....	10
2.5 Symptomevaluation durch Fragebögen .....	11
2.6 Laborparameter .....	13
2.7 Statistische Auswertung .....	13
3. Ergebnisse .....	14
3.1 Studienpopulation .....	14
3.2 Handkraftmessung .....	14
3.3 Korrelationsanalyse .....	15

---

3.3	Sensitivität und Spezifität der Handkraftmessung .....	16
4.	Diskussion .....	17
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	17
4.2	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand .....	17
4.3	Interpretation der Ergebnisse .....	18
4.4	Stärken und Schwächen der Studie .....	20
4.5	Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung.....	21
5.	Schlussfolgerungen .....	22
	Literaturverzeichnis.....	23
	Eidesstattliche Versicherung.....	28
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation .....	29
	Auszug aus der Journal Summary List .....	30
	Druckexemplar der Publikation .....	32
	Lebenslauf .....	44
	Komplette Publikationsliste .....	45
	Danksagung.....	46

**Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation ..... 14**

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CCC	Canadian Consensus Criteria
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFS	Chronisches Fatigue Syndrom
CK	Creatinkinase
CMV	Cytomegalievirus
COMPASS	Composite Autonomic Symptom Score
Covid	Coronavirus disease
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing
CRF	Cancer Related Fatigue
EBV	Ebstein-Barr Virus
EUROMENE	European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome
Fmax	Maximalkraft
Fmean	Mittlere Kraft
HC	Healthy Controls
HGS	Hand Grip Strength
HHV	Humanes Herpesvirus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IOM	Institute of Medicine
Kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
ME	Myalgische Enzephalitis
PEM	Post-Exertional Malaise
POTS	Posturales Tachykardie-Syndrom
ROC	Receiver-Operator-Characteristics
SD	Standard deviation
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
UV	Ultraviolet

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) ist eine komplexe chronische Erkrankung, die zu schweren Einschränkungen im Alltag führen kann und deren Ätiologie und Pathologie noch nicht vollständig verstanden sind. Im Vordergrund stehen Fatigue, unverhältnismäßige Erschöpfbarkeit und eine Verschlechterung der Symptome nach Belastung, auch bekannt als Post-Exertional-Malaise (PEM). Bis heute ist keine objektive Methode zur Beurteilung von physischer Fatigue etabliert und die Diagnosestellung beruht vor allem auf der klinischen Einschätzung und Fragebögen. Ziel dieser Studie ist es, die wiederholte Messung der Handgriffkraft als diagnostischen Marker von physischer Fatigue bei ME/CFS zu beurteilen und mit klinischen Parametern zu korrelieren.

### Methoden

In der vorliegenden prospektiven klinischen Studie wurde die Handgriffkraft von 105 Patient\*innen mit ME/CFS, 18 Patientinnen mit Tumorfatigue (CRF) und 66 Gesunden Kontrollen (HC) mit einem elektrischen Dynamometer in 2 Messzyklen im Abstand von 1 Stunde mit je 10 Messungen erhoben. Weiterhin wurden die Laborparameter Creatinkinase (CK) und Laktatdehydrogenase (LDH) sowie in der Klinik etablierte Fragebögen ausgewertet und mit der Handgriffkraft verglichen.

### Ergebnisse

In der ME/CFS-Kohorte zeigte sich eine niedrigere  $F_{max}$  und  $F_{mean}$  in beiden Messzyklen im Vergleich zu Gesunden ( $p < 0,0001$ ) sowie eine stärkere Kraftabnahme während der wiederholten Messungen, die wir als Fatigue Ratio bezeichnen, ( $p \leq 0,0012$ ) und eine niedrigere Recovery Ratio ( $F_{mean2}/F_{mean1}$ ;  $p \leq 0,0020$ ). Niedrige Kraftparameter korrelierten mit höheren Werten im Bell Score (Schwere der Erkrankung), PEM-Score und mit mehr Muskelschmerzen sowie höheren CK- und LDH-Werten. CRF-Patientinnen zeigten ebenfalls eine niedrigere Handgriffkraft.

### Zusammenfassung

Die wiederholte Handgriffkraftmessung ist ein einfacher und sensitiver, jedoch kein spezifischer diagnostischer Marker von physischer Fatigue und Krankheitsschwere bei ME/CFS. [1]

## **Abstract**

### **Background**

Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is a complex chronic disease that can lead to severe limitations in daily life and whose etiology and pathology are still not fully understood. It is characterized by fatigue, disproportionate fatigability and worsening of symptoms after exertion, also known as post-exertional malaise (PEM). To date, no objective method for assessing physical fatigue has been established and diagnosis is based primarily on clinical assessment and questionnaires. The aim of this study is to evaluate the repeated measurement of handgrip strength as a diagnostic marker of physical fatigue in ME/CFS and to correlate it with clinical parameters.

### **Methods**

In the present prospective clinical study, the handgrip strength of 105 patients with ME/CFS, 18 patients with tumor fatigue (CRF), and 66 healthy controls (HC) was assessed with an electric dynamometer in 2 sessions at an interval of 1 hour, each with 10 measurements. Furthermore, the laboratory parameters creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) as well as questionnaires established in the clinic were evaluated and compared with handgrip strength.

### **Results**

ME/CFS patients showed lower  $F_{max}$  and  $F_{mean}$  in both sessions compared to healthy subjects ( $p < 0.0001$ ), as well as a greater decrease in strength during repeated measures, which we refer to as the fatigue ratio, ( $p \leq 0.0012$ ) and a lower recovery ratio ( $F_{mean2}/F_{mean1}$ ;  $p \leq 0.0020$ ). Low strength parameters correlated with higher Bell Scores (severity of illness), higher PEM scores, more muscle pain and higher CK and LDH levels.

### **Conclusion**

Repeated handgrip strength measurement is a simple and sensitive, but not a specific diagnostic marker of physical fatigue and disease severity in ME/CFS. [1]

# 1 Einleitung

## 1.1 Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS)

### 1.1.1 Klinik

ME/CFS steht für Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue Syndrom und bezeichnet eine organsystemübergreifende chronische Erkrankung, die bis heute noch nicht vollständig erforscht ist. In der aktuellen ICD-Klassifikation (ICD 10, Version 2021) wird ME/CFS als G93.3 kodiert und somit zu den neurologischen Erkrankungen gezählt [2]. Die Betroffenen leiden unter persistierender Fatigue, die sich sowohl physisch als Energielosigkeit und Muskelschwäche als auch psychisch mit Konzentrationsschwäche oder „brain fog“ bemerkbar macht. Als Leitsymptom gilt eine Belastungsintoleranz, auch Post-Exertional Malaise (PEM) genannt. Diese äußert sich in einer Verschlechterung der Beschwerden nach unverhältnismäßig schwacher mentaler oder körperlicher Anstrengung und kann verzögert auftreten und bis zu mehreren Tagen anhalten. [3, 4] Außerdem können vielfältige weitere Symptome wie Schlafstörungen, Schmerzen, neurokognitive Beeinträchtigungen, Überempfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen sowie grippeähnliche Beschwerden auftreten. Auch können neue Allergien und Unverträglichkeiten sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit hinzukommen. [5]

Bei einem Teil der Betroffenen zeigt sich eine orthostatische Intoleranz und/oder ein Posturales Tachykardiesyndrom (POTS). Letzteres ist definiert als ein Anstieg der Herzfrequenz um mehr als 30 Schläge/min beim Aufstehen aus einer liegenden oder sitzenden Position. [4]

Insgesamt stellen die Symptome meist eine starke Einschränkung im Alltag dar und gehen mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität für die Erkrankten und ihr Umfeld einher. [6]

### 1.1.2 Epidemiologie

Über die geschätzte weltweite Prävalenz der Erkrankung gibt es in der Literatur je nach genutzten diagnostischen Kriterien unterschiedliche Angaben. Nach den häufig verwendeten CDC-1994 Kriterien sind geschätzt 0,89% der Weltbevölkerung an ME/CFS erkrankt [7]. In Deutschland geht man von etwa 300.000 – 400.000 Erkrankten aus, wobei



hier eine hohe Dunkelziffer vermutet wird [4]. Es konnte eine 1,5- bis 2-fach höhere Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung beobachtet werden [7]. ME/CFS konnte in allen Altersgruppen festgestellt werden, wobei eine Studie aus Norwegen zwei Altersgipfel identifizierte, die bei 10-19 Jahren und 30-39 Jahren lagen [8].

### 1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie und Pathophysiologie sind größtenteils ungeklärt. Verschiedene Erklärungsansätze beinhalten Immundysfunktion, Autoimmunität, Neuroinflammation, endokrine Störungen sowie ansteckende Pathogene [9, 10]. Einige aktuelle Studien geben Hinweise auf eine autoimmune Genese mit Dysregulation des autonomen Nervensystems [11, 12]. Bei ca. 50% der ME/CFS-Erkrankten konnte ein zeitlicher Zusammenhang mit Virusinfekten beobachtet werden, so dass Infektionen mit u.a. EBV, CMV und Herpesviren als Trigger im Verdacht stehen. Teilweise wird das sogenannte „postinfektiöse ME/CFS“ auch als eigene Unterform diskutiert [13]. Insgesamt konnten häufige Infekte (z.B. EBV), Immundefekte, Autoimmunerkrankungen in der Familie und Stress als prädisponierende Faktoren identifiziert werden [4].

### 1.1.4 Diagnostische Kriterien

Die Diagnostik stellt bis heute eine große Herausforderung dar und beruht vor allem auf klinischer Beurteilung und der Erhebung von Fragebögen. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik ist es unerlässlich, andere Erkrankungen, die mit Fatigue einhergehen, vorab auszuschließen.

Es existieren verschiedene Krankheitsdefinitionen von ME/CFS. Unter den am meisten akzeptierten (und auch in der vorliegenden Studie verwendeten) finden sich die im Jahr 2003 von Carruthers et al. formulierten **Kanadischen Kriterien (Canadian Consensus Criteria, CCC)**. Für die Diagnose ME/CFS müssen nach dieser Definition folgende Punkte erfüllt sein:

- Persistierende Symptomatik seit mindestens 6 Monaten
- Ausschluss oder Behandlung aller anderen, die Symptomatik erklärenden Erkrankungen
- Erforderliche Hauptsymptome:
  - o Fatigue

- PEM
- Schlafstörungen
- Schmerzen
- Kognitive Symptome
- PLUS Mindestens 1 Symptom aus 2 der folgenden Kategorien
  - Autonome Manifestation (z.B. POTS, Schwindel, Blässe, Blasen-/Darmfunktionsstörungen)
  - Neuroendokrine Manifestation (z.B. Temperaturanpassungsstörungen, Gewichtsveränderungen)
  - Immunologische Manifestation (z.B. Halsschmerzen, grippeähnliche Symptome, neue Unverträglichkeiten) [14]

International anerkannt sind auch die Kriterien des **Institute of Medicine (IOM)**, welche 2015 veröffentlicht wurden. Sie beinhalten folgende Symptome:

- Erforderliche Hauptsymptome:
  - Neu aufgetretene Fatigue seit mindestens 6 Monaten mit Beeinträchtigung der Fähigkeit vorher ausgeübte Aktivitäten zu verrichten, welche sich nicht durch übermäßige Anstrengung erklären lässt und durch Ruhe nicht gelindert werden kann
  - Post-Exertional Malaise (PEM)
  - Nicht erholsamer Schlaf
- PLUS mindestens eins der folgenden Symptome:
  - Kognitive Einschränkung
  - Orthostatische Intoleranz [5, 15]

Eine weitere Definition beruht auf den Kriterien der **CDC-1994** von **Fukuda et al.** [16].

In diesen Kriterien ist PEM kein obligates Symptom, weshalb das Forschungsnetzwerk EUROMENE (European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome) empfiehlt, eine modifizierte Version zu nutzen, die ausschließlich Patient\*innen mit PEM einschließt [5].

Trotz allem werden Betroffene bis heute oft nicht diagnostiziert oder fälschlicherweise als depressiv oder anderweitig psychisch krank eingeschätzt, weswegen von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen wird. [4, 17]

### 1.1.5 Therapie und Prognose

Bis heute gibt es keine kurative Therapie für ME/CFS. Im Vordergrund stehen daher Reduktion der Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität. Symptomatisch werden Schmerz- und Schlafmedikamente sowie Nahrungsergänzungsmittel empfohlen. Ein etablierter symptomorientierter Therapieansatz ist das sogenannte „Pacing“, in dem die Erkrankten dazu angehalten werden ihre tägliche Aktivität soweit zu reduzieren, dass sie keine weitere Verschlechterung ihrer Beschwerden im Sinne einer PEM erfahren. Hilfreich dabei können Symptomtagebücher und Fitnessstracker sein. [5, 18] Diese bisher etablierte Therapie unterscheidet sich damit von Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis, die neben der psychologischen und pharmakologischen Therapie auch sportliches Training miteinschließt, weswegen eine frühzeitige korrekte Diagnose für eine adäquate Behandlung enorm wichtig ist. Weiterhin werden Entspannungstechniken wie Meditation, Yoga und autogenes Training sowie eine ausgewogene Ernährung empfohlen. [5] Auch über die Prognose von ME/CFS gibt es bisher nur wenige verlässliche Daten. Verglichen mit der gesunden Bevölkerung wird die Mortalität von ME/CFS-Patient\*innen in Studien als leicht bis nicht erhöht eingeschätzt und es wurden höhere Suizidraten festgestellt. [19, 20]

## 1.2 Tumorfatigue (CRF)

Eine wichtige Differentialdiagnose von ME/CFS ist die Tumorfatigue, im Englischen als „Cancer Related Fatigue“ (CRF) bezeichnet, welche eine übermäßige Erschöpfung beschreibt, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung und/oder deren Therapie auftritt. Im Gegensatz zu Schmerzen und Übelkeit ist dieses Symptom medikamentös schlecht behandelbar und stellt daher für die Betroffenen nicht selten die größte Einschränkung im Alltag dar [21]. Im Jahr 1998 veröffentlichten **Cella et al.** diagnostische Kriterien. Diese beinhalten das Leitsymptom Fatigue sowie mindestens 5 weitere Symptome aus den unten genannten, welche mindestens 14 Tage im letzten Monat an jedem oder fast jedem Tag bestünden. Weitere Bedingungen für die Diagnose sind, dass die Symptome auf eine Krebserkrankung oder deren Therapie zurückzuführen sind und nicht primär durch psychiatrische Ko-Morbidität zu erklären sind.

- Hauptsymptom: Fatigue (Unverhältnismäßig zu Veränderungen im Aktivitätsniveau)

- PLUS Mind. 5 der folgenden Symptome:
  - Allgemeine Schwäche oder Schweregefühl der Gliedmaßen
  - Nachlassende Konzentration oder Aufmerksamkeit
  - Verminderte Motivation oder Interesse, sich an üblichen Aktivitäten zu beteiligen
  - Schlafstörungen oder Hypersomnie
  - Unerholsamer Schlaf
  - Gefühl von Anstrengung beim Überwinden der Inaktivität
  - Ausgeprägte emotionale Reaktion (z.B. Traurigkeit, Frustration oder Reizbarkeit) auf das Gefühl von Fatigue
  - Schwierigkeiten beim Erledigen alltäglicher Aufgaben durch Fatigue
  - Subjektive Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis
  - Unwohlsein nach Anstrengung (PEM) [22]

Um Fatigue als Symptom von Krebserkrankungen und direkte Nebenwirkung der Therapien auszuschließen, konzentrierten wir uns in der vorliegenden Studie auf Patient\*innen, bei denen die Fatigue mindestens 6 Monate nach abgeschlossener Behandlung bestand.

### **1.3 Messung von physischer Fatigue**

Die Mess- und Quantifizierbarkeit von Fatigue gestaltet sich aufgrund der Subjektivität des Symptoms schwierig. Es existieren diverse Fragebögen wie die Chalder Fatigue Scale [23], die Flinder Fatigue Scale [24] und die PEM-Kriterien [25].

Zur Evaluation von speziell der körperlichen Fatigue werden zusätzlich apparative Untersuchungen wie das Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen meist zweizeitigen Belastungstest (meist im Abstand von 24 Stunden) mit gradueller Intensitätserhöhung bis zur körperlichen Erschöpfung. Mehrere Studien ergaben, dass ME/CFS-Patient\*innen insbesondere in der Messung am 2. Tag eine schlechtere Performance als Gesunde zeigten [26-29]. Wie oben beschrieben kann eine körperliche Belastung die Symptome von ME/CFS Patient\*innen im Sinne einer PEM deutlich verschlechtern. Aus diesem Grund hat das Etablieren von alternativen Diagnosekriterien, die ohne eine Zustandsverschlechterung einhergehen, eine hohe Priorität.

Die Messung der Handgriffkraft mittels Dynamometer ist v.a. bei älteren Menschen ein etablierter Marker um die Muskelkraft, aber auch die allgemeine Fitness und körperliche Performance einer Person zu beurteilen [30]. In mehreren Studien konnte bereits eine geringere Handgriffkraft bei Menschen mit ME/CFS im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden [31-33]. Eine weitere, 2020 veröffentlichte Studie konnte sogar zeigen, dass die maximale Handgriffkraft die Ergebnisse einer CPET vorhersagen kann [34].

Eine Alternative dazu ist die Beinkraftmessung des Quadrizeps-Muskels. Paul et al. demonstrierten 1999 in einer Studie eine geringere Quadrizeps-Kraft und eine verlängerte Regenerationszeit bei ME/CFS im Vergleich zur Kontrollgruppe während konsekutiver Kontraktionen [35]. Im Gegensatz dazu ergab eine Studie von Gibson et al. aus dem Jahr 1993 eine normale Quadrizeps-Kraft bei ME/CFS [36].

#### **1.4 Long Covid**

Wie bereits erwähnt konnten Viruserkrankungen wie EBV-, CMV- und HHV-Infektionen im Zusammenhang mit ME/CFS beobachtet werden und werden als Auslöser diskutiert [37]. Auch im Rahmen der sich seit Dezember 2019 verbreitenden Pandemie des Sars-CoV-2-Virus (Covid-19) konnte beobachtet werden, dass Erkrankte noch wochenlang nach überstandener Infektion über Symptome klagten, die eine hohe Ähnlichkeit zu ME/CFS aufweisen. In einem im Mai 2021 veröffentlichten Review von Wong und Weitzer wurden diese Symptome mit ME/CFS verglichen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass 25 von 29 bei ME/CFS beschriebenen Symptomen auch bei Long-Covid festgestellt wurden [38]. Eine von Johnsen et al. durchgeführte Studie untersuchte die Handgriffkraft bei Long-Covid-Patient\*innen und stellte fest, dass diese bei etwa einem Drittel der Patient\*innen unter der 25. Perzentile der Referenzwerte von Gesunden lag [39].

#### **1.5 Erarbeitung der Fragestellung und Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mittels einer prospektiven kontrollierten klinischen Studie die Handgriffkraftmessung als objektiven und patientenschonenden Test von physischer Fatigue und damit als diagnostischen Marker für ME/CFS zu evaluieren und die Handgriffkraft mit in der Klinik etablierten Fragebögen und Laborparametern zu korrelieren.

## **2 Methodik**

### **2.1 Kollektiverstellung**

Für die vorliegende Studie rekrutierten wir im Zeitraum von Dezember 2018 bis Januar 2021 Patient\*innen mit ME/CFS aus der wöchentlichen CFS-Sprechstunde des Fatigue Centrums am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin. In dieser Sprechstunde können sich Personen aus der Region Berlin-Brandenburg anmelden. Einschlusskriterien waren (1) ärztliche Diagnose anhand der Kanadischen Kriterien [14] und (2) Ausschluss anderer mit Fatigue einhergehender Erkrankungen. Als weitere Vergleichsgruppe dienten Patientinnen mit Tumorfatigue (Cancer Related Fatigue; CRF) aus der gleichnamigen Sprechstunde des Charité Fatigue Centrums. (1) Die ärztliche Diagnose anhand der Cella-Kriterien [21] sowie (2) das Vorliegen einer mindestens 6-monatigen Remission wurden als Einschlusskriterien definiert.

Nach eigener Auskunft gesunde Personen, die aus dem Personal der Charité sowie dem persönlichen Umfeld rekrutiert wurden, bildeten die Kontrollgruppe. Aus allen Gruppen ausgeschlossen wurden Personen, die unter 18 Jahre alt waren oder gleichzeitig an einer interventionellen Studie teilgenommen haben. Alle Teilnehmenden wurden vorab über den Ablauf der Studie und den Datenschutz aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung lag vor. Das Votum der Ethikkommission der Charité lag vor (Antragsnummer: EA2/038/14) und die Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten.

Zu Beginn wurden außerdem Alter und Geschlecht sowie in den Patient\*innen-Gruppen zusätzlich die Dauer der Erkrankung erhoben. In der ME/CFS-Kohorte erhoben wir zudem, ob ein „postinfektiöses ME/CFS“ besteht.

### **2.2 Handkraftmessung**

Die Messung der Handgriffkraft wurde mit dem digitalen Messgerät der Marke Camry (Model: SCACAM-EH101) unter Aufsicht einer medizinischen Fachperson durchgeführt.

Angelehnt an ein Protokoll von Neu et al. [33] wurde die Testperson gebeten, sich an einen Tisch zu setzen und den seitenführenden Arm in Supinationsstellung vor sich abzulegen. Jede Person konnte sich vor Beginn der Messung mit dem Messgerät vertraut machen und es zweimal probeweise bedienen. Im Anschluss wurde sie angewiesen, den

Griff des Messgeräts 10x hintereinander im Abstand von 5 Sekunden mit maximaler Kraft für 3 Sekunden zu ziehen. Nach einer 60-minütigen Pause ohne physisch anstrengende Tätigkeiten wurde dieser Zyklus wiederholt. In dieser Zeit wurden mit den Patient\*innen-Gruppen die Sprechstundengespräche durchgeführt.

Alle Teilnehmenden wurden während der Messung verbal motiviert, weiterhin ihre maximale Kraft einzusetzen und alle Wiederholungen auszuführen.

Das Dynamometer misst jeweils den höchsten Wert, der innerhalb der drei Sekunden erreicht wird (Kraftmessung in kg). Der höchste Wert aus den zehn Wiederholungen wurde als maximale Kraft gewertet.

### 2.3 Erarbeitung von Parametern der Kraft, Ermüdbarkeit und Erholung

Um vergleichbare Parameter für die Beurteilung von Kraft, Ermüdbarkeit sowie Fähigkeit zur Erholung zwischen den zwei Messzyklen zu erhalten, berechneten wir folgende Werte:

- F<sub>max</sub> (Maximalkraft) in kg:  
Höchster erreichter Wert innerhalb eines Messzyklus (10 Züge)
- F<sub>mean</sub> (Mittlere Kraft) in kg:  
Mittelwert aus 10 Zügen
- Fatigue Ratio (F<sub>max</sub>/F<sub>mean</sub>):  
Differenz aus maximaler und mittlerer Kraft innerhalb eines Messzyklus (Höhere Werte zeigen einen stärkeren Kraftabfall an)
- Recovery Ratio (F<sub>mean2</sub>/F<sub>mean1</sub>):  
Differenz aus mittlerer Kraft des ersten und zweiten Zyklus (Niedrige Werte weisen auf eine beeinträchtigte Erholung zwischen den Zyklen hin)

### 2.4 Quadrizeps-Kraftmessung

Die in unserer Publikation beschriebenen Quadrizeps-Kraftmessungen wurden durch die AG Doehner durchgeführt und werden daher in diesem Manteltext nicht weiter beschrieben.

## 2.5 Symptomevaluation durch Fragebögen

Wie oben beschrieben kommen in der Diagnostik von ME/CFS diverse Fragebögen zur Erhebung von Symptomen und Alltagsbeeinträchtigung zum Einsatz. Die folgenden Fragebögen wurden allen ME/CFS-Studienpatient\*innen vor dem Sprechstundengespräch ausgehändigt. Die Fragebögen wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie vollständig und eindeutig ausgefüllt waren.

### Bell-Score

Der Bell-Score wurde 1995 vom US-amerikanischen Allgemeinmediziner David Sheffield Bell entwickelt und ist eine Skala zur Einschätzung der Krankheitsschwere und der Einschränkungen im Alltag bei ME/CFS. Die Befragten bewerten diese auf einer Skala von 0 Punkten (*Ständig schwere Symptome, Bettlägerigkeit, Unfähigkeit die einfachsten Pflegemaßnahmen zu bewältigen*) bis zu 100 Punkten (*Keine Einschränkungen, keine Symptome in Ruhe oder bei Belastung, Normales Aktivitätsniveau*). [40]

### SF-36

Der 36-item short-form health survey (SF-36) ist ein ursprünglich von dem US-amerikanischen Think Tank RAND Corporation erstellter Fragebogen zur Evaluierung von Gesundheitszustand und Lebensqualität. Er besteht aus 8 Domänen (z.B. körperliche Funktion, soziale Aktivität, mentale Gesundheit), die jeweils auf einer Skala von 0 (*größtmögliche Einschränkungen*) bis 100 (*keine Einschränkungen*) bewertet werden. [41]

### Chalder-Fatigue-Scale

Ein etablierter Fragebogen zur Selbsteinschätzung von Fatigue-Symptomen ist der Fatigue Scale von Chalder et al. 1993, welcher in der ursprünglichen Form aus 14 Items bestand. Die gekürzte, häufiger verwendete Version beinhaltet 11 Fragen über Müdigkeit, Energielosigkeit, Konzentrationsschwäche und Antriebslosigkeit, welche jeweils auf einer Skala von 0 (weniger als gewöhnlich), 1 (nicht mehr als gewöhnlich), 2 (mehr als gewöhnlich) bis 3 (viel mehr als gewöhnlich) beantwortet werden. [23]

### COMPASS-31

Zur Einschätzung der autonomen Funktion verwendeten wir den Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS). Der Fragebogen wurde ursprünglich 1999 von Suarez et



al. Veröffentlicht. In der vorliegenden Publikation nutzten wir eine verkürzte Version, die aus 31 Fragen aus den folgenden 6 Kategorien besteht:

- Orthostatik (4 Fragen)
- Vasomotorik (3 Fragen)
- Sekretomotorik (4 Fragen)
- Gastrointestinal (12 Fragen)
- Blase (3 Fragen)
- Pupillomotorik (5 Fragen) [42]

In der vorliegenden Studie werteten wir den COMPASS Gesamt-Score sowie die Unterkategorien Orthostatik, Vasomotorik und Sekretomotorik aus.

### PEM-Kriterien

Um die Symptome der Post-Exertional Malaise (PEM) gesondert zu betrachten erstellten Cotler et al. 2019 gemeinsam mit Betroffenen einen Fragebogen, der u.a. Trigger, Dauer und die Art der Beschwerden nach Belastung genauer erfasst. [25]

Die für diese Studie genutzte aus dem Englischen übersetzte und modifizierte Version erfragt mittels Likert-Skalen die Häufigkeit (*nie (1), selten (2), ca. die Hälfte der Zeit (3), die meiste Zeit (4), immer (5)*), die Schwere (*nie (1), mild (2), moderat (3), schwer (4), sehr schwer (5)*) sowie die Dauer der Beschwerden (*weniger als 1 Stunde (1), 2-3 Stunden (2), 4-10 Stunden (3), 11-13 Stunden (4), 14-23 Stunden (5), mehr als 24 Stunden (6), 2-3 Tage (7)*) der folgenden Symptome:

- nach Training: ein schweres erschlagenes Gefühl
- Muskelschwäche auch nach einer Ruhephase
- Am nächsten Tag Schmerzen nach alltäglichen Aktivitäten
- geistig müde nach der geringsten Anstrengung
- körperlich entleert nach leichter Aktivität.

### Symptom-Score

Bei dem Symptom Score handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Schwere der Symptome der Kanadischen Kriterien auf einer Skala von 1 (keine Symptome) bis 10 (schwere Symptome). [3, 43] In der vorliegenden Publikation wurden die Symptome Muskelschmerzen und Fatigue sowie die Gesamtpunktzahl einbezogen.

## 2.6 Laborparameter

Im Rahmen der Fatigue-Sprechstunde werden regelhaft bei allen Patient\*innen Blutproben entnommen und ins Diagnostiklabor der Charité (Labor Berlin GmbH, Berlin, Deutschland) verschickt.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Blutentnahme im Anschluss an das Sprechstundengespräch, vor der zweiten Handkraftmessung, durch medizinisches Fachpersonal. Hierbei wurden unter anderem die Kreatinkinase (CK, immunologischer UV-Test) und Laktatdehydrogenase (LDH, photometrischer Test) bestimmt.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung wurde mit Microsoft Excel und GraphPad Prism (Version 6.0) realisiert. Dabei erfolgte eine geschlechtsgetrennte Untersuchung der Proband\*innen, um einen Einfluss der physiologischen Kraftunterschiede zwischen Männern und Frauen auszuschließen.

Die Gauß'sche Verteilung der Daten wurde mit dem D'Agostino- und Pearson-Test untersucht. Dementsprechend verwendeten wir für den Vergleich zwischen den Kohorten den ungepaarten t-Test und den Mann-Whitney-Test. Für den Vergleich zwischen 1. und 2. Messzyklus verwendeten wir den gepaarten t-Test. Weiterhin wurde Korrelationsanalysen für lineare Korrelationen nach Pearson und für nichtlineare Korrelationen nach Spearman durchgeführt. Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität des diagnostischen Tests und der Cut-Off-Werte zwischen HC und ME/CFS wurden Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Analysen durchgeführt. P-Werte von  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant eingeordnet. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie, wurde keine Adjustierung für Multiples Testen vorgenommen. Die in der vorliegenden Studie angegebenen p-Werte sind daher als deskriptiv zu werten.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 189 Personen eingeschlossen, darunter 105 ME/CFS-Patient\*innen (61 Frauen, 44 Männer), 66 gesunde Kontrollen (36 Frauen, 30 Männer) und 18 Tumorfatigue-Patientinnen. Die mittlere Erkrankungsdauer lag in der ME/CFS-Kohorte bei 4 Jahren und bei den CRF-Patientinnen bei 6 Jahren. 52 der Frauen (85%) und 40 der Männer (91%) mit ME/CFS konnten anamnestisch der Gruppe „post-infektiöses ME/CFS“ zugeordnet werden. Die weitere Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 1 einsehbar, die aus der Publikation von Jäkel et al. entnommen wurde [1].

**Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation**

	HC		ME/CFS		CRF
	66		105		18
Sample size (n)	Female	Male	Female	Male	Female
	36	30	61	44	18
Age (years)	42 (22-62)	33,5 (21-62)	49 (21-76)	40 (18-60)	44,5 (19-63)
Bell Score	-	-	30 (10-65)	40 (20-70)	35 (30-80)
Duration of disease (years)	-	-	4 (1-32)	4 (1-42)	6 (1-16)
Post-infectious ME/CFS	-	-	n=52	n=40	-

Medianwerte mit Spannweite in Klammern. HC: healthy controls, ME/CFS: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, CRF: Cancer related Fatigue; Bell: Bell Score. **Aus Jäkel et al., 2021 [1]**

#### 3.2 Handkraftmessung

Alle eingeschlossenen Proband\*innen führten die komplette Handgriffkraftmessung, bestehend aus 2 Zyklen im Abstand von 1 Stunde mit je 10 Zügen, durch. Der zeitliche Aufwand belief sich auf etwa 5 Minuten pro Zyklus.

Dabei zeigte sich, dass sowohl Frauen und Männer der ME/CFS-Kohorte als auch CRF-Patientinnen in beiden Zyklen niedrigere maximale ( $F_{max}$ ) und mittlere ( $F_{mean}$ ) Messwerte erzielten als die gesunden Kontrollen ( $p < 0,0001$ ), wie in Table 3 und Figure 1 der vorliegenden Publikation dargestellt [1]. Es fiel außerdem auf, dass ME/CFS-Patient\*innen und CRF-Patientinnen eine signifikant niedrigere  $F_{max}$  und  $F_{mean}$  im 2. Zyklus im Vergleich zum 1. Zyklus aufwiesen. Im Gegensatz dazu erzielten die weiblichen Gesunden nach der einstündigen Pause ein ähnliches Ergebnis und männliche Gesunde sogar einen signifikanten Anstieg von  $F_{max}$  und  $F_{mean}$  im 2. Zyklus.

Bei der Berechnung des Fatigue Ratios (Differenz aus  $F_{max}$  und  $F_{mean}$ ) fielen höhere Werte bei ME/CFS-Patient\*innen im Vergleich zu Gesunden auf, was einer stärkeren Abnahme der Kraft während der aufeinanderfolgenden Messungen entspricht. Zusätzlich zeigte sich die Recovery Ratio (Differenz aus  $F_{mean}$  des zweiten Zyklus und  $F_{mean}$  des ersten Zyklus) bei ME/CFS vermindert. In der Kohorte der CRF-Patientinnen zeigten sich ebenfalls eine erhöhte Fatigue Ratio und eine verminderte Recovery Ratio. Dies ist in Table 3 und Figure 2 der Publikation von Jäkel et al. zu sehen [1].

### 3.3 Korrelationsanalyse

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind im Einzelnen in Table 4 und S1 sowie Figure S1 und S2 der vorliegenden Publikation aufgeführt [1].

Hervorzuheben ist, dass der Bell-Score, welcher die Krankheitsschwere und Einschränkungen im Alltag erhebt, mit  $F_{max1}$  bei Frauen sowie mit  $F_{mean}$  und Fatigue Ratio bei Männern korrelierte. Weiterhin korrelierten höhere Werte bei den PEM-Kriterien korrelierten mit niedrigerer  $F_{mean2}$  bei Frauen und höherem Fatigue Ratio<sub>2</sub> bei beiden Geschlechtern. Zusätzlich ergab sich eine Korrelation zwischen Muskelschmerzen (Symptom Score) mit einem niedrigeren  $F_{mean2}$  und Recovery Ratio bei Frauen. Vasomotorische Dysregulation (COMPASS-Score) korrelierte mit  $F_{max2}$  und  $F_{mean1,2}$  bei beiden Geschlechtern und mit  $F_{max1}$ , Fatigue Ratio<sub>2</sub> und Recovery Ratio bei Männern. Die mit dem SF-36-Fragebogen erhobene körperliche Leistungsfähigkeit korrelierte bei Männern mit  $F_{max2}$  und  $F_{mean2}$ . Es zeigten sich keine Korrelationen der Handkraft mit dem Gesamt-COMPASS Score und der Chalder Fatigue Scale.

Die CK-Konzentration zeigte bei Frauen mit ME/CFS lineare Korrelationen mit der Fatigue Ratio im 2. Zyklus (direkt,  $r=0,3054$ ,  $p=0,0348$ ) und mit der Recovery Ratio (indirekt,  $r=-0,2935$ ,  $p=0,0429$ ). Höhere LDH-Werte korrelierten hier ebenfalls mit einer höheren Fatigue Ratio2 (direkt,  $r=0,3630$ ,  $p=0,0122$ ). Bei Männern zeigten sich lineare Korrelationen von LDH mit Fatigue Ratio1 (direkt,  $r=0,3522$ ,  $p=0,0411$ ) und mit der Recovery Ratio (indirekt,  $r=-0,378$ ,  $p=0,0275$ ).

### 3.3 Sensitivität und Spezifität der Handkraftmessung

Um zu prüfen, ob sich die Messung der Handkraft als diagnostisches Mittel für ME/CFS eignet, führten wir ROC-Analysen der erhobenen Daten durch. Wir unterteilten die Kohorten nach Geschlecht sowie in 2 Altersgruppen: 20-39 Jahre und 40-59 Jahre. Dabei orientierten wir uns an den vom Hersteller des Dynamometers angegebenen Vergleichswerten, die einen physiologischen Abfall der Handkraft nach dem Alter von 40 widerspiegeln. In den Tables 5 und S2 unserer Publikation sind die von uns ermittelten diagnostischen Cutoff-Werte aufgeführt. Die höchste Sensitivität und Spezifität konnte in der jüngeren Gruppe (20-39 Jahre) mit Fmean2 erreicht werden bei einem Cutoff von  $<19,95$  kg für Frauen (Sensitivität: 85%, Spezifität: 100%) und  $<28,76$  kg für Männer (Sensitivität: 68,42%, Spezifität: 100%). In der älteren Gruppe (Alter 40-59 Jahre) zeigte sich die höchste Sensitivität und Spezifität ebenfalls bei Fmean2 bei einem Cutoff von  $<16,75$  kg bei Frauen (Sensitivität: 82,86%, Spezifität: 94,44) und  $<32,73$  kg für Männer (Sensitivität: 90,48, Spezifität: 90).

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Patient\*innen mit ME/CFS verglichen mit gesunden Kontrollen eine geringere maximale ( $F_{max}$ ) und mittlere Handgriffkraft ( $F_{mean}$ ) in beiden Messzyklen aufweisen. Weiterhin fiel eine stärkere Abnahme der Kraft während wiederholter Messungen (Fatigue Ratio) bei ME/CFS-Patient\*innen auf. Die von uns als Recovery Ratio bezeichnete Differenz der mittleren Kraft zwischen zweitem und erstem Messzyklus war in der ME/CFS-Kohorte deutlich geringer als in der Kontrollgruppe. Die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Unterscheidung von ME/CFS und HC wurde mit  $F_{mean2}$  erzielt, also der mittleren Kraft während des zweiten Messzyklus. Auch die CRF-Patientinnen wiesen im Vergleich zu Gesunden eine niedrigere Handgriffkraft ( $F_{max}$ ,  $F_{mean}$ ), höhere Erschöpfbarkeit (Fatigue Ratio) und eine deutlich verminderte Erholung innerhalb einer Stunde (Recovery Ratio) auf.

Die in der weiblichen ME/CFS-Kohorte durchgeführten Korrelationsanalysen zeigen zusammenfassend, dass niedrige Kraftwerte mit höheren Werten im Bell-Score, PEM-Fragebogen und mehr Muskelschmerzen (Symptom-Score) korrelieren.

Außerdem zeigten sich Korrelationen zwischen höheren LDH, CK und Fatigue- und Recovery Ratio.

### 4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, die ebenso eine reduzierte Kraft bei ME/CFS zeigten [30, 31, 33]. Ebenso konnten wir die in einer Studie von Neu et al. [33] dokumentierte Abnahme der Kraft während wiederholter Messungen reproduzieren. Eine verminderte Erholung wurde zuvor bereits in einer Studie von Meeus et al. festgestellt [31].

Im Gegensatz dazu fand eine Studie von Ickmans et al. nur bei ME/CFS-Patient\*innen mit komorbider Fibromyalgie signifikante Unterschiede in Kraft und Erholung [44]. Hier wurden allerdings die Fukuda-Kriterien [16] für die Diagnosestellung verwendet, welche kein PEM erfordern. Das unterstreicht die Forderung des EUROMENE-Netzwerkes, nur die diagnostischen Kriterien zu verwenden, die das Leitsymptom PEM miteinschließen.

In den Studien von Nacul et al. [32] und Neu et al. [33] korrelierte  $F_{max}$  mit der Punktzahl in einem Fatigue-Fragebogen. Wir fanden hingegen keine Korrelation zwischen Kraft und dem Chalder Fatigue Scale, welcher jedoch vor allem mentale Fatigue abfragt.

Dass die höchste Sensitivität und Spezifität mit  $F_{mean2}$  und damit durch die 2. Messung nach einer Stunde erreicht werden konnte, betont die Bedeutung der wiederholten Messung und steht im Einklang mit den Ergebnissen der CPET-Messung, die ebenfalls am 2. Tag der Messung signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patient\*innen mit ME/CFS beobachteten.

### **4.3 Interpretation der Ergebnisse**

Die vorliegenden Ergebnisse weisen auf eine deutlich gesteigerte physische Erschöpfbarkeit und eingeschränkte Regenerationsfähigkeit bei ME/CFS hin, wie sie auch von Betroffenen empfunden wird und liefern weitere Belege für die Nutzbarkeit der Handgriffkraftmessung zur Unterscheidung zwischen Gesunden und ME/CFS-Erkrankten. Aufgrund der Tatsache, dass die CRF-Patientinnen ebenso abweichende Kraftwerte zeigten, sind die Ergebnisse jedoch nicht spezifisch für ME/CFS.

Die Ursache für diese muskuläre Schwäche und übermäßige Erschöpfung ist noch nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung sind Veränderungen in der Zusammensetzung des Skelettmuskelgewebes. Histologische Untersuchungen zeigten eine Zunahme von schnellen Muskelfasern, die ermüdungsanfälliger und energetisch ungünstiger sind, in Muskelbiopsien von ME/CFS-Patient\*innen [45]. Pietrangelo et al. wiesen außerdem eine veränderte Expression von Genen nach, welche u.a. an der Mitochondrienfunktion, Energiegewinnung und Bestimmung des Muskelfasertyps beteiligt sind [46]. In kultivierten Muskelzellen von Erkrankten konnten zudem eine gestörte Glukoseaufnahme und Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase-Aktivität nachgewiesen werden [47].

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen  $\beta$ 2-adrenerge Rezeptoren, die zu Vasokonstriktion, Hypoxämie und damit zu einer Muskelhypoperfusion sowie zu einer insuffizienten  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase führen können, bietet einen weiteren Erklärungsansatz [12, 48]. Eine Verminderung des hyperämischen Flusses, eine reduzierte Sauerstoffzufuhr und eine Hypoperfusion in den Hirngefäßen konnten bereits nachgewiesen werden [49, 50], wobei diese nicht in Zusammenhang mit einer schlechteren muskulären Performance gebracht werden konnten.

Eine weitere Erklärung könnte eine endotheliale Dysfunktion sein, die in einer Studie in Zusammenhang mit der Krankheitsschwere gebracht werden konnte [51]. Dazu passt die in unserer Studie aufgefallene Korrelation zwischen dem COMPASS Vasomotorik und der Kraft im 2. Messzyklus.

Die gefundenen Korrelationen zwischen den Fragebögen, welche die subjektiv empfundenen Symptome abfragen, und den gemessenen Kraftparametern verdeutlichen die klinische Relevanz der Handgriffkraftmessung. Der Zusammenhang zwischen Kraft und Schwere der Beeinträchtigung, die mit dem Bell-Score erfasst wurde, könnte einerseits auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Muskelkraft und Erkrankungsschwere hindeuten, andererseits wäre auch eine Verminderung der Muskelkraft durch Inaktivität denkbar.

Die Korrelation zwischen PEM-Score und niedrigerer  $F_{\text{mean}2}$  bei Frauen und höherem Fatigue Ratio2 in beiden Geschlechtern ist möglicherweise ein Hinweis dafür, dass die Handgriffkraftmessung ein objektiver Marker zur Beurteilung des Leitsymptoms PEM ist. Dies wird auch durch die Korrelation zwischen Muskelschmerzen und  $F_{\text{mean}2}$  und niedrigerem Recovery Ratio bei Frauen unterstrichen, da Muskelschmerzen auch im Rahmen der PEM auftreten können.

Die gemessenen Laborparameter LDH und CK sind bekannte Enzyme des Energiestoffwechsels. Die Energiegewinnung mittels Glykolyse erfolgt unter aeroben Bedingungen durch die Pyruvatdehydrogenase, welche Pyruvat zu Acetyl-CoA umwandelt. Letzteres kann dann im Citratzyklus und der Atmungskette zu ATP weiterverwertet werden (Oxidative Phosphorylierung). Unter aneroben Bedingungen katalysiert LDH die Umwandlung von Pyruvat zu Laktat, was als die ineffizientere Methode gilt.



Fluge et al. beschreiben in einer Studie eine verminderte Funktion der Pyruvatdehydrogenase bei ME/CFS [52]. Dies könnte eine Erhöhung der LDH-Konzentration und verminderte Muskelkraft v.a. bei wiederholter Belastung durch ineffiziente Energiegewinnung erklären.

CK ist ein Enzym, das die Umwandlung von Kreatin und ATP zu Kreatinphosphat und ADP katalysiert und damit eine große Rolle in der Energiebereitstellung für die Muskelkontraktion spielt. Höhere CK-Level können u.a. nach schwerer Anstrengung auftreten. [53] Nacul et al. demonstrierten in einer früheren Studie, dass bei Patient\*innen mit schwerem ME/CFS niedrigere CK-Konzentrationen zu finden sind [54]. In unserer Studie konnten wir einen Zusammenhang zwischen erhöhten CK-Werten und niedriger Recovery Ratio sowie höherem Fatigue Ratio 2 bei Frauen sehen. Dies steht nicht unbedingt im Kontrast, sondern könnte dadurch erklärt sein, dass die Blutentnahme nach der anstrengenden Kraftmessung erfolgte.

#### **4.4 Stärken und Schwächen der Studie**

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit liegt in der begrenzten Größe der Studienpopulation. Wir konnten eine gute Unterscheidung zwischen Gesunden und ME/CFS mit der Handkraftmessung erzielen, es sind jedoch weitere Studien mit größeren Kohorten und anderen mit Fatigue einhergehenden Erkrankungen zum Vergleich notwendig.

Die Untersuchungsbedingungen zwischen Gesunden und Patient\*innen wurden weitaus identisch gestaltet. Allerdings fand nur mit der Patient\*innen-Gruppe zwischen den beiden Messzyklen ein ausführliches Sprechstundengespräch statt, welches möglicherweise eine mentale Belastung darstellte. Eine Beeinflussung der Messergebnisse ist hierbei nicht auszuschließen. Zudem wurden die eingeschlossenen Proband\*innen nicht nach Aktivitätslevel rekrutiert. Für die Frage, inwieweit die höhere Inaktivität der Patient\*innen sich in der niedrigeren Kraft widerspiegelt, sind weitere Studien mit inaktiveren gesunden Kontrollen notwendig.

Außerdem sind die gefundenen Korrelationen relativ schwach und benötigen weiterer Untersuchungen. Eine weitere Schwäche liegt in der fehlenden Fallzahlplanung bezüglich der optimalen Stichprobengröße und der Anwendung von Multiplem Testen. Aus diesen Gründen kann die statistische Auswertung nur deskriptiv gewertet werden.

Die besonderen Stärken liegen in der hohen Anzahl der aufeinander folgenden Messungen ( $n=10$ ) und der Wiederholung nach einer Stunde. Weiterhin ist hervorzuheben, dass die Korrelationsanalysen mit sechs verschiedenen und in der Diagnostik etablierten Fragebögen durchgeführt wurden.

#### **4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung**

Die Handgriffkraftmessung ist aufgrund des geringen Zeit- und Materialaufwands eine einfache und patientenschonende Methode für die klinische Praxis und Forschung. Unserer Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der 2. Messung nach 1 Stunde, da hiermit eine verbesserte Beurteilung der verminderten Erholung und des Auftretens von PEM ermöglicht wird.

Zur Verbesserung der Lebensqualität von Patient\*innen mit ME/CFS ist eine frühe Diagnostik und adäquate Behandlung unerlässlich. Weitere Forschung zu objektiven diagnostischen Methoden ist daher dringend notwendig. Die Messung der Handgriffkraft ist hierbei ein vielversprechender Ansatz.

Zukünftige Studien sollten größere und überregionale Studienpopulationen einschließen und eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Aktivitätslevel zwischen Gesunden und Patient\*innen zum Ziel haben. Hier wäre eine Unterscheidung zwischen physisch inaktiven und aktiven Kontrollpersonen denkbar. Weiterhin ist zu untersuchen, inwiefern ME/CFS in weitere Untergruppen (z.B. postinfektiöses ME/CFS) einteilbar ist und welche Unterschiede diese in der Kraft aufweisen. Der Abgrenzung zu anderen, mit Fatigue einhergehenden, Erkrankungen kommt eine große Bedeutung in der Diagnostik zu, weswegen auch hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

## 5. Schlussfolgerungen

Unsere Daten zeigen, dass die Messung der Handgriffkraft sich zur Einschätzung der Schwere von muskulärer Fatigue bei ME/CFS eignet. Das Wiederholen der Messung nach einer Stunde ermöglicht es außerdem die Erschöpfbarkeit und Erholungsfähigkeit einzuschätzen. Im Gegensatz zu bisher etablierten Methoden wie CPET zeichnet sich die Handkraftmessung durch ein niedrigeres Risiko für PEM aus. Weitere Vorteile sind die sehr einfache Handhabung und niedrigen Kosten, so dass dieses diagnostische Mittel unkompliziert in Arztpraxen etabliert werden kann. Auch in der Forschung kann die Handkraft als objektiver Parameter in klinischen Studien und der Medikamentenentwicklung eingesetzt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N, Doehner W, Scheibenbogen C, Freitag H. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *J Transl Med.* 2021;19(1):159.
2. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 10.03.2021 Köln: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG); 2020 [18.07.2021]. Available from: [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – Klassifikationen – Downloads – ICD-10-GM – Version 2021.
3. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, Doehner W, Scherbakov N, Heidecke H, Reinke P, Volk HD, Grabowski P. Immunoabsorption to remove  $\beta$ 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193672.
4. Grabowski P, Scheibenbogen C. 464e Chronisches Fatigue Syndrom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, al. e, editors. *Harrisons Innere Medizin.* 19. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2016.
5. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, Sirbu CA, Mengshoel AM, Polo O, Behrends U, Nielsen H, Grabowski P, Sekulic S, Sepulveda N, Estévez-López F, Zalewski P, Pheby DFH, Castro-Marrero J, Sakkas GK, Capelli E, Brundsdlund I, Cullinan J, Krumina A, Bergquist J, Murovska M, Vermuelen RCW, Lacerda EM. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5).
6. Brittain E, Muirhead N, Finlay AY, Vyas J. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Major Impact on Lives of Both Patients and Family Members. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(1).
7. Lim E-J, Ahn Y-C, Jang E-S, Lee S-W, Lee S-H, Son C-G. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine.* 2020;18(1):100.
8. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L, Håberg SE, Magnus P. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Med.* 2014;12:167.
9. Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3).
10. Underhill RA. Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: An infectious disease. *Med Hypotheses.* 2015;85(6):765-73.

11. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, Scheibenbogen C. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(6):601-9.
12. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Autoimmunity reviews*. 2020;19(6):102527.
13. Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, Scheibenbogen C, Murovska M, Prusty BK. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018;16(1):268.
14. Carruthers B, Jain A, De Meirleir K, al. e. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003;11(1).
15. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue S, Board on the Health of Select P, Institute of M. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US)  
Copyright 2015 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2015.
16. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of internal medicine*. 1994;121(12):953-9.
17. Speight N. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Review of history, clinical features, and controversies. *Saudi Journal of Medicine & Medical Science*. 2013;1(1):11-3.
18. Goudsmit EM, Nijs J, Jason LA, Wallman KE. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document. *Disability and rehabilitation*. 2012;34(13):1140-7.
19. Roberts E, Wessely S, Chalder T, Chang CK, Hotopf M. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10028):1638-43.
20. McManimen SL, Devendorf AR, Brown AA, Moore BC, Moore JH, Jason LA. Mortality in Patients with Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue*. 2016;4(4):195-207.
21. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G, Coalition ftF. Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3385-91.
22. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park, NY)*. 1998;12(11a):369-77.

23. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37(2):147-53.
24. Cameron K, Williamson P, Short MA, Gradisar M. Validation of the Flinders Fatigue Scale as a measure of daytime fatigue. *Sleep medicine*. 2017;30:105-12.
25. Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason LA. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(3).
26. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):80.
27. Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Pediatr*. 2018;6:242.
28. Lim EJ, Kang EB, Jang ES, Son CG. The Prospects of the Two-Day Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in ME/CFS Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(12).
29. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clinical physiology and functional imaging*. 2018;38(4):639-44.
30. Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2015;18(5):465-70.
31. Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Kos D, Lambrecht L, Willekens B, Cras P, Nijs J. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clinical rheumatology*. 2016;35(1):191-203.
32. 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.
33. Neu D, Mairesse O, Montana X, Gilson M, Corazza F, Lefevre N, Linkowski P, Le Bon O, Verbanck P. Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome. *European journal of applied physiology*. 2014;114(9):1841-51.
34. Jammes Y, Stavris C, Charpin C, Rebaudet S, Lagrange G, Retornaz F. Maximal handgrip strength can predict maximal physical performance in patients with chronic fatigue. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. 2020;73:162-5.
35. Paul L, Wood L, Behan WM, Maclaren WM. Demonstration of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. *European journal of neurology*. 1999;6(1):63-9.
36. Gibson H, Carroll N, Clague JE, Edwards RH. Exercise performance and fatiguability in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1993;56(9):993-8.
37. Shikova E, Reshkova V, Kumanova A, Raleva S, Alexandrova D, Capo N, Murovska M. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6

- infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Med Virol.* 2020;92(12):3682-8.
38. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5).
  39. Johnsen S, Sattler SM, Miskowiak KW, Kunalan K, Victor A, Pedersen L, Andreassen HF, Jørgensen BJ, Heebøll H, Andersen MB, Marnér L, Hædersdal C, Hansen H, Ditlev SB, Porsbjerg C, Lapperre TS. Descriptive analysis of long COVID sequelae identified in a multidisciplinary clinic serving hospitalised and non-hospitalised patients. *ERJ Open Res.* 2021;7(3).
  40. Bell DS. *The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome*: Addison-Wesley Publishing Company Reading, MA; 1995.
  41. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care.* 1992;30(6):473-83.
  42. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clinic proceedings.* 2012;87(12):1196-201.
  43. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Kristoffersen EK, Sørland K, Bruland O, Dahl O, Mella O. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One.* 2015;10(7):e0129898.
  44. Ickmans K, Meeus M, De Koning M, Lambrecht L, Nijs J. Recovery of upper limb muscle function in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia. *European journal of clinical investigation.* 2014;44(2):153-9.
  45. Pietrangelo T, Toniolo L, Paoli A, Fulle S, Puglielli C, Fanò G, Reggiani C. Functional characterization of muscle fibres from patients with chronic fatigue syndrome: case-control study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):427-36.
  46. Pietrangelo T, Mancinelli R, Toniolo L, Montanari G, Vecchiet J, Fanò G, Fulle S. Transcription profile analysis of vastus lateralis muscle from patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(3):795-807.
  47. Brown AE, Dibnah B, Fisher E, Newton JL, Walker M. Pharmacological activation of AMPK and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells from patients with ME/CFS. *Biosci Rep.* 2018;38(3).
  48. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2021;19(1):162.
  49. McCully KK, Smith S, Rajaei S, Leigh JS, Jr., Natelson BH. Muscle metabolism with blood flow restriction in chronic fatigue syndrome. *J Appl Physiol (1985).* 2004;96(3):871-8.
  50. van Campen C, Rowe PC, Visser FC. Cerebral Blood Flow Is Reduced in Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients During Mild Orthostatic Stress Testing: An Exploratory Study at 20 Degrees of Head-Up Tilt Testing. *Healthcare (Basel).* 2020;8(2).

51. Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Meyer A, Grabowski P, Doehner W, Scheibenbogen C. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1064-71.
52. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Røslund GV, Fosså A, Ktoridou-Valen I, Lunde S, Sørland K, Lien K, Herder I, Thürmer H, Gotaas ME, Baranowska KA, Bohnen LM, Schäfer C, McCann A, Sommerfelt K, Helgeland L, Ueland PM, Dahl O, Tronstad KJ. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight.* 2016;1(21):e89376.
53. Aujla RS, Patel R. Creatine Phosphokinase. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
54. Nacul L, de Barros B, Kingdon CC, Cliff JM, Clark TG, Mudie K, Dockrell HM, Lacerda EM. Evidence of Clinical Pathology Abnormalities in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) from an Analytic Cross-Sectional Study. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(2).



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bianka Jäkel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Beurteilung der physischen Fatigue bei ME/CFS mithilfe von wiederholter Handgriffkraftmessung (Englisch: Assessment of physical fatigue in ME/CFS using repeated handgrip strength measurement)** 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 Autor\*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

Ich, Bianka Jäkel, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### Publikation:

Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N, Doehner W, Scheibenbogen C, Freitag H: Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. J Transl Med 2021

### Beitrag im Einzelnen:

- Planung und Ausarbeitung des Studiendesigns mit Prof. Dr. Scheibenbogen
- Literaturrecherche
- Etablierung der Methodik in Abstimmung mit Prof. Dr. Scheibenbogen und Erstellen eines Messprotokolls
- Durchführung von Handgriffkraftmessungen in Zusammenarbeit mit Silvia Thiel, Rekrutierung und Handgriffkraftmessung der Gesunden Kontrollen
- Hauptanteil der statistischen Auswertung mit Hilfe von Dr. Helma Freitag und in Rücksprache mit Carolin Herrmann aus dem Institut für Biometrie der Charité
- Hauptanteil an der Anfertigung des Manuskripts der Publikation und Überarbeitung im Review Prozess
- Selbstständige Anfertigung aller Tabellen und Abbildungen außer Table 6 und Figure 4, die in Zusammenarbeit mit Dr. Nadja Scherbakov entstand
- Vorstellung von Zwischenergebnissen der Studie mit Posterpräsentation auf dem Kongress „1st Meeting on Chronic Fatigue in Immune-mediated disorders“ des Charité Fatigue Center Berlin am 21.-22. November 2019

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"MEDICINE, RESEARCH and EXPERIMENTAL"**  
 Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 138 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE MEDICINE	85,220	36.130	0.168730
2	Science Translational Medicine	34,479	16.304	0.116030
3	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	109,020	11.864	0.125830
4	JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	63,562	11.743	0.067350
5	TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE	10,618	11.099	0.018720
6	Annual Review of Medicine	6,267	9.716	0.009390
7	MOLECULAR ASPECTS OF MEDICINE	6,207	9.577	0.005750
8	MOLECULAR THERAPY	17,977	8.986	0.030980
9	EMBO Molecular Medicine	8,366	8.821	0.022770
10	Theranostics	12,995	8.579	0.029740
11	Clinical and Translational Medicine	1,349	7.919	0.003280
12	Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology	2,819	7.689	0.004240
13	Molecular Therapy-Nucleic Acids	5,024	7.032	0.013550
14	JCI Insight	7,697	6.205	0.034400
15	Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine	7,647	6.000	0.016800
16	ALTEX-Alternatives to Animal Experimentation	1,413	5.787	0.002210
17	JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE	4,499	5.762	0.006380
18	EBioMedicine	8,133	5.736	0.029330
19	npj Vaccines	596	5.699	0.002400
20	Cancer Biology & Medicine	1,389	5.432	0.003640

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
42	LABORATORY INVESTIGATION	10,491	4.197	0.008970
43	MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM	7,759	4.170	0.010090
44	GENE THERAPY	6,795	4.128	0.005520
45	Journal of Translational Medicine	12,624	4.124	0.022100
46	Molecular Therapy-Oncolytics	672	4.115	0.002000
47	JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY	3,121	4.110	0.003190
48	MOLECULAR MEDICINE	4,955	4.096	0.004600
49	ARCHIVES OF PATHOLOGY & LABORATORY MEDICINE	10,104	4.094	0.012880
50	Vaccines	1,493	4.086	0.004520
51	JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE	6,306	4.036	0.007330
52	NEUROMODULATION	2,895	4.029	0.005770
53	EXPERT REVIEWS IN MOLECULAR MEDICINE	1,827	3.875	0.001180
54	ADVANCES IN THERAPY	3,662	3.871	0.007350
55	Biomedical Journal	991	3.697	0.002410
56	LIFE SCIENCES	23,572	3.647	0.019140
57	Human Gene Therapy Clinical Development	315	3.611	0.001180
58	Orphanet Journal of Rare Diseases	7,494	3.523	0.014200
59	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	6,344	3.481	0.006590
60	Frontiers of Medicine	1,307	3.421	0.002510
61	American Journal of Translational Research	6,809	3.375	0.014220
62	CTS-Clinical and Translational Science	1,524	3.373	0.003410
63	CELL TRANSPLANTATION	5,953	3.341	0.007760

# Druckexemplar der Publikation

Jäkel et al. *J Transl Med* (2021) 19:159  
<https://doi.org/10.1186/s12967-021-02774-w>

Journal of  
Translational Medicine

## RESEARCH

## Open Access



# Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS

Bianka Jäkel<sup>1</sup>, Claudia Kedor<sup>1</sup>, Patricia Grabowski<sup>1,2</sup>, Kirsten Wittke<sup>1</sup>, Silvia Thiel<sup>1</sup>, Nadja Scherbakov<sup>3,4,5</sup>, Wolfram Doehner<sup>3,4,5</sup>, Carmen Scheibenbogen<sup>1,4</sup> and Helma Freitag<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Background:** Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is a complex and debilitating disease accompanied by muscular fatigue and pain. A functional measure to assess muscle fatigability of ME/CFS patients is, however, not established in clinical routine. The aim of this study is to evaluate by assessing repeat maximum hand-grip strength (HGS), muscle fatigability as a diagnostic tool and its correlation with clinical parameters.

**Methods:** We assessed the HGS of 105 patients with ME/CFS, 18 patients with Cancer related fatigue (CRF) and 66 healthy controls (HC) using an electric dynamometer assessing maximal (Fmax) and mean force (Fmean) of ten repetitive measurements. Results were correlated with clinical parameters, creatinine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH). Further, maximum isometric quadriceps strength measurement was conducted in eight ME/CFS patients and eight HC.

**Results:** ME/CFS patients have a significantly lower Fmax and Fmean HGS compared to HC ( $p < 0.0001$ ). Further, Fatigue Ratio assessing decline in strength during repeat maximal HGS measurement (Fmax/Fmean) was higher ( $p \leq 0.0012$ ). The Recovery Ratio after an identical second testing 60 min later was significantly lower in ME/CFS compared to HC (Fmean2/Fmean1;  $p \leq 0.0020$ ). Lower HGS parameters correlated with severity of disease, post-exertional malaise and muscle pain and with higher CK and LDH levels after exertion.

**Conclusion:** Repeat HGS assessment is a sensitive diagnostic test to assess muscular fatigue and fatigability and an objective measure to assess disease severity in ME/CFS.

**Keywords:** Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, Diagnostic, Handgrip, Muscular fatigue, Muscle strength, Muscular recovery

### Background

Chronic Fatigue Syndrome (also known as Myalgic Encephalomyelitis, ME/CFS), is a complex disease with persistent mental and physical fatigue causing severe impairment of quality of life. The cardinal symptom

is exertional intolerance with post-exertional malaise (PEM), which describes a disproportionate intensification of symptoms and a prolonged regeneration phase after physical or mental effort [1–3]. Muscle fatigability is another important hallmark in which muscles become weaker after exertion and it can last for days before full muscle strength is restored.

To date, the etiology and pathophysiology of ME/CFS is still unresolved, but there is ample evidence for a disturbed vascular regulation [4]. Diagnosing

\*Correspondence: [helma.freitag@charite.de](mailto:helma.freitag@charite.de)

<sup>1</sup> Institute of Medical Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, 13353 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

of ME/CFS is challenging for patients and physicians due to many unspecific symptoms, the broad differential diagnosis of chronic fatigue and the lack of an established biomarker. Currently, ME/CFS is a clinical diagnosis using comprehensive clinical evaluation and diagnostic criteria with the international Canadian Consensus Criteria (CCC) formulated by Carruthers et al. in 2003 as the most accepted [5]. However, to date ME/CFS patients are often un- or misdiagnosed as depression or burn-out, leading probably to a marked underestimation of prevalence [1, 6].

As objective measure to assess exertion intolerance in ME/CFS a repeat cardiopulmonary exercise test (CPET) is recommended by the National Institute of Health (NIH). Studies showed the maximum oxygen uptake and workload is significantly reduced at the day two of CPET [7]. However, the repeated exercise tests frequently lead to severe PEM and cannot be recommended for most patients [8].

Assessment of disease severity is mostly relied on questionnaires. Fatigue is a complex symptom and can be both mental and physical related to impaired muscle performance. Physical fatigue can be assessed objectively. Assessment of hand grip strength (HGS) is an established and highly reproducible tool to assess muscular strength and provides information about the person's physical function and state of health [9]. First studies showed that HGS is impaired in ME/CFS [10–12]. A recent study showed that maximal handgrip strength was significantly correlated with peak oxygen uptake and can predict maximal physical performance in CPET [13]. In the study by Meeus et al. also the HGS recovery after 45 min was analyzed and found to be impaired, while it was normal in HC [10]. Another approach to assess muscular force is the measurement of the quadriceps strength (QS). In an earlier study, ME/CFS patients showed lower QS and a prolonged recovery compared to the control group when performing consecutive contractions [14], another study reported normal quadriceps muscle force in ME/CFS [15].

Chronic fatigue occurs in many other diseases including cancer. About 30% of cancer survivors suffer from cancer-related fatigue (CRF) years after treatment severely impairing patients' quality of life [16]. In order to assess specificity of HGS assessment for ME/CFS we included a cohort of CRF patients in our study.

In this study we evaluate repeat HGS measurement for assessing muscle fatigue in ME/CFS. By performing repeat hand grip testing fatigability and recovery of muscle strength could be assessed as diagnostic test.

## Methods

### Patients and controls

105 patients with ME/CFS and 18 patients with CRF who presented at the outpatient clinic for fatigue at the Institute for Medical Immunology at the Charité Berlin from December 2018 to January 2021 were included in the study. ME/CFS patients were diagnosed based on the Canadian Consensus Criteria (CCC) and exclusion of other medical or neurological diseases which may cause fatigue [5]. Further inclusion criteria were age  $\leq 18$  years or participation in an interventional study. CRF patients were diagnosed according to Cella criteria [16] and had to be in complete remission for at least six months. 66 age and sex-matched HC with self-reported healthy status served as control group. For QS measurement we included eight female ME/CFS patients and eight female healthy controls.

### Hand grip measurement

We measured the HGS with a digital hand dynamometer (CAMRY, model: SCACAM-EH101) in two separate sessions with a recovery break of 60 min between the sessions. The participant had to sit in an upright position and place the forearm of the dominant hand on a standard table in full supination. Before the start of the measurement, all participants had the opportunity to pull the handle twice to become familiar with the device. The handle was pulled with maximum force for three seconds followed by a five second relaxation phase under supervision by the study nurse. Within one session this procedure was repeated ten times with the dominant hand. After 60 min without any strenuous physical activity, a second session was conducted. Participants were verbally motivated during the measurement to continue using their maximum strength and to perform all repetitions. The dynamometer measures the highest value reached within the three seconds (force measurement in kg). The attempt with the highest measurement out of the ten repetitions was recorded as maximum strength.

### Assessment of Fmax and Fmean strength, fatigability and recovery

To estimate strength, fatigability and recovery we examined several parameters and ratios listed in Table 1.

### Quadriceps strength measurement

Maximal isometric muscle strength of the quadriceps muscle (expressed in Newton, N) was measured as described in previous publications [17]. Briefly, the freely hanging leg of the sitting participant was connected at the ankle with a pressure transducer

**Table 1** Parameters of muscle strength assessed by handgrip measurements

Parameter/Ratio	Formula	Explanation
Fmax	Fmax [kg]	Maximum grip strength within one session (ten repeat trials)
Fmean	$\frac{\sum 10 \text{ pulls}}{10}$	Mean grip strength of all ten trials
Fatigue ratio (assessment of fatigability)	$\frac{F_{\text{max}}}{F_{\text{mean}}}$	Higher values indicate stronger decrease of force during one session
Recovery ratio (assessment of recoverability)	$\frac{F_{\text{mean}2}}{F_{\text{mean}1}}$	Low values indicate impaired recovery

(Multitrac 2, Lectromed, Jersey, Channel Islands). Baseline maximal isometric strength was assessed from the best of three contractions on each leg, with a resting period of at least 60 s in between.

Afterwards the quadriceps muscle fatigue protocol was performed on the stronger leg as described previously [18]. In brief, participant performed repeated contractions at 30–40% of the maximum strength for one second, followed by one second of relaxations, using an acoustic signal as a guide. This cycle was performed for 40 s, followed by 20 s of rest. The 60 s cycle was repeated for 20 min. Participants were asked to undertake a maximal contraction at 5, 10, 15 and 20 min.

#### Assessment of symptoms by scores

Each participating ME/CFS patient filled in the following questionnaires.

#### Bell score

Assessment of disease severity and everyday restrictions ranging from zero (total loss of self-dependence) to 100 (without restrictions) [19].

#### SF-36—Health status questionnaire

Assessment of physical function ranging from zero (greatest possible health restrictions) to 100 (no health restrictions) [20].

#### Chalder Fatigue Scale

Assessment of the severity of fatigue on a scale from zero (no fatigue) to 33 (heavy fatigue) [21].

#### COMPASS-31

Assessment of autonomic dysfunction including vasomotor, orthostatic, ocular, bladder and gastrointestinal symptoms ranging from zero (without symptoms) to 100 (strong autonomic dysfunction) [22] as was shown previously in ME/CFS patients [23].

#### PEM criteria

Assessment of frequency, severity and duration of post-exertional malaise (PEM) symptoms, such as muscle weakness, pain or mental tiredness, ranging from 0 (no PEM) to 46 (frequent, severe and long PEM) [24].

#### Symptom Score

Quantification of symptoms of the Canadian Consensus Criteria (one = no symptoms to ten = extreme symptoms) [25, 26].

#### Assessment of CK and LDH

Creatine kinase (CK, immunological UV-test) and lactate dehydrogenase (LDH, photometric test) were determined from blood samples drawn after the second HGS assessment at the Charité diagnostics laboratory (Labor Berlin GmbH, Berlin, Germany).

#### Statistical analysis

We performed the statistical analysis with the software GraphPad Prism 6.0. To exclude physiological, sex-related differences in strength, we studied male and female subjects separately. Gaussian distribution of data was examined by D'Agostino and Pearson test. Accordingly, we used unpaired t-tests and Mann–Whitney test to analyze differences between the groups. For comparison of the first and the second session we used paired t-test. For detection of linear and non-linear correlations we calculated Pearson and Spearman correlation coefficients, respectively. For analysis of the diagnostic ability of handgrip measurements and determination of discrimination thresholds between HC and ME/CFS, we performed receiver operator characteristics (ROC) analyses and computed sensitivity and specificity. A p-value of < 0.05 was considered as statistically significant. Due to multiple testing p-values are considered descriptive.

## Results

#### Study population

105 ME/CFS patients were enrolled for HGS measurement. Control groups were 66 age- and sex-matched healthy controls (HC) and 18 female patients with cancer related fatigue (CRF). Table 2 provides further characteristics of the participants.

#### Fmax and Fmean HGS

All 189 participants completed ten consecutive maximal HGS measurements which were repeated after 60 min. Both male and female ME/CFS patients showed strongly reduced maximal and mean HGS in the first session (Fmax1, Fmean1) and the second session after

**Table 2** Characteristics of the study population

Sample size (n)	HC		ME/CFS		CRF
	Female	Male	Female	Male	Female
	36	30	61	44	18
Age (years)	42 (22–62)	33.5 (21–62)	49 (21–76)	40 (18–60)	44.5 (19–63)
Bell Score	–	–	30 (10–65)	40 (20–70)	35 (30–80)
Duration of disease (years)	–	–	4 (1–32)	4 (1–42)	6 (1–16)
Post-infectious ME/CFS	–	–	n=52	n=40	–

Median values with range in brackets

HC healthy controls, ME/CFS myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, CRF cancer related fatigue, Bell Bell Score

**Table 3** Results of handgrip strength measurement

	Females			Males						
	HC, n=36	ME/CFS, n=61	CRF, n=18	HC, n=30	ME/CFS, n=44					
Fmax1	28.2 (6.25)	18.1 (6.68)	$p < 0.0001$	18.9 (6.73)	$p < 0.0001$	45.8 (10.2)	31.2 (10.4)	$p < 0.0001$		
Fmax2	28.7 (5.73)	16.0 (7.14)	$p < 0.0001$	17.2 (6.00)	$p < 0.0001$	48.3 (9.58)	29.2 (10.9)	$p < 0.0001$		
Fmean1	25.6 (5.87)	14.6 (6.09)	$p < 0.0001$	15.5 (6.34)	$p < 0.0001$	41.8 (9.66)	26.3 (9.91)	$p < 0.0001$		
Fmean2	25.9 (5.46)	12.9 (6.24)	$p < 0.0001$	14.3 (5.74)	$p < 0.0001$	44.2 (9.32)	24.5 (10.4)	$p < 0.0001$		
Fatigue Ratio 1	1.105 (0.09)	1.300 (0.297)	$p < 0.0001$	1.261 (0.21)	$p = 0.0001$	1.097 (0.04)	1.213 (0.18)	$p = 0.0006$		
Fatigue Ratio 2	1.113 (0.07)	1.299 (0.25)	$p < 0.0001$	1.223 (0.13)	$p = 0.0004$	1.097 (0.05)	1.216 (0.17)	$p = 0.0012$		
Recovery Ratio	1.0 (0.077)	0.87 (0.19)	$p < 0.0001$	0.96 (0.26)	$p = 0.0020$	1.1 (0.14)	0.92 (0.14)	$p < 0.0001$		
<i>Comparison of first and second measurement</i>										
Fmax1	28.2	$p = 0.3295$	18.1	$p < 0.0001$	18.9	$p = 0.0053$	45.8	$p = 0.0048$	32.2	$p = 0.0019$
Fmax2	28.7		16.0		17.2		48.3		29.2	
Fmean1	25.6	$p = 0.3537$	14.6	$p < 0.0001$	15.5	$p = 0.0376$	41.8	$p = 0.0057$	26.3	$p = 0.0022$
Fmean2	25.9		12.9		14.3		44.2		24.5	

Mean value of handgrip strength in kg and ratios with standard deviation in brackets; p-value refers to comparison with healthy controls (Mann-Whitney-Test) or, in the second compartment of the table, to comparison of both sessions (Paired t-test), respectively

one hour (Fmax2, Fmean2) compared to HC (Table 3 and Fig. 1, all  $p < 0.0001$ ). In female CRF patients Fmax and Fmean in both sessions were also significantly diminished compared to female HC (Table 3, Fig. 1, both  $p < 0.0001$ ).

Further, ME/CFS patients had a significantly lower Fmax and Fmean HGS in the second session compared to the first (Table 3 and Fig. 1). In female CRF patients, Fmax and Fmean were significantly reduced in the second session. In contrast female HC showed a similar Fmax and Fmean after one-hour break and male HC even a significant increase in Fmax and Fmean.

#### Fatigability and recovery of HGS

The Fatigue Ratio (Fmax/Fmean) was assessed as correlate of decrease of HGS during repeat measurements. ME/CFS patients had a stronger decrease in HGS resulting in higher Fatigue Ratios in comparison

to HC in both first and second measurement (Table 3 and Fig. 2a). Further, Recovery Ratio of HGS (Fmean2/Fmean1) was diminished in the ME/CFS patients, as correlate of lower HGS during the second measurement, while HC had Recovery Ratios values of about one (Fig. 2b).

In female CRF patients, similar to ME/CFS, higher Fatigue Ratios 1 and 2 and reduced Recovery Ratios were observed compared to HC (Fig. 2 and Table 3).

#### Correlation of HGS with symptom severity in ME/CFS patients

We next correlated HGS with parameters of symptom severity and disability (Table 4 and Additional file 1: Figures S1, Additional file 2: Figure S2 and Additional file 4: Table S1).

Lower HGS parameters correlated with more disability (Bell Score), post-exertional malaise and



(See figure on next page.)

**Fig. 1** Handgrip strength **(a)**, Fmax **(b)** and Fmean **(c)**. ME/CFS patients showed lower levels and stronger decrease of HGS compared to HC over ten repeat pulls resulting in significantly diminished Fmax and Fmean in the patient group. Further, Fmax and Fmean dropped significantly after one hour in ME/CFS as well as in CRF patients, whereas it remains unchanged in healthy women or even raised in healthy men. Ten repeat measurements of maximal HGS were performed in two sessions (60-min interval) by a hand dynamometer (in kg). Left: female ME/CFS patients (circles, n = 61), CRF patients (triangles, n = 18) and HC (squares, n = 36); right: male ME/CFS patients (circles, n = 44) and HC (squares, n = 30). Continuous line: initial session, dotted line: second session after one hour. Boxplots 10–90 percentile with outliers, ns = p > 0.05, \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001, \*\*\*\*p < 0.0001 (Mann–Whitney-Test for comparison between groups, paired-t-test for comparison of both sessions). Mean values in kg with SD

muscle pain. Specifically, the Bell score correlated with Fmax1 in females and with Fmean and Fatigue Ratios in males. Higher PEM scores correlated with lower Fmean2 in females and higher Fatigue Ratio2 in both sexes and more muscle pain with lower Fmean2 and Recovery Ratio in females. Strikingly, the COMPASS score for vasomotor dysregulation assessing changes of skin color on hands/feet correlated with Fmax2 and Fmean1,2 in both males and females and in Fmax1, Fatigue Ratio2 and Recovery Ratio in males, too. Physical functioning assessed by SF-36 questionnaire correlated with Fmax2 and Fmean2 in males.

No correlations were found with total COMPASS score and severity of fatigue assessed by Chalder Fatigue Scale (Additional file 4: Table S1).

#### Correlation of HGS with CK and LDH post exertion in ME/CFS patients

Finally, we correlated the muscle enzymes CK and the pyruvate to lactate catalyzing enzyme LDH assessed after exertion with HGS parameters (Table 4). Both CK and LDH are marker of muscle damage, too. In females, higher CK correlated with higher Fatigue Ratio2 and lower Recovery Ratio. Higher Lactate dehydrogenase (LDH) concentrations correlated in men with lower Recovery Ratio and higher Fatigue Ratio1 and in the female patients with higher Fatigue Ratio2.

#### Sensitivity and specificity of HGS assessment

In order to analyze the suitability of HGS parameters as diagnostic test we conducted operator characteristics (ROC) analyses for the HGS parameters in males and females age-grouped in 20–39 years and 40–59 years. Cutoff values and area under the curve (AUC) for age 20–39 years are listed in Table 5. The highest values for sensitivity and specificity showed the Fmean2 with an AUC of 0.94 at a cutoff of < 19.95 kg for females and an AUC of 0.91 at a cutoff of < 28.76 kg for males (Fig. 3, Table 5 and Additional file 3: Figure S3). Cutoff values and AUC for females and males aged 40–59 years are shown in Additional file 5: Table S2.

#### Quadriceps strength measurement

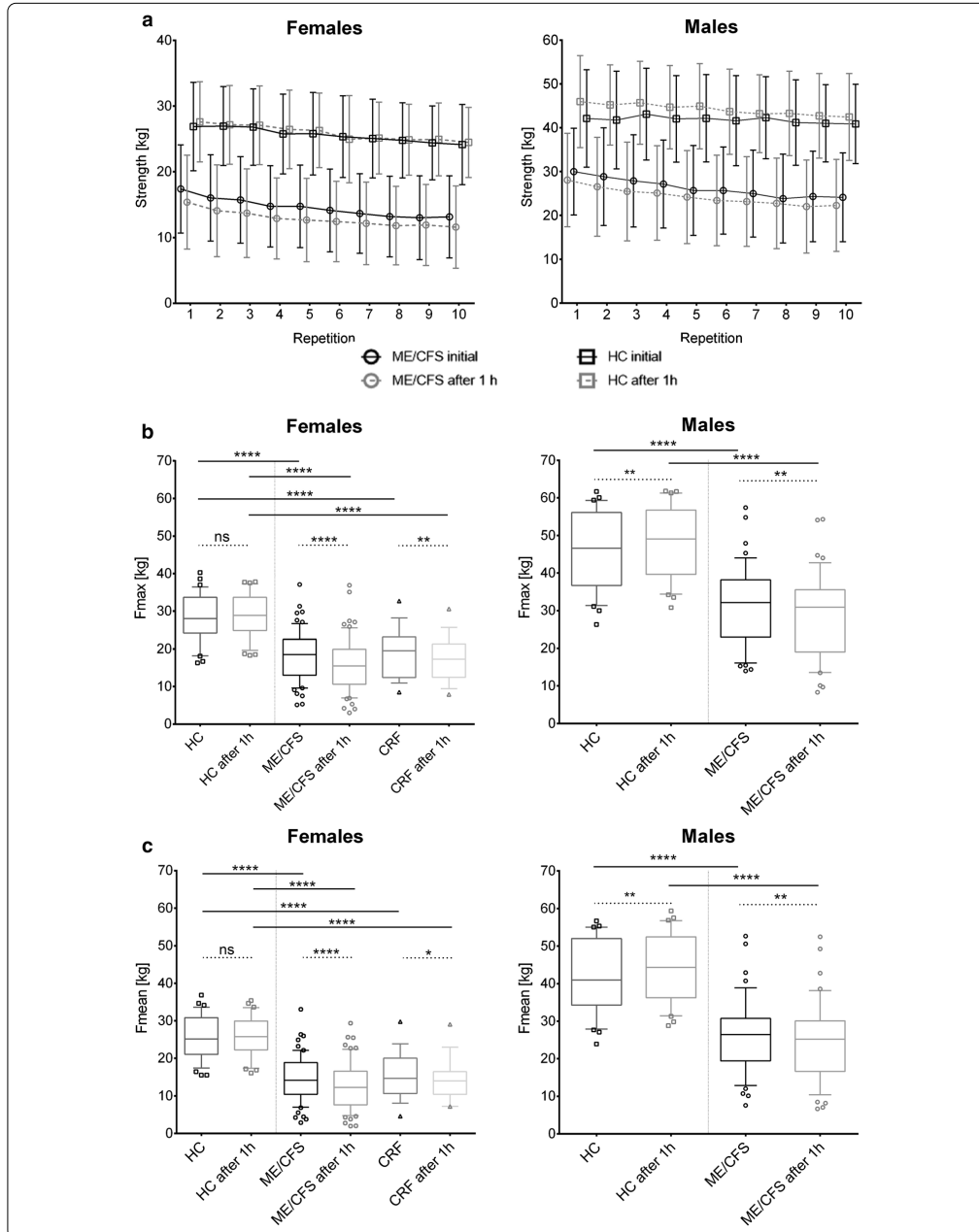
We performed five consecutive quadriceps strength (QS) measurements in eight female ME/CFS patients and eight female HC. Concordant to HGS, ME/CFS patients showed a significantly lower Fmax5 compared to Fmax1 compared to the HC resulting in a significantly lower Fmean (Table 6 and Fig. 4).

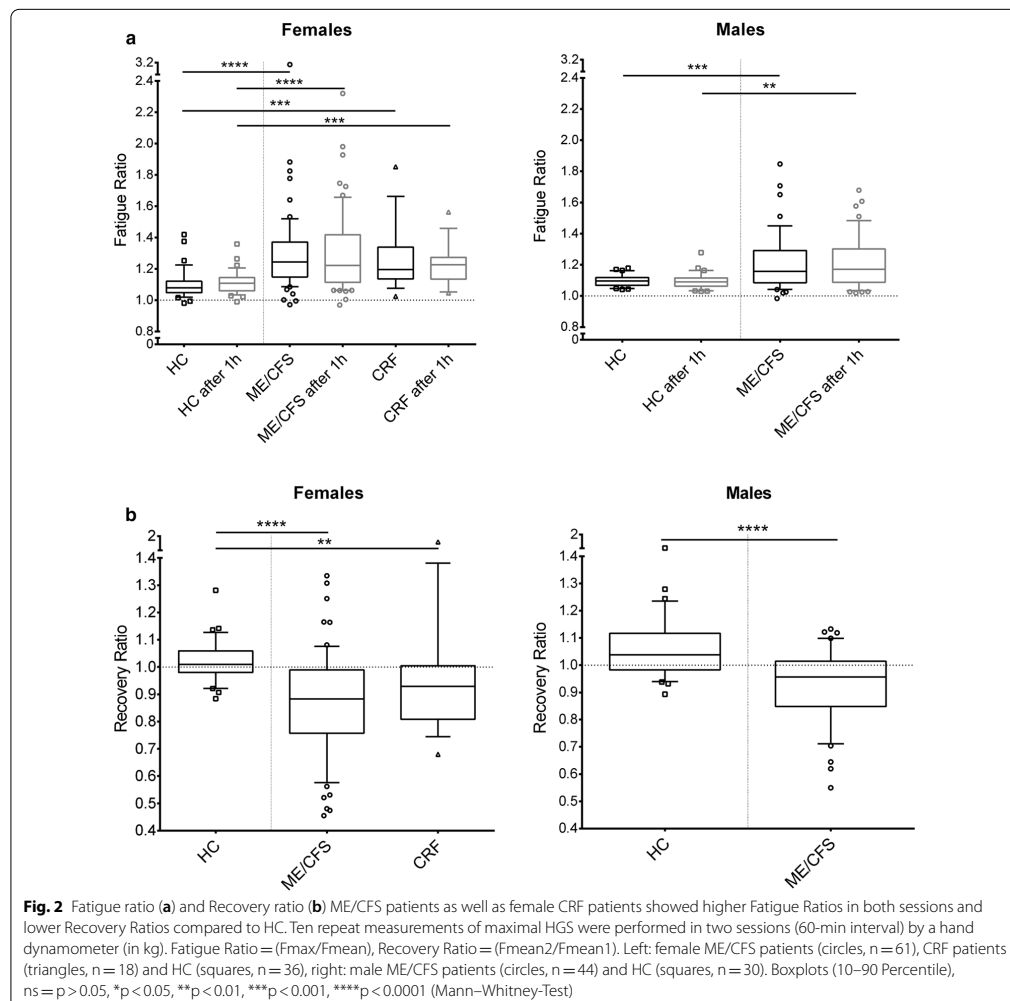
#### Discussion

In our study we show that patients with ME/CFS have reduced Fmax and Fmean HGS compared to HC. Our finding of impaired Fmax is in line with previous studies [10–13]. In addition, the greater decrease of HGS during ten repeated measurements compared to HC resulted in a higher Fatigue Ratio as was shown already in the study by Neu et al. [12]. Further, upon repeat measurement after an hour HGS was significantly lower in ME/CFS while it was fully recovered in HC indicating an impaired recovery rate in patients with ME/CFS as a parameter for fatigability. This finding is in accordance with the study by Meeus et al. describing an impaired recovery 45 min after 18 repeat maximal contractions [10].

Our study provides further evidence that repeat measurement of muscle strength via a hand dynamometer is a simple and useful method to objectively detect muscular fatigue and fatigability. ROC analyses revealed a high diagnostic sensitivity and specificity to distinguish between HC and ME/CFS with Fmean2 yielding best discrimination in women and men in both age groups. For assessing HGS as diagnostic marker in ME/CFS, we think it is important to use the Canadian Consensus Criteria requiring PEM. In contrast Ickmans et al. using the “Fukuda criteria” for diagnosis, which do not require PEM, observed significant differences in strength and recovery only for ME/CFS patients with comorbid fibromyalgia [27, 28].

Our findings are, however, not specific for ME/CFS as CRF patients showed significantly lower HGS parameters compared to HC, too. We found fatigability and impaired recovery also in female CRF patients. For HGS in patients with multiple sclerosis (MS) two studies delivered inconsistent findings. Nacul et al. showed diminished Fmax in MS patients in contrast to normal





Fmax and recovery of HGS in the study by Meeus et al. [10, 11].

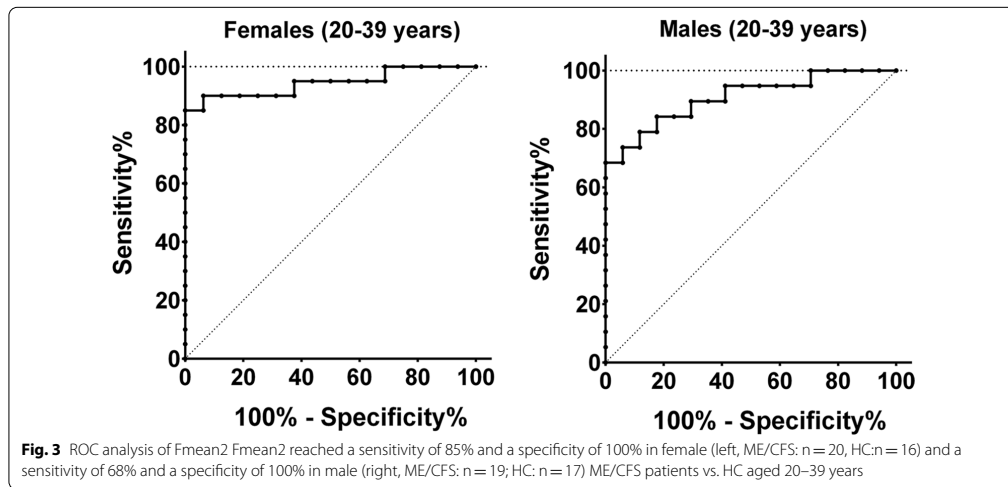
The quadriceps force measurement provides evidence that diminished muscular strength is found in leg muscles, too, showing in a similar pattern as the HGS that ME/CFS patients have a stronger drop in force upon repeated exertion. Thus, our study confirms the findings by Paul et al. [14] and is in contrast to the report by Gibson et al. of normal quadriceps muscle function in ME/CFS [15].

The correlations between HGS and clinical parameters underline the clinical relevance of HGS assessment in ME/CFS. Lower Bell scores (higher severity of disability) correlated with lower Fmax1 in women and lower Fmax and Fmean and higher Fatigue Ratio1 in men indicating a causal relation of muscular strength to severity of the disease. Remarkably, PEM correlated in women with lower Fmean2 and in women and men with higher Fatigue Ratio2, providing evidence that HGS is an objective marker to assess the severity of PEM. In line with this,

**Table 4** Clinical characteristics of ME/CFS and correlations with handgrip strength

	Female			Male		
	Median	Range	n	Median	Range	n
Bell	30	10–65	59	40	20–70	42
Correlations	r	p	type	r	p	type
Fmax1	0.2670	<b>0.0409</b>	lin	0.115	0.4682	lin
Fmean1	0.1226	0.3551	non-lin	0.3255	<b>0.0354</b>	non-lin
Fmean2	0.1444	0.2710	non-lin	0.3175	<b>0.0405</b>	non-lin
Fatigue Ratio1	0.07946	0.5497	non-lin	– 0.3995	<b>0.0088</b>	non-lin
Fatigue Ratio2	– 0.211	0.0643	non-lin	– 0.3624	<b>0.0183</b>	lin
PEM	Median	Range	n	Median	Range	n
	37	9–46	35	34	21–46	35
Correlations	r	p	type	r	p	Type
Fmean2	– 0.334	<b>0.0499</b>	non-lin	– 0.1987	0.2526	non-lin
Fatigue Ratio2	0.4040	<b>0.0161</b>	lin	0.34	<b>0.0457</b>	lin
Muscle Pain	Median	Range	n	Median	Range	n
	8	0–10	50	6	1–10	39
Correlations	r	p	type	r	p	Type
Fmean2	– 0.3095	<b>0.0287</b>	lin	– 0.1643	0.3175	lin
Recovery Ratio	– 0.282	<b>0.0472</b>	non-lin	– 0.1542	0.3488	non-lin
COMPASS vasomotor	Median	Range	n	Median	Range	n
	0	0–5	49	0	0–5	40
Correlations	r	p	Type	r	p	Type
Fmax1	– 0.2664	0.0643	non-lin	– 0.3537	<b>0.0251</b>	non-lin
Fmax2	– 0.3635	<b>0.0102</b>	non-lin	– 0.4327	<b>0.0026</b>	non-lin
Fmean1	– 0.3013	<b>0.0354</b>	non-lin	– 0.3784	<b>0.0161</b>	non-lin
Fmean2	– 0.3663	<b>0.0096</b>	non-lin	– 0.5767	<b>&lt; 0.0001</b>	non-lin
Fatigue Ratio2	0.03817	0.7946	lin	0.4869	<b>0.0014</b>	lin
Recovery Ratio	– 0.1938	0.1821	non-lin	– 0.628	<b>&lt; 0.0001</b>	non-lin
SF-36 phys. funct	Median	Range	n	Median	Range	n
	40	5–90	52	47.5	0–100	38
Correlations	r	p	Type	r	p	Type
Fmax2	0.1724	0.2217	non-lin	0.3474	<b>0.0351</b>	non-lin
Fmean2	0.2326	0.0970	lin	0.3605	<b>0.0284</b>	lin
CK	Median	Range	n	Median	Range	n
	67.5	15–229	48	90	29–447	33
Correlations	r	p	Type	r	p	Type
Fatigue Ratio2	0.3054	<b>0.0348</b>	lin	– 0.1856	0.3092	lin
Recovery Ratio	– 0.2935	<b>0.0429</b>	lin	– 0.1045	0.5691	lin
LDH	Median	Range	n	Median	Range	n
	216	150–286	47	225.5	145–308	34
Correlations	r	p	Type	r	p	Type
Fatigue Ratio1	– 0.06696	0.6547	non-lin	0.3522	<b>0.0411</b>	non-lin
Fatigue Ratio2	0.3630	<b>0.0122</b>	non-lin	0.2683	0.125	non-lin
Recovery Ratio	– 0.0336	0.8226	non-lin	– 0.378	<b>0.0275</b>	non-lin

Clinical parameters with significant correlations with HGS and HGS ratios. Pearson (lin) or Spearman (non-lin) correlation coefficients were calculated. Bold: significant correlations with  $p < 0.05$



severity of muscle pain correlated with lower Fmean2 and impaired recovery in the female cohort. A potential explanation is that more severe PEM is associated with more muscular fatigability and muscle pain. This might explain why pacing as a strategy to avoid PEM results in improvement of physical fatigue [29]. In the studies by Nacul et al. and Neu et al. fatigue assessed by a fatigue questionnaire correlated with Fmax HGS. In the male cohort we found correlations between the SF-36 physical functioning, and

Fmax2 and Fmean2. In our study we could not find an association of HGS parameters with the Chalder Fatigue Scale, which is, however, a questionnaire focusing mostly on mental fatigue (Additional file 6: Table S3).

Serum LDH and CK are both marker of muscle metabolism and damage and known to rise after exertion. Interestingly LDH and CK, which were determined after repeat HGS measurements also correlated with HGS parameters. Higher LDH concentrations correlated with higher Fatigue Ratio1/2 (Fmax/Fmean) and thus fatigability in both sexes. LDH is an enzyme catalyzing the conversion of pyruvate to lactate and may indicate a preferential energy production via glycolysis rather than the more efficient oxidative phosphorylation. Diminished pyruvate dehydrogenase function is described in ME/

**Table 5** Cutoff values for hand grip strength (Age 20–39, ME/CFS vs HC)

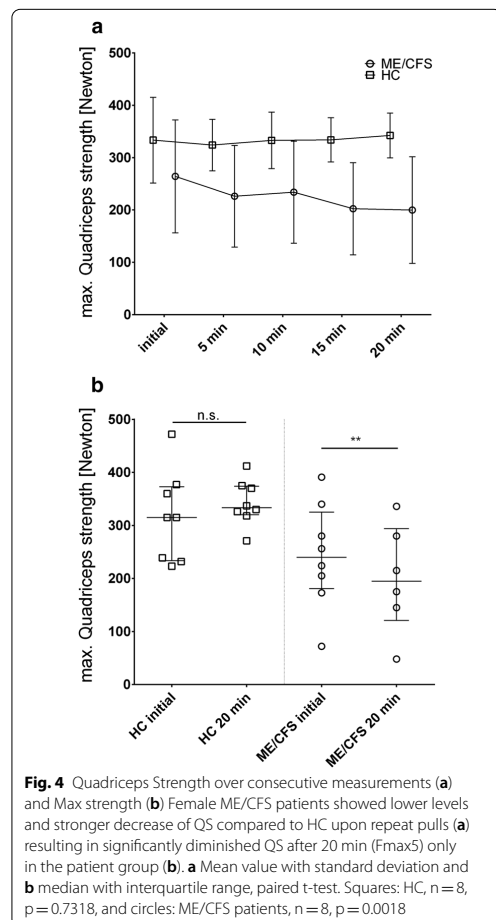
	Sex	Cutoff Value	AUC	Sensitivity	Specificity
Fmax1	Females	< 23.55 kg	0.8656	70	93.75
	Males	< 33.35 kg	0.8762	68.42	94.12
Fmax2	Females	< 24.40 kg	0.9156	90	93.75
	Males	< 36.55 kg	0.9025	78.95	88.24
Fmean1	Females	< 19.74 kg	0.9188	80	100
	Males	< 29.36 kg	0.8947	73.68	94.12
Fmean2	Females	<b>&lt; 19.95 kg</b>	<b>0.9438</b>	<b>85</b>	<b>100</b>
	Males	<b>&lt; 28.76 kg</b>	<b>0.9071</b>	<b>68.42</b>	<b>100</b>
Fatigue Ratio1	Females	> 1.161	0.8500	75	87.5
	Males	> 1.197	0.5325	36.84	100
Fatigue Ratio2	Females	> 1.200	0.8563	65	93.75
	Males	> 1.189	0.5728	36.84	94.12
Recovery Ratio	Females	< 0.914	0.7906	70	93.75
	Males	< 1.125	0.5820	100	23.53

Results of ROC-Analysis for males and females aged 20–39 years. ME/CFS patients (females n = 20, males n = 19) and HC (females n = 16, males n = 17). Bold: most distinct parameter

**Table 6** Results of quadriceps strength measurement

Max. quadriceps strength [Newton]	HC, n = 8	ME/CFS, n = 8	
QS initial (Fmax1)	333 (82)	264 (108)	
5 min (Fmax2)	324 (46)	237 (88)	
10 min (Fmax3)	333 (50)	246 (88)	
15 min (Fmax4)	334 (39)	212 (85)	
20 min (Fmax5)	342 (40)	212 (90)	
Fmax5 in % of Fmax1	106.4 (21.8)	76.1 (13.0)	<i>p</i> = 0.0045
Fmean	330 (46)	223.5 (88)	<i>p</i> = 0.013
Fatigue Ratio	1.12 (0.058)	1.23 (0.110)	<i>p</i> = 0.1171

Mean value of quadriceps strength with standard deviation in brackets; p-value refers to comparison with healthy controls (t-Test)



CFS resulting in increased conversion of pyruvate to lactate [30]. Thus enhanced LDH may indicate diminished capacity of oxidative phosphorylation, which may well explain lower muscle strength during repeat exercise. Further we found that higher CK levels are associated with poorer Recovery Ratio and higher Fatigue Ratio2 in women. CK plays a central role in the energy supply of the muscle and muscular strain can increase the serum concentration of CK, although there are inter-individual differences [31]. A previous study found that CK concentrations are lower in patients with severe ME/CFS [32, 33]. This is not in contrast to our study as CK was analyzed after exertion in our study.

The pathomechanism of muscular fatigue and fatigability in ME/CFS is not fully elucidated yet. Histologic alterations with an increase in the more fatigue-prone, energetically expensive fast fibre type was described in muscle biopsies from ME/CFS patients, while contractile properties of muscle fibres were preserved [34]. Further metabolic alterations with altered expression of genes for mitochondrial and energy function were described [35]. Another study reported impaired glucose uptake and adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) activity in cultured muscle cells from ME/CFS patients [36]. Fluge et al. showed that myoblasts grown in presence of serum from patients with severe ME/CFS showed increased mitochondrial respiration and excessive lactate secretion indicating impaired pyruvate dehydrogenase function [30]. Impaired oxygen supply to muscles upon exertion in ME/CFS was described, too. ME/CFS patients showed evidence of reduced hyperemic flow and reduced oxygen delivery [37]. In line with this hypoperfusion in cerebral vessels was recently shown [38]. A MRI study revealed that patients with ME/CFS have abnormalities in recovery of intramuscular pH following exercise which is related to autonomic dysfunction [39]. Paradox vasoconstriction due to  $\beta_2$  adrenergic dysfunction resulting in muscle hypoperfusion is considered as an important pathomechanism in ME/CFS [4]. In an own study we observed disease severity to correlate with endothelial dysfunction in ME/CFS [40]. In line with this concept, we observed here a strong correlation between vasomotor dysregulation assessed by COMPASS questionnaire with Fmax and Fmean of repeat testing.

A limitation of our study is that HGS may be influenced by inactivity although much less than leg muscle strength [41]. Further HGS is associated with age. Thus, a control group of physically inactive HC closely matched by age would be best for defining normal values of HGS parameters.

## Conclusion

HGS measurement is a simple diagnostic tool to assess the severity of muscle fatigue in ME/CFS. Repeat HGS assessment further allows to objectively assess fatigability and impaired recovery. Advantages of HGS measurement are easy handling, low cost and the low risk of causing PEM. Thus, it can be implemented easily in both primary care and research as an objective outcome parameter in clinical studies and drug development.

## Abbreviations

AMPK: Adenosine monophosphate activated protein kinase; ANOVA: Analysis of variance; AUC: Area under curve; BMI: Body mass index; CCC: Canadian consensus criteria; CDC: Center of disease control; CFS: Chronic fatigue syndrome; CK: Creatine kinase; CPET: Cardiopulmonary exercise testing; CRF: Cancer related fatigue; HC: Healthy controls; HGS: Handgrip strength; LDH:

Lactic dehydrogenase; ME: Myalgic encephalomyelitis; MS: Multiple sclerosis; NIH: National Institutes of Health; PEM: Post-exertional malaise; QS: Quadriceps strength; ROC: Receiver operating characteristic; SD: Standard deviation.

### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02774-w>.

**Additional file 1. Figure S1** Correlations in male ME/CFS patients. All relevant correlations of HGS measurements with other clinical parameters with  $p < 0.005$  (Pearson and Spearman correlation coefficients, respectively). Line shows linear regression in Pearson correlations.

**Additional file 2. Figure S2** Correlations in female ME/CFS patients. All relevant correlations of HGS measurements with other clinical parameters with  $p < 0.005$  (Pearson and Spearman correlation coefficients, respectively). Line shows linear regression in Pearson correlations.

**Additional file 3. Figure S3** Fmean2 and cutoff value Distinguishing between 20 – 39-year-old ME/CFS patients and HC using cut off values (dotted line) of Fmean2 determined by ROC analysis. Left: females (circles: ME/CFS,  $n=20$ , squares: HC,  $n=16$ ), right: males (circles: ME/CFS,  $n=20$ , squares: HC,  $n=17$ ).

**Additional file 4. Table S1.** Correlations of clinical parameters with HGS and HGS ratios. Pearson (lin) or Spearman (non-lin) correlation coefficients were calculated. Bold: significant correlations with  $p < 0.05$ .

**Additional file 5. Table S2.** Results of ROC-Analysis for females and males aged 40–59 years. ME/CFS patients (females  $n=35$ , males  $n=21$ ) and HC (females  $n=18$ , males  $n=10$ ). Bold: most distinct parameter.

**Additional file 6. Table S3.** Raw Data.

### Acknowledgements

We are grateful to the patients who agreed to participate in the study.

### Authors' contributions

BJ conducted the HGS measurements, collected and analyzed and interpreted the data and was a major contributor in visualization and writing the manuscript. CK, PG and KW relevantly contributed to the investigation process by conducting the consultation, diagnosing, and inclusion of patients and data assessment. ST was responsible for project administration and data collection. ST performed HGS measurements. NS conducted the QS measurements, analyzed and interpreted the data and contributed to write the manuscript. NS and WD conceptualized and administered QS experiments. CS and HF conceptualized the research project, supervised and were major contributors in writing the manuscript. Additionally, CS executed project administration and funding acquisition. HF performed data curation, validation, analysis and visualization of results. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This investigation was funded by the Weidenhammer Zöbele foundation.

### Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its Additional files.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

All participants were informed in advance and gave their written consent. The study was approved by the ethics committee of the Charité (EA2/038/14 from 12th Aug 2015) and the data protection regulations were followed.

#### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup> Institute of Medical Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, 13353 Berlin, Germany. <sup>2</sup> MVZ Onkologie Havelhöhe, Berlin, Germany. <sup>3</sup> Department of Cardiology (Virchow Klinikum), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 13353 Berlin, Germany. <sup>4</sup> Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies (BCRT), Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany. <sup>5</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany.

Received: 25 December 2020 Accepted: 1 March 2021

Published online: 19 April 2021

### References

- Grabowski P, Scheibenbogen C. 464e Chronisches Fatigue Syndrom. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, al e, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2016.
- Grabowski P, Scheibenbogen C. Das Chronische Fatigue Syndrom - eine unterschätzte Erkrankung. *Forum Sanitas*. 2018;3:36–8.
- Mateo LJ, Chu L, Stevens S, Stevens J, Snell CR, Davenport T, et al. Post-exertional symptoms distinguish myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome subjects from healthy controls. *Work* (Reading, Mass). 2020.
- Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against  $\beta$ 2-adrenergic receptors. (1873–0183 (Electronic)).
- Carruthers B, Jain A, De Meirleir K, al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Chronic Fatig Syndr*. 2003;11:178.
- Speight N. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Review of history, clinical features, and controversies. *Saudi J Med Med Sci*. 2013;1(1):11–3.
- Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):80.
- Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):639–44.
- Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):465–70.
- Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Kos D, Lambrecht L, Willekens B, et al. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):191–203.
- 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.
- Neu D, Mairesse O, Montana X, Gilson M, Corazza F, Lefevre N, et al. Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(9):1841–51.
- Jammes Y, Stavris C, Charpin C, Rebaudet S, Lagrange G, Retornaz F. Maximal handgrip strength can predict maximal physical performance in patients with chronic fatigue. *Clin Biomech* (Bristol, Avon). 2020;73:162–5.
- Paul L, Wood L, Behan WM, Maclaren WM. Demonstration of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. *Eur J Neurol*. 1999;6(1):63–9.
- Gibson H, Carroll N, Clague JE, Edwards RH. Exercise performance and fatigability in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(9):993–8.
- Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G, Coalition F. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a united states sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3385–91.

17. Doehner W, Turhan G, Leyva F, Rauchhaus M, Sandek A, Jankowska EA, et al. Skeletal muscle weakness is related to insulin resistance in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2015;2(2):85–9.
18. Cicoira M, Bolger AP, Doehner W, Rauchhaus M, Davos C, Sharma R, et al. High tumour necrosis factor- $\alpha$  levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine*. 2001;15(2):80–6.
19. Bell DS. The doctor's guide to chronic fatigue syndrome. Berlin: Addison-Wesley Publishing Company Reading; 1995.
20. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130–9.
21. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res*. 1993;37(2):147–53.
22. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196–201.
23. Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J, Jones DE. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 2007;100(8):519–26.
24. Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason LA. A brief questionnaire to assess post-exertional malaise. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2018;8:3.
25. Fluge O, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS one*. 2015;10(7):e0129898.
26. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, et al. Immunoabsorption to remove  $\alpha_2$  adrenergic receptor antibodies in chronic fatigue syndrome CFS/ME. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0193672.
27. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–9.
28. Ickmans K, Meeus M, De Kooning M, Lambrecht L, Nijs J. Recovery of upper limb muscle function in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(2):153–9.
29. Goudsmit EM, Nijs J, Jason LA, Wallman KE. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document. *Disabil Rehabil*. 2012;34(13):1140–7.
30. Fluge O, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2016;1(21):e89376.
31. Kindermann W. Creatine Kinase Levels After Exercise. (1866–0452 (Electronic)).
32. Nacul L, de Barros B, Kingdon CC, Cliff JM, Clark TG, Mudie K, et al. Evidence of Clinical Pathology Abnormalities in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) from an Analytic Cross-Sectional Study. LID - <https://doi.org/10.3390/diagnostics9020041> [doi] LID - 41. 2019(2075–4418 (Print)).
33. Almenar-Pérez E, Sarría L, Nathanson L, Oltra EA-O. Assessing diagnostic value of microRNAs from peripheral blood mononuclear cells and extracellular vesicles in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. (2045–2322 (Electronic)).
34. Pietrangelo T, Toniolo L, Paoli A, Fulle S, Puglielli C, Fanò G, et al. Functional characterization of muscle fibres from patients with chronic fatigue syndrome: case-control study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):427–36.
35. Pietrangelo T, Mancinelli R, Toniolo L, Montanari G, Vecchiet J, Fanò G, et al. Transcription profile analysis of vastus lateralis muscle from patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3):795–807.
36. Brown AE, Dibnah B, Fisher E, Newton JL, Walker M. Pharmacological activation of AMPK and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells from patients with ME/CFS. *Bioscience reports*. 2018;38:3.
37. McCully KK, Smith S, Rajaei S, Leigh JS, Natelson BH. Muscle metabolism with blood flow restriction in chronic fatigue syndrome. *J Appl Physiol*. 2004;96(3):871–8.
38. van Campen C, Rowe PC, Visser FC. Cerebral Blood Flow Is Reduced in Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients During Mild Orthostatic Stress Testing: An Exploratory Study at 20 Degrees of Head-Up Tilt Testing. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2020;8:2.
39. Jones DE, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. *J Intern Med*. 2010;267(4):394–401.
40. Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Meyer A, et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *ESC Heart Failure*. 2020;7(3):1064–71.
41. Leblanc A, Pescatello LS, Taylor BA, Capizzi JA, Clarkson PM, Michael White C, et al. Relationships between physical activity and muscular strength among healthy adults across the lifespan. *SpringerPlus*. 2015;4:557.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





## **Lebenslauf**

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

## Komplette Publikationsliste

Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N, Doehner W, Scheibenbogen C, Freitag H: **Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS**. J Transl Med 2021, 19:159.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meiner Doktormutter **Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen** für die Überlassung des Themas und die umfassende Begleitung in sämtlichen Phasen der vorliegenden Arbeit bedanken. Ihr umfangreiches Wissen und großes Engagement für ihre Patient\*innen sind eine große Inspiration für mich.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiter\*innen der **AG Scheibenbogen** für ihre stetige Unterstützung und Hilfsbereitschaft. Hierbei möchte ich besonders **Dr. Helma Freitag**, **Dr. Patricia Grabowski** und **Silvia Thiel** hervorheben, ohne deren wertvolle Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein Dank gilt auch meinem Zweitbetreuer **Prof. Dr. Dr. Wolfram Doehner** sowie **Dr. Nadja Scherbakov** für die gute Zusammenarbeit und hilfreichen Ratschläge.

Ich möchte außerdem **allen Patient\*innen und gesunden Proband\*innen** danken, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Eine wertvolle Unterstützung im Rahmen des Stipendiums für junge Wissenschaftler erhielt ich von der **Lost Voices Stiftung**, welche großartige Arbeit für die Betroffenen von ME/CFS in Deutschland leistet. Dafür möchte ich mich besonders bei **Frau Krüger** bedanken.

Von Herzen danke ich meiner Familie, vor allem meinen Eltern Andrea und Jörg und meiner Schwester Maria, ohne sie wäre das Studium und damit diese Arbeit nicht möglich gewesen. Zuletzt möchte ich meinen Freund\*innen und besonders meinem Freund Leon für die geduldige Unterstützung und ermutigenden Worte in allen Phasen dieser Arbeit danken.