

Aus dem Exzellenzcluster NeuroCure  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Quantitative Erfassung der motorischen Funktion und  
körperlichen Aktivität von Patienten mit Multiple Sklerose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Theresa Susann Krüger  
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	4
<b>1.1 Abstrakt Deutsch</b> .....	4
<b>1.2 Abstract English</b> .....	5
<b>1.3 Einleitung</b> .....	6
<b>1.3.1 Gehfähigkeit und posturale Kontrolle als wichtige Parameter der motorischen Funktion</b> 6	
<b>1.3.2 Körperliche Aktivität im Alltag</b> .....	6
<b>1.3.3 Derzeitiger Goldstandard zur Erfassung der klinischen Beeinträchtigung durch MS</b> .....	6
<b>1.3.4 Kinect mit Gang- und Standanalyse zur objektiven Erfassung der motorischen Funktion</b> 7	
<b>1.3.5 SWAmini zur objektiven Erfassung der körperlichen Aktivität im Alltag</b> .....	7
<b>1.4 Fragestellung</b> .....	7
<b>1.5 Methodik</b> .....	8
<b>1.5.1 Gang- und Standanalysen</b> .....	8
<b>1.5.2 Körperliche Aktivität</b> .....	9
<b>1.6 Ergebnisse</b> .....	9
<b>1.6.1 Ganganalyse: Short Maximum Speed Walk = SMSW (Publikation 1)[34]</b> .....	9
<b>1.6.2 Standanalyse: Mean Sway Velocity – 3D = MSV-3D (Publikation 2)[33]</b> .....	9
<b>1.6.3 Körperliche Aktivität (Publikation 3)[35]</b> .....	10
<b>1.7 Diskussion</b> .....	11
<b>1.7.1 Objektive Bewegungsanalyse erfasst durch die Kinect</b> .....	11
<b>1.7.2 Körperliche Aktivität erfasst durch einen Aktivitätsmesser</b> .....	14
<b>1.7.3 Limitationen</b> .....	16
<b>1.8 Empfehlungen für zukünftige Studien und Implikationen für die klinische Praxis</b> .....	18
<b>1.8.1 Zur Kinect</b> .....	18
<b>1.8.2 Zum SWAmini</b> .....	18
<b>1.9 Schlussfolgerung</b> .....	19
<b>1.10 Literaturverzeichnis</b> .....	20
<b>2 Eidesstattliche Erklärung</b> .....	24
<b>3 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen</b> .....	25
<b>4 Druckexemplare</b> .....	29
<b>4.1 Publikation 1</b> .....	29
<b>4.2 Publikation 2</b> .....	42
<b>4.3 Publikation 3 Hauptpublikation</b> .....	53
<b>5 Lebenslauf</b> .....	65

<b>6 Publikationsliste</b> .....	67
<b>6.1 Poster</b> .....	67
<b>6.2 Publikationen</b> .....	67
<b>7 Danksagung</b> .....	68

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Abstrakt Deutsch

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems und führt u. a. zu einer fortschreitenden Beeinträchtigung der motorischen Funktion sowie zu einer Reduktion der körperlichen Aktivität im Alltag.

Um diese Beeinträchtigung klinisch zu erfassen, wird als Goldstandard der Expanded Disability Status Scale (EDSS) durch einen erfahrenen Neurologen erhoben. Dieser steht jedoch zunehmend in der Kritik neben der nicht-quantitativen Erfassung eine erhebliche Untersuchungs- und Untersucher-Variabilität sowie eine geringe Sensitivität gegenüber Veränderungen zu besitzen.

In dieser Arbeit werden zwei Geräte (Bewegungssensor und Aktivitätsmesser) als Ergänzung zum EDSS zur Erfassung der motorischen Beeinträchtigung und körperlichen Aktivität von Patienten mit MS vorgestellt.

Beide Geräte wurden in einer Patientenkohorte und einer gesunden Vergleichsgruppe getestet. Mit dem Bewegungssensor wurden Gang- und Standanalysen durchgeführt und mit dem Aktivitätsmesser wurde die körperliche Aktivität im Alltag für eine Woche erfasst.

Sowohl der Bewegungssensor als auch der Aktivitätsmesser waren in der Lage, signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen zu messen. Außerdem korrelierten die Ergebnisse beider Geräte mit dem Grad der neurologischen Beeinträchtigung im EDSS, jedoch nicht untereinander.

Die sehr hohen Interkorrelationskoeffizienten bei dreimaliger Messwiederholung des Bewegungssensors unterstreichen dessen hohe Reliabilität. Die Assoziation zwischen den Ergebnissen des Bewegungssensors und dem klinischen Goldstandard, dem EDSS und seinen motorischen Unterkategorien (wie cerebelläres oder Pyramidalsystem), zeigt die Fähigkeit des Bewegungssensors eine klinisch relevante Beeinträchtigung der motorischen Funktion zu erfassen. Ebenfalls ließ sich eine signifikante Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und dem EDSS feststellen, jedoch nicht zwischen körperlicher Aktivität und motorischer Funktion. Dies unterstreicht, dass neben der motorischen Funktion noch andere Faktoren einen Einfluss auf die alltägliche Aktivität ausüben.

Sowohl der Bewegungssensor als auch der Aktivitätsmesser sind als technische Geräte im Vergleich zu einer neurologischen Untersuchung weniger abhängig vom Untersucher und damit objektiver, einfacher in der Durchführung und auch sensitiver gegenüber subtilen Veränderungen. Da sie zudem mit geringerem personellen Zeitaufwand verbunden sind, sind sie auf lange Sicht kosteneffektiver wodurch auch häufigere Messungen und eine lückenlosere Verlaufsdokumentation möglich werden.

Aufgrund der höheren Objektivität und Kosteneffektivität beider Geräte sowie der sehr hohen Reliabilität des Bewegungssensors stellen sie eine geeignete Ergänzung zum EDSS dar und sind daher vermutlich insbesondere für die Verlaufsbeobachtung in klinischen Studien oder auch im klinischen Alltag geeignet.

Ferner besitzt die kombinierte Anwendung beider Geräte mit dem EDSS das Potential für eine differenziertere Diagnostik, welche ein umfassenderes Verständnis für die individuelle Beeinträchtigung eines Patienten liefert. Dadurch ergeben sich zukünftig möglicherweise Ansätze für die Entwicklung personalisierter Therapiestrategien.

## 1.2 Abstract English

Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system that leads to reduced motor function and lower daily physical activity levels.

To assess and monitor the extent of neurological disability the patient is most commonly assessed by a physician using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Although the EDSS is being criticized as a non-quantitative measure with low sensitivity to detect changes and reportedly high intra- and inter-rater variability it has remained the gold standard in clinical use.

In this work two objective and rater-independent tools are introduced that measure the patient's motor function and physical activity, an objective motion analysis system and an activity monitor.

Both devices are examined in a patient and a healthy age- and gender-matched control group. The motion sensor analyses walking and sway while standing in a controlled environment, while the activity monitor captures physical activity levels during daily routine for a period of one week.

Significant differences between patients and controls were observed with both tools. In addition, measurement results from the motion sensor as well as from the activity monitor correlated with the disability grade obtained with the EDSS but not with each other.

High intraclass correlation coefficients from the motion analysis system underline its high reliability. Its significant correlation with the clinical gold standard, the EDSS and its motor subscores, shows its ability to represent a clinical significant motor dysfunction. Likewise physical activity levels declined with more severe neurologic impairment represented with the EDSS, but the influence of motor dysfunctions alone on daily physical activity levels was not strong enough to produce a significant correlation and suggests that there are also other factors which have to be taken into consideration.

Compared to a neurologic examination both devices are more rater-independent and thus more objective, less complicated and more sensitive to subtle changes. Due to lesser use of personnel resources they are more cost effective and thus enable more measurements with smaller intervals.

In conclusion, the high objectivity and cost effectiveness as well as the very high reliability of the motion sensor enable both devices to provide useful and additional valid information to the EDSS in particular for observing long-time changes i.e. in clinical studies or in clinical use.

Furthermore as it may be capable of giving a more profound understanding of the patients' impairments, they might be useful in the future in designing more personalized therapy strategies.

## **1.3 Einleitung**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch progredient verlaufende und nicht heilbare degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die mit einer komplexen und bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägten Beeinträchtigung der motorischen Funktion einhergeht[1–5]. Eine solche Beeinträchtigung verursacht u. a. eine verminderte Selbstständigkeit und führt zudem bei 59% der Patienten zu einem Arbeitsplatzverlust[4, 6]. Die eingeschränkte Fähigkeit zur Bewältigung des Alltags hat außerdem zur Folge, dass die soziale Teilhabe und die Lebensqualität sinken[4].

Da eine Einschränkung der motorischen Funktion schon frühzeitig eine Belastung für den Patienten darstellen kann, müssen klinische Methoden zur Erfassung einer subtilen Dysfunktion ausreichend sensitiv sein[3].

### **1.3.1 Gehfähigkeit und posturale Kontrolle als wichtige Parameter der motorischen Funktion**

#### *1.3.1.1 Gehfähigkeit*

Insbesondere die Gehfähigkeit ist ein wichtiger Parameter der motorischen Funktion und eine reduzierte Gehfähigkeit führt zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Patienten in seinem Alltag[3, 4]. Je nach untersuchter Population rangiert die Prävalenz von Patienten, die über eine solche signifikante Einschränkung berichten, zwischen 50% bis zu über 90%[4, 5]. Aber nicht nur die hohe Prävalenz, sondern auch die hohe Bedeutung der Gehfähigkeit für den einzelnen Patienten, macht deren Erfassung so wichtig. 85% der MS-Patienten beschreiben motorische Dysfunktionen und Gehprobleme als die größte Krankheits-assoziierte Einschränkung und fürchten insbesondere den damit verbundenen Verlust von Selbstständigkeit und damit einhergehende Einschränkungen des Alltags und der Lebensqualität[4].

#### *1.3.1.2 Posturale Kontrolle*

Neben der Gehfähigkeit kann bei der MS auch die Fähigkeit die Balance bei verschiedenen Körperpositionen und Aktivitäten zu halten - posturale Kontrolle - eingeschränkt sein. In einer Studie berichteten 92% einer Patientenkohorte mit einer mittleren Krankheitsdauer von 12 Jahren, dass sie schon einmal Balance-Probleme erlebt hätten. Mit 74% beurteilt der überwiegende Anteil dieser Patienten, dass dies für sie ein moderates bis großes Problem darstellt[5]. Probleme mit der posturalen Kontrolle sowie schon erlebte Stürze erhöhen die Angst zu fallen[7]. Dies betrifft mehr als die Hälfte (62%) der Patienten und führt bei 67% der Betroffenen zu einer Reduktion der körperlichen Aktivitäten[7].

### **1.3.2 Körperliche Aktivität im Alltag**

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen MS-Patienten deutlich geringere Aktivitätslevel im Alltag[8–11]. Es existieren eindeutige Hinweise auf einen positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf die allgemeine Gesundheit[12, 13]. Daneben berichten einzelne Studienautoren über einen möglichen positiven Effekt körperlicher Aktivität auch auf den Verlauf von MS[8, 14–18]. Trotz dessen erfüllen nur 20% der Patienten Public Health Guidelines zu körperlicher Aktivität (vs. 47% der gesunden Bevölkerung)[10].

### **1.3.3 Derzeitiger Goldstandard zur Erfassung der klinischen Beeinträchtigung durch MS**

Der 1983 von Kurtzke entwickelte Expanded Disability Status Scale (EDSS) ist noch heute der Goldstandard zur Beurteilung der Krankheitsaktivität von MS. Erfasst durch einen Neurologen gibt er auf einer ordinalen Skala von 0 bis 10 (0: keine Einschränkung durch die Krankheit und 10: Tod durch MS)

einen Überblick über den allgemeinen Grad der Behinderung. Der Endwert setzt sich aus verschiedenen Unterkategorien der einzelnen Funktionssysteme zusammen, von welchen das Pyramidalsystem (als Pyramidal-Wert), das cerebelläre System (als cerebellärer Wert) und die erfragte maximale Gehstrecke in Metern eine indirekte Aussage über die motorischen Funktion erlauben[19].

Im Zuge einer kritischen Auseinandersetzung mit dem EDSS manifestieren sich vor allem drei Kritikpunkte. Erstens führt die subjektive Einschätzung des Neurologen zu einer für einen Goldstandard relativ geringen Objektivität und Reliabilität[19–21]. Zweitens besitzt der EDSS sowohl im Bereich von sehr geringer als auch von sehr hoher klinischer Beeinträchtigung eine geringe Sensitivität für eine subtile Veränderung[19–23]. Drittens kann eine ordinale Skala aufgrund unterschiedlicher Abstände zwischen zwei Punktwerten eine Veränderung im Zeitverlauf nicht adäquat widerspiegeln[4, 20].

### **1.3.4 Kinect mit Gang- und Standanalyse zur objektiven Erfassung der motorischen Funktion**

Der von Microsoft® für die Spielekonsole Xbox 360 entwickelte Bewegungssensor Microsoft Kinect® (Kinect)[24] arbeitet im Gegensatz zu den bisherigen Goldstandards im Bereich der Bewegungssensoren nicht auf Basis von Markern. Die Kinect emittiert Infrarotstrahlen und analysiert anhand der reflektierten und empfangenen Lichtstrahlen die Bewegungen[24]. Mithilfe des vom Hersteller zur Verfügung gestellten Software Development Kit[25] wurde von der Firma Motognosis®[26] ein an klinisch-neurologischen Untersuchungen orientiertes Programm entwickelt, das zur Analyse des Gang- und Standverhaltens der getesteten Personen genutzt werden kann.

Aufgrund guter Validierungsstudien mit gesunden Probanden[27–31] und Patienten mit Morbus Parkinson[32] wurde die Anwendung der Kinect in einer MS-Population getestet, zunächst im Rahmen einer Pilotstudie[33]. Nach vielversprechenden Resultaten[33] erfolgte eine Erweiterung dieser Studie. Zunächst mit Einschluss einer höheren Probandenzahl[34, 35] und anschließend im Rahmen eines weiterführenden Projektes mit Bezug zur körperlichen Aktivität[36], deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

### **1.3.5 SWAmi zur objektiven Erfassung der körperlichen Aktivität im Alltag**

Der Aktivitätsmesser SenseWear Armband Mini (SWAmi) erfasst über die Beschleunigung in drei Achsen, die Hauttemperatur, den Wärmefluss und die Leitfähigkeit der Haut den Energieumsatz und die Schrittzahl des Probanden und ermöglicht somit eine Einschätzung der körperlichen Aktivität dieses Probanden[37, 38].

Das Vorgängermodell wurde in einer MS-Kohorte untersucht[39] und verschiedene Studien mit gesunden Probanden versprechen eine bessere Verlässlichkeit des hier genutzten Nachfolgemodells[40, 41].

## **1.4 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit wird der klinische Nutzen der Testinstrumente Kinect und SWAmi in einer MS-Kohorte beurteilt.

Im ersten Abschnitt wird der Frage nachgegangen, welchen Stellenwert die Kinect als klinisches Testinstrument zur objektiven Erfassung der motorischen Funktion einnehmen kann und ob sie als Ergänzung zu - oder anstelle von - dem EDSS sinnvoll einsetzbar ist.

Dafür wird zunächst beurteilt, inwieweit die Kinect die Gütekriterien Objektivität und Reliabilität erfüllt. Es wird außerdem die Assoziation mit dem Gesamt-EDSS sowie den motorischen Unterkategorien untersucht. Anschließend werden die Vor- und Nachteile gegenüber dem EDSS diskutiert.

Im zweiten Abschnitt wird diskutiert, ob die objektive Erfassung der körperlichen Aktivität durch einen Aktivitätsmesser wie den SWAmini zusätzlich zu dem EDSS und der Kinect sinnvoll ist.

Da vorhandene Daten einen Zusammenhang zwischen gestörter motorischer Funktion und geringerer körperlicher Aktivität vermuten lassen, wird die Assoziation von körperlicher Aktivität sowohl mit dem Gesamt-EDSS als auch mit den motorischen Unterkategorien und der Kinect untersucht.

Abschließend wird die Frage beantwortet, ob eine kombinierte Anwendung der Kinect und des SWAmini sinnvoll ist.

## **1.5 Methodik**

Die erste große Kohorte führte nur die Kinect-Messungen durch:

- 90 MS-Patienten, mittleres Alter 43 (SD 11), mittlerer BMI 25,3 (SD 4,8), medianer EDSS 2,5 und 57% weiblich
- 59 gesunde Kontrollen, mittleres Alter 41 (SD 14), mittlerer BMI 24,9 (SD 4,1) und 58% weiblich; keine signifikanten Unterschiede im t-Test bzw.  $\chi^2$ -Quadrat-Test

Bei der zweiten Kohorte wurde noch zusätzlich zu den Kinect-Messungen die körperliche Aktivität erfasst:

- 26 MS-Patienten, mittleres Alter 50,9 (SD 5,2), mittlerer BMI 26,0 (SD 3,5), medianer EDSS 4,0 und 62% weiblich und
- 30 gesunde Kontrollen, mittleres Alter 49,7 (SD 8,3), mittlerer BMI 25,3 (SD 3,9) und 67% weiblich; keine signifikanten Unterschiede im t-Test bzw.  $\chi^2$ -Quadrat-Test

### **1.5.1 Gang- und Standanalysen**

Die Gang- und Standanalysen wurden von allen Teilnehmern auf einer ebenen Fläche vor dem Kinect Sensor nach Anweisungen des Untersuchers durchgeführt.

Für die Ganganalyse starteten die Probanden in 5 Meter Entfernung zum Kinect Sensor und gingen nach einem Startsignal mit maximaler Geschwindigkeit darauf zu. Die Analyse startete automatisch, nachdem die Probanden in einen Bereich von 3,5 Metern vor dem Sensor gelangten und endete automatisch bei 1,5 Meter Entfernung zum Sensor.

Gemessen wurde die mittlere Gehgeschwindigkeit (Short Maximum Speed Walk, SMSW in m/s).



Für die Standanalyse standen die Probanden in 2,5 Meter Entfernung zum Sensor mit geschlossenen Beinen und geschlossenen Augen für 15 Sekunden.

Gemessen wurde das Schwanken des Körperschwerpunktes in Höhe der Hüfte um die Körperstandbasis, erfasst als mittlere Winkelgeschwindigkeit (Geschwindigkeit der Änderung eines Winkels um seine Achse) in allen Richtungen (Mean Angular Sway Velocity, MSV-3D in °/s).

Für die Beurteilung der Interkorrelationsanalyse der Kinect-Messungen wurden alle Messungen dreimal hintereinander durchgeführt.

### **1.5.2 Körperliche Aktivität**

Der Aktivitätsmesser SWAmi wurde nur von der zweiten kleineren Kohorte getragen. Die Tragedauer betrug 7 Tage, getragen wurde nur tagsüber und am linken Oberarm; Wasseraktivitäten sollten unterlassen werden.

Zur Beurteilung der körperlichen Aktivität im Alltag wurde die Schrittzahl sowie der Energieumsatz genutzt, vom Gerät als metabolisches Äquivalent (MET) herausgegeben (1 MET  $\approx$  1 kcal pro kg Körpergewicht pro Stunde  $\approx$  Ruheenergieumsatz)[42–44].

## **1.6 Ergebnisse**

Die dargestellten Ergebnisse zu den Gang- und Standanalysen (Publikation 1 und 2) beziehen sich nur auf die erste große Kohorte; die Ergebnisse zu körperlicher Aktivität beziehen sich auf die zweite Kohorte (Publikation 3). Auch die Assoziationsanalysen zwischen motorischer Funktion und körperlicher Aktivität (unveröffentlicht) beziehen sich auf die zweite Kohorte.

### **1.6.1 Ganganalyse: Short Maximum Speed Walk = SMSW (Publikation 1)[35]**

Die maximal mögliche Gehgeschwindigkeit war bei den Patienten signifikant geringer als bei der gesunden Kontrollgruppe (MS-Patienten durchschnittlich 1,66 m/s und gesunde Kontrollen 1,83 m/s;  $p = 0,001$  im t-Test).

Deutlich war auch eine signifikante Korrelation zwischen einer geringeren Geschwindigkeit und einer höheren neurologischen Beeinträchtigung im Gesamt-EDSS ( $\rho = -0,586$ ;  $p < 0,001$ ), sowie den für die motorische Funktion relevanten Unterkategorien des EDSS: mit dem Pyramidal-Wert ( $\rho = -0,432$ ;  $p < 0,001$ ), dem Kleinhirn-Wert ( $\rho = -0,463$ ;  $p < 0,001$ ) und der maximalen Gehstrecke ( $\rho = 0,434$ ;  $p < 0,001$ , alles Spearmans Korrelationsanalysen).

Die Retestreliabilität war sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollen sehr hoch (MS-Patienten ICC 0,985 [95% Konfidenzintervall 0,979 – 0,990] und gesunde Kontrollen ICC 0,977 [95% Konfidenzintervall 0,965 – 0,986]).

### **1.6.2 Standanalyse: Mean Sway Velocity – 3D = MSV-3D (Publikation 2)[34]**

Das Schwanken beim geschlossenen Stand mit geschlossenen Augen erfasst als mittlere Winkelgeschwindigkeit in allen Richtungen (MSV-3D) war bei den Patienten deutlich stärker ausgeprägt (MS-Patienten 0,519 °/s und gesunde Kontrollen 0,286 °/s;  $p < 0,001$  im t-Test).

Außerdem korrelierte auch hier eine höhere Winkelgeschwindigkeit mit einer stärkeren neurologischen Beeinträchtigung im Gesamt-EDSS ( $\rho$  0,514;  $p < 0,001$ ), sowie den Unterkategorien: Pyramidal-Wert ( $\rho$ : 0,232,  $p = 0,029$ ), Kleinhirn-Wert ( $\rho$ : 0,558,  $p < 0,001$ ) und maximaler Gehstrecke ( $\rho$ : -0,348,  $p = 0,001$ , alles Spearmans Korrelationsanalysen)

Die Retestrelabilität war insbesondere bei den Patienten sehr hoch (MS-Patienten ICC 0,977 und gesunde Kontrollen ICC 0,761, F-Signifikanz beide  $< 0,001$ ).

Eine Assoziation der Winkelgeschwindigkeit beim Schwanken und der maximalen Gehgeschwindigkeit war signifikant, aber nur moderat ( $\rho$ : -0,473,  $p < 0,001$ , Pearsons Korrelationsanalyse).

Wir nahmen die Werte vom MSV-3D der gesunden Probanden als Kontrolle und berechneten die 95. Perzentile, um besonders auffällige Abweichungen zu erfassen. Dieser Wert von 0,501 °/s wurde von 36,7% der Patienten überschritten. Diese Patientensubgruppe hatte im Vergleich zu der anderen Patientensubgruppe einen höheren EDSS (1,5 Punkte im Durchschnitt;  $p < 0,001$  Mann-Whitney-U-Test) und war im SMSW 0,24 m/s langsamer ( $p < 0,001$  Mann-Whitney-U-Test). Auch die Unterschiede in den Unterkategorien Pyramidal-Wert, Kleinhirn-Wert und maximale Gehstrecke waren signifikant ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  und  $p = 0,001$ , alle Mann-Whitney-U-Tests).

### **1.6.3 Körperliche Aktivität (Publikation 3)[36]**

MS-Patienten machten im Durchschnitt etwa 431 Schritte und gesunde Kontrollen 563 Schritte pro Stunde ( $p = 0,004$ , t-Test). Der Gruppenunterschied zeigte sich noch deutlicher bei dem mittleren Energieumsatz pro Tag (MET), hier hatte die Patientenkohorte einen mittleren MET von 1,53 und die Kontrollkohorte 1,77 ( $p < 0,001$ , t-Test).

Auch zeigten beide Parameter eine Korrelation mit dem EDSS, eine stärkere neurologische Beeinträchtigung, also ein höherer EDSS, war mit einer geringeren Schrittzahl ( $\rho = -0,534$ ;  $p = 0,005$ ) und einem niedrigeren mittleren MET ( $\rho = -0,411$ ;  $p = 0,037$ , beide Spearmans Korrelationsanalyse) assoziiert.

Eine explorative Interkorrelation zwischen den beiden Parametern Schrittzahl und mittlerem MET zeigte eine starke Assoziation ( $\rho$  0,570;  $p < 0,01$  Pearsons Korrelationsanalyse).

Auch in dieser Kohorte war die Rate an Arbeitslosigkeit überdurchschnittlich hoch mit 14 von 26 MS-Patienten (etwa 54%).

#### *1.6.3.1 Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und motorischer Funktion*

In einer explorativen Interkorrelationsanalyse wurden die Parameter der Kinect und des SWAmini untereinander korreliert. Hier zeigten sich keine signifikanten Assoziationen (Daten nicht publiziert). Auch die zusätzlich durchgeführte Korrelation zwischen den Aktivitätsparametern und den motorischen Unterkategorien des EDSS (Pyramidal-Wert, cerebellärer Wert und Gehstrecke) ergab nur eine signifikante positive Assoziation mit der erfragten maximalen Gehstrecke (Schrittzahl:  $\rho$  0,511;  $p = 0,015$  und mittlerer MET:  $\rho$  0,472;  $p = 0,027$ ; beides Spearmans Korrelationsanalyse) (Daten nicht publiziert).

## 1.7 Diskussion

### 1.7.1 Objektive Bewegungsanalyse erfasst durch die Kinect

Sowohl die Gang- als auch die Standanalyse mit der objektiven Bewegungsanalyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und MS-Patienten.

Die Kinect ist also in der Lage, eine klinisch-signifikante neurologische Beeinträchtigung zu erfassen.

#### *1.7.1.1 Beurteilung der Kinect in Hinblick auf die Gütekriterien*

Zur Beurteilung der Kinect als Testinstrument für den klinischen Alltag oder für klinische Studien dient die Untersuchung im Hinblick auf die drei Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und konvergente Validität mit dem klinischen Goldstandard.

Als ein technisches Gerät ist die Kinect unabhängig von subjektiven Einflüssen des Untersuchers. Die Messung des Parameters SMSW beispielsweise ist sehr standardisiert, da der Beginn und das Ende der Aufzeichnung der Kinect-Messung automatisch startet und endet, sobald der Proband in einen definierten Bereich vor der Kamera eintritt und diesen verlässt.

Die hier durchgehend hohen bis sehr hohen Interkorrelationskoeffizienten insbesondere in der Patientengruppe (ICC 0,985 bzw. 0,977) der hier durchgeführten Kinect-Messungen liegen in dem Bereich bereits beschriebener Werte[27, 28] und unterstreichen damit deren sehr hohe Reliabilität. Daraus folgt, dass eine einzige Messung ausreichend ist, um eine verlässliche Einschätzung zur motorischen Funktion des Patienten machen zu können.

Zur Überprüfung der konvergenten Validität der Kinect in der Erfassung einer motorischen Dysfunktion, wurden in diesem Rahmen die Kinect-Messungen mit dem EDSS verglichen, welcher trotz aller Kritik (s.u.) eine breite internationale Akzeptanz aufweist und damit derzeit seine Berechtigung als Goldstandard im klinischen Alltag hat. Sowohl der SMSW als auch der MSV-3D korrelierten signifikant mit dem Gesamt-EDSS ( $\rho$ : 0,514 bzw. -0,586) und den einzelnen motorischen Unterkategorien (Pyramidal-Wert, Kleinhirn-Wert und maximale Gehstrecke).

Anhand der Ergebnisse lässt sich folglich bestätigen, dass die Kinect in der Lage ist, mithilfe einer einfachen Messung eine objektive Einschätzung zur motorischen Funktion zu liefern.

#### *1.7.1.2 Interpretation der unterschiedlichen Korrelationen von SMSW und MSV-3D*

Der SMSW korrelierte am stärksten mit dem Gesamt-EDSS und in etwa gleich stark mit den drei Unterkategorien Pyramiden-, Kleinhirn-Wert und Gehstrecke ( $\rho$ : -0,432, -0,463 und 0,434). Dies legt den Schluss nahe, dass die maximale Gehgeschwindigkeit von den verschiedenen motorischen Systemen in etwa gleichem Maße beeinflusst wird. Dadurch bietet sich dieser Parameter sehr gut an, um einen allgemeinen Eindruck von der motorischen Funktion eines Patienten zu bekommen.

Unterstützt wird diese Annahme durch verschiedene Studien, in denen die maximale Gehgeschwindigkeit mit dem EDSS verglichen wurde. Hier zeigte sich die Gehgeschwindigkeit bezüglich der Sensitivität eine frühe klinische Veränderung zu detektieren bzw. der prädiktiven Validität, eine klinische Veränderung im Zeitverlauf vorherzusagen, dem EDSS überlegen[20, 22, 23].

Der MSV-3D auf der anderen Seite zeigte die stärkste Assoziation mit dem Kleinhirn-Wert ( $\rho$ : 0,558), während die Assoziation zum Gesamt-EDSS zwar ähnlich stark ( $\rho$ : 0,514), zu den anderen motorischen Unterkategorien jedoch eher schwach waren ( $\rho$ : 0,232 und -0,348). Diese Ergebnisse unterstützen die theoretische Annahme, dass die Winkelgeschwindigkeit beim Schwanken vor allem mit der posturalen Kontrolle, repräsentiert in den Kleinhirnfunktionen, assoziiert ist. Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich der Parameter MSV-3D als guter Indikator für Balance-Probleme nutzen.

Anhand der Daten von gesunden Kontrollen lassen sich definierte cut-off-Werte berechnen (hier die 95. Perzentile). Dies ermöglicht eine einfache und schnelle Detektion von Patienten mit gestörter Balance bzw. posturaler Kontrolle, welche in dieser Art und Weise mit dem EDSS nicht möglich ist. Eine individuelle Betreuung solcher Patienten ist wichtig, da bei gestörter posturaler Kontrolle eine erhöhte Sturzangst und Fallgefahr besteht[7, 45].

Die nur moderate Korrelation zwischen den beiden Parametern SMSW und MSV-3D ( $\rho$ : -0,473) unterstreicht, dass beide zwar Aspekte der motorischen Funktion erfassen, die miteinander zusammenhängen, jedoch unterschiedlich sind.

Somit lässt sich bestätigen, dass die Kinect mithilfe des SMSW und des MSV-3D eine objektive Einschätzung zur Gehfähigkeit und zur posturalen Kontrolle liefert.

#### *1.7.1.3 Vorteile gegenüber dem EDSS*

Bezüglich der folgenden Kritikpunkte des EDSS zeigt sich die Kinect überlegen.

Erstens ist die Objektivität und Reliabilität des Gesamt-EDSS und in noch stärkerem Maße der Unterkategorien für einen designierten Goldstandard gering, da diese sehr stark von der subjektiven Einschätzung des untersuchenden Neurologen abhängig sind und deren Beurteilung sowohl eine Untersuchungs- als auch eine Untersucher-abhängige Varianz aufweist (kappa-Werte für die Untersucher-abhängige Reliabilität des Gesamt-EDSS: 0,32 – 0,76 und für die einzelnen Unterkategorien: 0,23 – 0,58)[20, 21]. Dadurch wird eine verlässliche Verlaufsbeobachtung insbesondere im Rahmen klinischer Studien, aber auch für den klinischen Alltag erschwert.

Hier ist die Kinect objektiver und reliabler, weist also eine geringere Variabilität auf (s.o.).

Zweitens ist der EDSS wenig sensitiv insbesondere gegenüber frühen klinischen Veränderungen [20–23]. Hier zeigte sich eine höhere Sensitivität der Gehgeschwindigkeit, welche im Gegensatz zum EDSS auch mit der späteren Entwicklung der motorischen Einschränkung korrelierte[20, 22, 23]. Daher erscheint der EDSS unzuverlässig, frühe subtile klinische Veränderungen zu erfassen, welche jedoch schon eine Belastung für den Patienten darstellen können[3]. Zudem stützen sich Veränderungen im oberen Bereich der EDSS-Skala, also bei sehr starker klinischer Beeinträchtigung, v. a. auf die verbliebene Gehstrecke, obwohl gerade bei stark geheingeschränkten Patienten weitere Faktoren wie Balance sehr wichtig sind[3–5, 19].

Aufgrund der geringeren Variabilität der Kinect-Messungen kann man gemessene Unterschiede verschiedener Kinect-Messungen schon frühzeitiger auf klinisch-signifikante Veränderungen und nicht auf Messfehler zurückführen; die Sensitivität ist also höher. Zudem ermöglichen verschiedene Kinect-Parameter differenziertere Aussagen zu der Gehfähigkeit oder der posturalen Kontrolle. Hinzu kommt, dass mit der Kinect auch motorisch deutlich stärker betroffene Patienten noch untersucht werden können, eine Mindestgehstrecke von wenigen Metern ist hier ausreichend und erlaubt so auch die Diagnostik von

geringeren Veränderungen bei motorisch stark eingeschränkten Patienten. Der EDSS kann ab einer verbliebenen Gehstrecke von unter 500 Metern und solange keine Gehhilfe nötig ist nur Veränderungen abbilden, wenn sich die Gehstrecke um 100 Meter ändert[19].

Drittens ist eine Verschlechterung des EDSS aufgrund der ordinalen Skala insbesondere im Zeitverlauf nicht unbedingt äquivalent zu der klinischen Entwicklung, auch die Spannweiten zwischen zwei verschiedenen Punktwerten im unteren und im oberen Bereich des EDSS spiegeln unterschiedliche klinische Veränderungen wider und sind abhängig vom Ausgangswert[4, 20]. Dies erschwert die Beurteilung einer Veränderung z.B. im Rahmen von klinischen Therapiestudien.

Hier ist die Interpretation von Veränderungen im Zeitverlauf mit der Kinect vermutlich zuverlässiger, da eine auf numerischen Daten basierte Untersuchung diesbezüglich verlässlicher ist, als eine auf einer ordinalen Skala beruhende Veränderung[4, 20, 22, 23].

Mithilfe präzise formulierter Instruktionen und Standard Operating Procedures (SOPs) einfache Durchführung ermöglicht es auch unerfahrenem Personal die Messungen durchzuführen, sodass hierfür im Gegensatz zum EDSS kein erfahrener Neurologe notwendig ist. Dies ist nicht nur im klinischen Alltag, sondern auch bei der Therapieüberwachung im Rahmen klinischer Studien sinnvoll, da dadurch auch häufigere Messwiederholungen einfacher durchzuführen sind.

Zudem ist die Messung der motorischen Funktion mithilfe der Kinect auch dank der hohen Reliabilität, welche nur eine einzige Messung notwendig macht, deutlich weniger zeitintensiv als eine gründliche neurologische Untersuchung zur Erhebung des EDSS und somit auch im hektischen Klinikalltag einfacher möglich. Durch den geringeren zeitlichen und personellen Aufwand ist sie also auf lange Sicht auch kosteneffektiver.

Außerdem ermöglicht eine differenziertere Diagnostik einzelner Probleme, wie beispielsweise eine gestörte Balance anhand definierter cut-off-Werte (s.o.), eine gezieltere und personalisierte Therapiestrategie.

Ein weiterer zukünftig möglicher Einsatzort ist die Durchführung der Messungen bei den Patienten zuhause. Dies würde eine noch genauere und lückenlosere Dokumentation der Veränderung der motorischen Funktion bei dem einzelnen Patienten erlauben. Hieraus ergäben sich mehrere Vorteile: die durch häufigere Messungen möglich gemachte potentiell frühere Detektion einer subtilen Veränderung, die vom Patienten noch nicht wahrgenommen wird und auf einen Schub hindeutet oder die Integration der durch die Kinect-Messungen gewonnenen Daten in speziell für den einzelnen Patienten entwickelte Übungen, um beispielsweise die Balance zu trainieren, möglicherweise auch im Rahmen eines konstruierten Spieles über die Kinect-Kamera und einen Fernschirmschirm.

#### *1.7.1.4 Nachteile gegenüber dem EDSS*

Der EDSS ist nicht nur national der Goldstandard in der Erfassung der neurologischen Dysfunktion bei MS-Patienten, sondern auch international weit anerkannt und in einem Großteil der publizierten Studien verwendet. Dadurch wird eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien und unterschiedlicher Therapiestrategien in anderen Ländern besser gewährleistet. Zudem gibt der EDSS einen guten Überblick über die gesamte neurologische Beeinträchtigung und nicht nur die motorische Funktion[19].

Außerdem muss für die Nutzung der Kinect diese zunächst gekauft und installiert werden. Neben der Hardware wird auch die spezielle Software benötigt. Ebenso braucht man einen geeigneten ausreichend großen Untersuchungsraum, da sich während der Messungen keine anderen Personen im Messbereich

aufhalten können, wodurch beispielsweise ein Flur unpraktisch ist. Dieser Umstand erschwert möglicherweise die Nutzung für einen niedergelassenen Neurologen und schränkt den Einsatz der Kinect auf Kliniken und neurologische Ambulanzen ein.

Aus diesen Gründen kann nicht empfohlen werden, den EDSS komplett durch die Kinect-Messungen zu ersetzen. Die Kinect dient vielmehr der Ergänzung der Informationen durch den EDSS und erlaubt möglicherweise eine längere Intervalldauer zwischen den EDSS-Erhebungen, wenn regelmäßig Kinect-Messungen durchgeführt werden können.

### **1.7.2 Körperliche Aktivität erfasst durch einen Aktivitätsmesser**

Erwartungsgemäß waren MS-Patienten signifikant weniger körperlich aktiv bezogen auf die SWAmini-Parameter Schrittzahl und mittlerer MET-Wert. Das untermauert die Aussage publizierter Studien[8, 11, 18], sowie die theoretische Konzeptualisierung von körperlicher Aktivität als Verhaltenskorrelat zur klinischen Beeinträchtigung durch die Erkrankung MS[46, 47]. Die in dieser Kohorte beobachtete Rate an Arbeitslosigkeit (54%) ist auch ähnlich wie zuvor beschriebene Werte (59%)[6].

Die durchgeführte Interkorrelationsanalyse zwischen Schrittzahl und mittlerem MET-Wert zeigte eine moderate Assoziation ( $\rho$  0,570). Das verdeutlicht, dass beide Parameter, obgleich objektive Parameter für die Erfassung körperlicher Aktivität, unterschiedliche Aspekte dieser repräsentieren.

Die verringerte Schrittzahl und der geringere mittlere MET-Wert bei den Patienten unterstützen die Aussage, dass Reduktionen der körperlichen Aktivität zum einen mit einer reduzierten Gehmobilität und zum anderen mit einer Reduktion anstrengender Tätigkeiten, die einen hohen Energieumsatz erfordern, einhergeht[48–50].

#### *1.7.2.1 Beurteilung des SWAmini in Hinblick auf die Anwendbarkeit*

Ebenso wie die Kinect ist der SWAmini ein technisches Gerät und dadurch ebenso, wenn nicht sogar mehr als die Kinect, unabhängig vom Untersucher.

In diesem Rahmen wurde keine Reliabilitätsprüfung der SWAmini-Parameter durchgeführt. Da andere Arbeiten jedoch einen Zeitraum von 3 Tagen für ausreichend halten[51], scheint die Empfehlung, den SWAmini eine Woche zu tragen, ausreichend Sicherheit für reliable Daten zu bieten. Um diese Sicherheit zu erhöhen, wurde eine spezielle Instruktion der Teilnehmer vor dem Tragezeitraum durchgeführt, um besondere Situationen, wie Urlaub, elektive Operationen etc. zu vermeiden. Die hier ebenfalls im Anschluss der Tragezeit durchgeführte Befragung der Probanden hinsichtlich Repräsentativität der aufgezeichneten Woche war zusätzlich sinnvoll und ermöglichte dadurch eine noch größere Verlässlichkeit der gewonnenen Daten.

Bei zwei Probanden funktionierte jedoch aufgrund einer fehlerhaften Anwendung das automatische Einschalten des Gerätes nicht, während bei der Übertragung der Daten eines anderen Probanden diese verloren gingen. Nichtsdestotrotz war die Akzeptanz des SWAmini in beiden Gruppen sehr groß und keiner der Probanden brach die Erfassung der körperlichen Aktivität während des vorgesehenen Zeitraumes vorzeitig ab. Auch die Auswertung der Aktivitätslevel, die den Teilnehmern im Anschluss an die Studie zugeschickt worden ist, wurde sehr positiv aufgenommen.

Ein Faktor, der unsere Analysen jedoch möglicherweise beeinflusste, war die Tatsache, dass für diesen Part zum großen Teil in einer MS-Sport-Gruppe rekrutiert wurde, es somit folglich zu einem möglichen

Selektionsbias kam. Trotzdem war der SWAmini in der Lage einen deutlichen Gruppenunterschied zu detektieren.

### *1.7.2.2 Assoziation mit der klinisch-neurologischen Beeinträchtigung erfasst durch den Gesamt-EDSS*

Analog zu den Kinect-Parametern, wurden auch die beiden SWAmini-Parameter mit der neurologischen Beeinträchtigung, erfasst im Gesamt-EDSS, korreliert. Hier zeigten sowohl eine geringere Schrittzahl als auch ein geringerer mittlerer MET eine signifikante Assoziation mit einer stärkeren neurologischen Beeinträchtigung ( $\rho$ : -0,534,  $p = 0,005$  und  $\rho$ : -0,477,  $p = 0,014$ ; beide Spearmans Korrelationsanalyse). Diese sind somit ähnlich zu bisher gefundenen Ergebnissen, bei denen die Korrelationskoeffizienten zwischen -0,34 und -0,70 lagen[49, 52–55].

Durch die Erfassung der körperlichen Aktivität im Alltag bietet der SWAmini die Möglichkeit, die Lücke zwischen neurologischer Untersuchung im klinischen Setting und realer Beeinträchtigung der Patienten in ihrem Alltag zu schließen, welches der EDSS in dieser Weise nicht vermag[20].

### *1.7.2.3 Assoziation mit der motorischen Funktion erfasst durch die Kinect und die EDSS-Unterkategorien*

Aufgrund publizierter Daten, die einen Zusammenhang zwischen gestörter motorischer Funktion und körperlicher Aktivität nahelegen[55–63], ergab sich die Frage nach einer Assoziation zwischen beiden Faktoren. Daher wurde bei allen Probanden, die den Aktivitätsmesser trugen, auch eine objektive Bewegungsanalyse durchgeführt.

Entgegen unserer anfänglichen Hypothese war die Assoziation zwischen beiden Geräten nicht stark genug, um bei dieser Gruppengröße statistische Signifikanz zu erreichen (Daten nicht publiziert).

Auch bei der Untersuchung der einzelnen EDSS-Unterkategorien war nur die Assoziation mit der Gehstrecke signifikant, dafür war diese aber ähnlich stark, wie mit dem Gesamt-EDSS (Schrittzahl mit Gesamt-EDSS  $\rho$  -0,534 und mit Gehstrecke  $\rho$  0,511; mittlerer MET mit Gesamt-EDSS  $\rho$  -0,411 und mit Gehstrecke  $\rho$  0,472). Diese positive Assoziation lässt sich auch dadurch erklären, dass der EDSS zu einem großen Teil durch die erfragte Gehstrecke definiert ist. Der Unterschied zwischen EDSS 4,0 und 4,5 besteht beispielsweise allein in der Fähigkeit eine Strecke von 500m ohne Gehhilfe oder Pause gehen zu können oder nicht[19, 64]. Auch insbesondere die Werte über 4,5 sind fast nur durch die verbliebene Gehstrecke bzw. den Gebrauch einer Gehhilfe definiert[19].

Die vorliegende Arbeit untersucht als Erste dieser Art einen Zusammenhang zwischen Parametern objektiver Bewegungsanalyse und objektiv erfasster körperlicher Aktivität mithilfe eines Aktivitätsmessers in einer Population mit MS-Patienten. Hier zeigte sich keine Assoziation zwischen objektiv erfasster Einschränkung der motorischen Funktion und objektiv gemessener körperlicher Aktivität im Alltag. Damit widersprechen die vorliegenden Ergebnisse den vorher publizierten und hauptsächlich auf subjektiven Einschätzungen beruhenden Daten[58, 61, 63], wie auch die hier beobachtete Assoziation körperlicher Aktivität mit der erfragten Gehstrecke beim EDSS[19].

Basierend auf der Annahme, dass objektiv erfasste Daten verlässlicher als subjektive Einschätzungen sind, lässt sich schlussfolgern, dass sowohl Patienten als auch Untersucher den Einfluss der motorischen Funktion auf die körperliche Aktivität überschätzen. Die motorische Funktion, repräsentiert durch den Pyramidal-Wert und cerebellären Wert im EDSS und erfasst durch die Kinect, besitzt nicht den großen Einfluss auf die körperliche Aktivität, wie oft postuliert und vermutet wird (s.o.).

Bestätigen lässt sich diese Hypothese durch Arbeiten, welche den berichteten Zusammenhang zwischen motorischer Funktion und körperlicher Aktivität als indirekt beschreiben. Dieser werde vor allem durch Faktoren wie Selbsteffektivität[65] oder Depressionen und Fatigue[46] mediiert. Es spielen also viele weitere Krankheits-assoziierte Faktoren eine beeinflussende wichtige Rolle, wie neben Depressionen, Fatigue und Selbsteffektivität auch Umweltfaktoren, soziales Umfeld, Berufsfähigkeit bzw. –unfähigkeit und Verhaltensaspekte[10, 46, 53, 56, 57, 65].

Nicht zuletzt zeigt sich auch bei gesunden Probanden eine enorme Varianz in der Ausübung von sportlichen Aktivitäten[10, 36], was verdeutlicht, wie schwierig es ist, die verursachenden Faktoren geringerer körperlicher Aktivität bei Patienten mit MS zu identifizieren. Jedoch zeigen diese Ergebnisse, dass eine gestörte motorische Funktion keinen kompletten Verzicht auf körperliche Aktivität nach sich ziehen muss.

Die objektiv mit der Kinect erfasste motorische Funktion erlaubt eine Einschätzung zur Gehfähigkeit und zur posturalen Kontrolle. Aus hier gemessenen Einschränkungen lassen sich folglich nur Rückschlüsse über mögliche Barrieren in der Ausübung körperlicher Aktivität ziehen[55], nicht jedoch über die tatsächlich ausgeübte körperliche Aktivität. Eine kombinierte Anwendung der Kinect und des SWAmi ist daher sinnvoll. Sie ermöglicht auch die Identifikation bestimmter Personengruppen, welche am stärksten von einer Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität profitieren würden. Das wären insbesondere diejenigen, deren motorische Funktion gemessen mit der Kinect nicht stark eingeschränkt ist, die jedoch gemessen mit dem SWAmi nur sehr geringe Aktivitätslevel im Alltag zeigen. Diese Personengruppe hat hypothetisch das größte Potential von einer solchen Intervention zu profitieren[9–11, 18, 56].

### **1.7.3 Limitationen**

#### *1.7.3.1 Limitationen Kinect*

Die hier beschriebenen sehr hohen Interkorrelationskoeffizienten des SMSW und des MSV-3D zeigen eine sehr gute Reliabilität dieser Kinect-Parameter.

Validierungsstudien im Vergleich mit dem markerbasierten Goldstandard wurden vorrangig jedoch mit gesunden Probanden durchgeführt, zeigten aber sehr hohe Übereinstimmungen insbesondere bei der Gehgeschwindigkeit mit Korrelationskoeffizienten über 0,90 und sogar bis zu 1,00[27–31]. Der hier verwendete MSV-3D zur Erfassung des Schwankens wurde bisher auch nur in einer einzigen Studie untersucht. Hierbei zeigte sich aber eine exzellente Korrelation mit dem markerbasierten Goldstandard von 0,97[27]. Die bislang einzige Validierungsstudie in einer Population mit einer neurologischen Erkrankung wurde mit Patienten mit Morbus Parkinson durchgeführt[32]. Obwohl in dieser Arbeit weder die Parameter Gehgeschwindigkeit noch MSV-3D untersucht wurden, zeigten ähnliche Parameter Korrelationskoeffizienten mit dem markerbasierten Goldstandard über 0,90[32].

Zur internen Überprüfung wurden beim SMSW nach Durchsicht der aufgezeichneten Videos und der Berechnungen der Kinect folgende Fehler detektiert und Probanden von den Berechnungen ausgeschlossen:

- Fehler A: offensichtliche Fehlzuordnung der berechneten Zuordnungen der Gelenkpunkte durch die Kinect zu den tatsächlichen Gelenkpunkten (4 MS-Patienten und 3 Kontrollen)
- Fehler B: eine zu kurze Aufnahmezeit (unter 2 Sekunden) und damit nicht verlässliche Geschwindigkeitserfassung durch zu späte Erkennung durch die Kinect (1 MS-Patient wegen Fehler A und B)



- Fehler C: Probanden mit nur einer einzigen Aufnahme und Werten, die über drei Standardabweichungen aller aufgezeichneten Videos (pro Proband 3 Wiederholungen) liegen (2 MS-Patienten).

Um Fehlerquellen wie Fehler A zu minimieren, ist daher eine genaue und einheitliche Vorgabe der Anweisungen sehr wichtig. Dadurch lassen sich beispielsweise Fehlzuordnungen durch störende Objekte oder andere Personen im Messbereich verhindern.

Außerdem ließen sich Fehler B und C durch eine automatische Fehlererkennung durch die Software mit automatischer Test-Wiederholung verringern.

Ein großes Problem des Kinect Sensors ist jedoch, dass er zurzeit nur von einer einzigen Firma vertrieben wird, welche im Oktober 2017 die Einstellung der Produktion verkündet hat und jetzt nur noch Restbestände verkauft[66]. Die Technik der Kinect wird jedoch weiterhin in anderen Produkten umgesetzt, wie etwa für künstliche Intelligenz - derzeit wird an dem Projekt Kinect for Azure gearbeitet[67]. Auch wenn dies mit einer verbesserten Technik einhergehen wird[67], so erschwert es jedoch zunächst die Verfügbarkeit.

### *1.7.3.2 Limitationen SWAmini*

Eine genaue Bestimmung des Ausmaßes an körperlicher Aktivität im Alltag ist schwierig, da sie durch viele verschiedene Aktivitäten bestimmt wird. Casperson et al. definiert körperliche Aktivität als „all muscle activity exerted by an individual resulting in energy expenditure (EE) above resting EE“ (jede Muskelaktivität durch ein Individuum ausgeführt, die in einem Energieumsatz über dem Ruheumsatz resultiert)[48]. Aus diesem Grund verwendeten wir zwei verschiedene Parameter: Schrittzahl und mittlerer Energieumsatz. Auch unsere explorative Interkorrelation der beiden Parameter zeigte hier zwar eine erwartungsgemäße Assoziation, jedoch keine so starke, sodass die Ergebnisse nahe legen, dass beide Parameter zwei wichtige aber auch unterschiedliche Aspekte körperlicher Aktivität erfassen.

Nichtsdestotrotz zeigten mehrere Studien Limitationen unterschiedlicher Aktivitätsmesser in verschiedenen Populationen, sodass die ermittelten Parameter eher einen Hinweis auf das Aktivitätsniveau einer Person liefern können denn eine verlässliche Aussage[39, 68, 69].

Es zeigte sich auch hier eine auch schon zuvor beschriebene sehr große Variabilität unterschiedlicher Individuen in dem Ausmaß an körperlicher Aktivität[63]. Da die hier gesehene Standardabweichung sogar bei der gesunden Kontrollkohorte schon 2397 Schritte pro Tag betrug[36], ist folglich eine Erfassung körperlicher Aktivitätslevel in einem definierten Zeitrahmen schwierig.

Obwohl eine Zeit von 3 Tagen laut Tudor-Locke et al. ausreichend für eine valide Erfassung ist[51] und in der vorliegenden Studie die Probanden den Aktivitätsmesser sogar für 7 Tage trugen, ist doch eine einzige Woche nicht unbedingt repräsentativ für das allgemeine Aktivitätslevel. Um diesen Faktor möglichst gering zu halten, schätzten die Probanden in dieser Studie nach der erfassten Woche in einem selbstkonzipierten Fragebogen die Repräsentativität dieser 7 Tage ein.

## **1.8 Empfehlungen für zukünftige Studien und Implikationen für die klinische Praxis**

### **1.8.1 Zur Kinect**

Sowohl Soft- als auch Hardware können überarbeitet werden bzw müssen an neue Kinect Sensoren angepasst werden. Es müssen genaue SOPs (Standard Operating Procedures) entwickelt werden, um den Ablauf zu standardisieren und zu vereinfachen und Fehlerquellen zu reduzieren.

Es muss zunächst die Entwicklung des Marktes abgewartet werden, jedoch verspricht der neue Kinect for Azure Sensor, welcher für Projekte im Bereich künstliche Intelligenz entwickelt wird, einen überarbeiteten Tiefensensor, welcher weniger Energie benötigt, trotzdem aber bessere Bilder auch bei stärkerer Sonneneinstrahlung erzeugt und zudem weniger kosten soll[67].

Außerdem empfiehlt sich die Entwicklung neuer Tests, um mit einem detaillierten Assessment mehrere Grundfunktionen der Motorik erfassen zu können.

Des Weiteren kann man in einem Pilotprojekt eine Kinect bei den Patienten zu Hause installieren, um eine lückenlosere Verlaufsbeobachtung mit häufigeren Zeitpunkten zu ermöglichen. Im Rahmen dessen ließe sich untersuchen, ob tatsächlich subtile Veränderungen der motorischen Funktion in der Lage sind, einen sich ankündigenden Schub anzuzeigen, welches eine frühere Therapie ermöglichen würde. In einem case report wurde ein möglicher Zusammenhang mit einer subtilen Verschlechterung der posturalen Kontrolle und einem nachfolgenden Schub berichtet[70]. Dies ermutigt weitere Studien zu diesem Thema insbesondere mit Verwendung des MSV-3D.

### **1.8.2 Zum SWAmini**

Die Nutzung eines Aktivitätsmessers ist insbesondere für die Überwachung des Therapieerfolges und zur Beurteilung, inwiefern Interventionen im Alltag der Patienten ankommen, sinnvoll.

In einem weiteren Projekt könnte man untersuchen, ob sich mithilfe der Kinect bestimmte Patientengruppen identifizieren lassen, die in besonderem Maße von Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität profitieren. Dazu könnte man zwei Gruppen mit ähnlichem Aktivitätslevel aber deutlich unterschiedlicher Leistung bei den Kinect-Messungen einem Interventionsprogramm zuführen und anschließend die Steigerung im Gruppenvergleich beurteilen.

## 1.9 Schlussfolgerung

Auf Basis der vorliegenden Arbeit kann die Nutzung sowohl der Technik der Kinect als auch des SWAmini als Ergänzung zum EDSS empfohlen werden. Beide liefern zusätzliche Informationen, die dadurch ein umfassenderes Bild von der klinisch-motorischen Beeinträchtigung eines Patienten liefern.

Die Kinect erfüllt die Gütekriterien Objektivität und Reliabilität. Aufgrund der diskutierten Schwächen des EDSS ist die Beurteilung der konvergenten Validität nur eingeschränkt möglich, die Übereinstimmung mit dem EDSS ist jedoch akzeptabel.

Mithilfe einer einfachen Messung ist die Kinect in der Lage, eine auf quantitativen Daten beruhende Einschätzung der Gehfähigkeit und der posturalen Kontrolle eines Patienten zu liefern, welches mit dem derzeitigen Goldstandard in dieser Art und Weise nicht möglich ist. Die Kinect ist objektiver, zuverlässiger und sensitiver in der Erfassung subtiler klinischer Veränderungen im unteren und oberen Bereich motorischer Beeinträchtigungen. Dadurch ist sie dem EDSS in der Erfassung der Gehfähigkeit und der posturalen Kontrolle überlegen, welche wichtige Einflussfaktoren auf die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten sind.

Nachteilig ist der durch die Anschaffung und die speziell notwendigen Untersuchungsräumlichkeiten eingeschränkt mögliche Einsatz der Kinect im klinischen Alltag. Außerdem ist die Verfügbarkeit der Technologie in Zukunft unsicher, da Microsoft® 2017 die Produktion des Kinect-Sensors eingestellt hat.

Auch der SWAmini ist wie die Kinect objektiv und besitzt eine gute Akzeptanz in der hier untersuchten MS-Kohorte. Es zeigte sich eine Assoziation der körperlichen Aktivität mit der allgemeinen klinisch-neurologischen Beeinträchtigung erfasst im Gesamt-EDSS, jedoch keine Assoziation mit der objektiv erfassten motorischen Funktion durch die Kinect. Dies verdeutlicht, dass der Zusammenhang, welcher bisher hauptsächlich auf Basis subjektiver Einschätzungen beschrieben wurde, möglicherweise sowohl von den Untersuchern als auch von den Patienten überschätzt wird. Aus diesem Grund lässt sich eine verlässliche Aussage zur körperlichen Aktivität nicht allein auf Basis der motorischen Funktion treffen. Zu einer sicheren Einschätzung ist folglich der Einsatz eines zusätzlichen objektiven Aktivitätsmessers wie des SWAmini notwendig.

Sowohl die Kinect als auch der SWAmini zeigen zudem die Vorteile des geringeren Zeitaufwands und der einfacheren Handhabung, welche es auch ungeschultem Personal ermöglicht, die Messungen durchzuführen. Dadurch ist der Einsatz kosten- und zeiteffektiv und insbesondere für den Einsatz im Rahmen klinischer Studien sehr gut geeignet.

Die kombinierte Nutzung eröffnet darüber hinaus neue diagnostische und daraus folgend therapeutische Möglichkeiten im Sinne einer individuellen und personalisierten Medizin, welche insbesondere im Hinblick auf eine solch komplexe Erkrankung mit unvorhersehbarem Verlauf wie MS sehr wichtig ist.

## 1.10 Literaturverzeichnis

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2002;359:1221–31.
3. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008;14:988–91.
4. Sutliff MH. Contribution of impaired mobility to patient burden in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:109–19.
5. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM Int J Med*. 2004;97:671–6.
6. Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Antozzi C, Brambilla L, Confalonieri P, Mantegazza R, Raggi A. Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002–2011 literature. *Int J Rehabil Res*. 2013;36:105.
7. Matsuda PN, Shumway-Cook A, Ciol MA, Bombardier CH, Kartin DA. Understanding Falls in Multiple Sclerosis: Association of Mobility Status, Concerns About Falling, and Accumulated Impairments. *Phys Ther*. 2012;92:407–15.
8. Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2005;11:459–63.
9. Sandroff BM, Dlugonski D, Weikert M, Suh Y, Balantrapu S, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:256–62.
10. Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, Sandroff BM, Pilutti LA. Objectively Quantified Physical Activity in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:2342–8.
11. Cavanaugh JT, Gappmaier VO, Dibble LE, Gappmaier E. Ambulatory Activity in Individuals With Multiple Sclerosis: *J Neurol Phys Ther*. 2011;35:26–33.
12. Grilo CM. Physical activity and obesity. *Biomed Pharmacother*. 1994;48:127–36.
13. Andre D, Wolf DL. Recent Advances in Free-Living Physical Activity Monitoring: A Review. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1:760–7.
14. DeBolt LS, McCubbin JA. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:290–7.
15. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with. *Mult Scler*. 2002;8:161–8.
16. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer DF, Lawrence J, Mass M. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62:2058–64.
17. Learmonth YC, Motl RW. Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences. *Disabil Rehabil*. 2016;38:1227–42.
18. Currie AS, Knox KB, Glazebrook KE, Brawley LR. Physical Activity Levels in People with Multiple Sclerosis in Saskatchewan. *Int J MS Care*. 2009;11:114–20.
19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–1444.

20. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:58.
21. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain.* 1999;122:871–82.
22. Bosma L, Kragt JJ, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Walking speed, rather than Expanded Disability Status Scale, relates to long-term patient-reported impact in progressive MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2013;19:326–33.
23. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2000;6:286–90.
24. Kinect Sensor. <https://msdn.microsoft.com/en-us/library/hh438998.aspx>. Accessed 30 May 2018.
25. Kinect – Entwicklung von Windows-Apps. <https://developer.microsoft.com/de-de/windows/kinect>. Accessed 30 May 2018.
26. Motognosis :: Home. <http://motognosis.com/>. Accessed 11 Nov 2018.
27. Otte K, Kayser B, Mansow-Model S, Verrel J, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Accuracy and Reliability of the Kinect Version 2 for Clinical Measurement of Motor Function. *PLoS ONE.* 2016;11. doi:10.1371/journal.pone.0166532.
28. Clark RA, Pua Y-H, Oliveira CC, Bower KJ, Thilarajah S, McGaw R, Hasanki K, Mentiplay B. Reliability and concurrent validity of the Microsoft Xbox One Kinect for assessment of standing balance and postural control. *Gait Posture.* doi:10.1016/j.gaitpost.2015.03.005.
29. Clark RA, Pua Y-H, Fortin K, Ritchie C, Webster KE, Denehy L, Bryant AL. Validity of the Microsoft Kinect for assessment of postural control. *Gait Posture.* 2012;36:372–7.
30. Clark RA, Bower KJ, Mentiplay BF, Paterson K, Pua Y-H. Concurrent validity of the Microsoft Kinect for assessment of spatiotemporal gait variables. *J Biomech.* 2013;46:2722–5.
31. Mentiplay BF, Perraton LG, Bower KJ, Pua Y-H, McGaw R, Heywood S, Clark RA. Gait assessment using the Microsoft Xbox One Kinect: Concurrent validity and inter-day reliability of spatiotemporal and kinematic variables. *J Biomech.* doi:10.1016/j.jbiomech.2015.05.021.
32. Galna B, Barry G, Jackson D, Mhiripiri D, Olivier P, Rochester L. Accuracy of the Microsoft Kinect sensor for measuring movement in people with Parkinson’s disease. *Gait Posture.* 2014;39:1062–8.
33. Behrens J, Pfüller C, Mansow-Model S, Otte K, Paul F, Brandt AU. Using perceptive computing in multiple sclerosis - the Short Maximum Speed Walk test. *J NeuroEngineering Rehabil.* 2014;11:89.
34. Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2016;22:1596–606.
35. Grobelny A, Behrens JR, Mertens S, Otte K, Mansow-Model S, Krüger T, Gusho E, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. *PLoS ONE.* 2017;12. doi:10.1371/journal.pone.0189281.
36. Krüger T, Behrens JR, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Kayser B, Bellmann-Strobl J, Brandt AU, Paul F, Schmitz-Hübsch T. Subjective and objective assessment of physical activity in multiple sclerosis and their relation to health-related quality of life. *BMC Neurol.* 2017;17. doi:10.1186/s12883-016-0783-0.
37. Kreuz I. Das Armband Kompendium. 2006. [http://www.body-coaches.de/wp-content/uploads/Armband\\_Anleitung.pdf](http://www.body-coaches.de/wp-content/uploads/Armband_Anleitung.pdf). Accessed 15 Sep 2014.

38. BodyMedia-SenseWear | Körperanalyse. Your Life Change. <https://your-life-change.de/bodymedia-sensewear-koerperanalyse/>. Accessed 30 May 2018.
39. Coote S, O'Dwyer C. Comparative Validity of Accelerometer-Based Measures of Physical Activity for People With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:2022–8.
40. Johannsen DL, Calabro MA, Stewart J, Franke W, Rood JC, Welk GJ. Accuracy of Armband Monitors for Measuring Daily Energy Expenditure in Healthy Adults: *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:2134–40.
41. Calabró MA, Lee J-M, Saint-Maurice PF, Yoo H, Welk GJ. Validity of physical activity monitors for assessing lower intensity activity in adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11. doi:10.1186/s12966-014-0119-7.
42. Byrne NM, Hills AP, Hunter GR, Weinsier RL, Schutz Y. Metabolic equivalent: one size does not fit all. *J Appl Physiol*. 2005;99:1112–9.
43. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover M, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1575–81.
44. Hills AP, Mokhtar N, Byrne NM. Assessment of physical activity and energy expenditure: an overview of objective measures. *Nutr Methodol*. 2014;1:5.
45. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Pozzilli C. The Diagnostic Accuracy of Static Posturography in Predicting Accidental Falls in People With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:45–52.
46. Motl RW, McAuley E, Wynn D, Suh Y, Weikert M, Dlugonski D. Symptoms and physical activity among adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198:213–9.
47. Motl R, McAuley E. Association between change in physical activity and short-term disability progression in multiple sclerosis. *J Rehabil Med*. 2011;43:305–10.
48. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100:126–31.
49. Snook EM, Motl RW, Gliottoni RC. The effect of walking mobility on the measurement of physical activity using accelerometry in multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2009;23:248–58.
50. Sandroff BM, Motl RW, Suh Y. Accelerometer output and its association with energy expenditure in persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2012;49:467–75.
51. Tudor-Locke C, Burkett L, Reis JP, Ainsworth BE, Macera CA, Wilson DK. How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults? *Prev Med*. 2005;40:293–8.
52. Motl RW, McAuley E, Snook EM, Scott JA. Validity of physical activity measures in ambulatory individuals with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2006;28:1151–6.
53. Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with. *Mult Scler*. 2008;14:140–2.
54. Fjeldstad C, Fjeldstad AS, Pardo G. Use of Accelerometers to Measure Real-Life Physical Activity in Ambulatory Individuals with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2015;17:215–20.
55. Motl RW, Pilutti L, Sandroff BM, Dlugonski D, Sosnoff JJ, Pula JH. Accelerometry as a measure of walking behavior in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013;127:384–90.
56. Learmonth YC, Motl RW. Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences. *Disabil Rehabil*. 2016;38:1227–42.

57. Beckerman H, Groot V de, Scholten MA, Kempen JCE, Lankhorst GJ. Physical Activity Behavior of People With Multiple Sclerosis: Understanding How They Can Become More Physically Active. *Phys Ther.* 2010;90:1001–13.
58. Akkaya N, Doğanlar N, Çelik E, Aysşe SE, Akkaya S, Güngör HR, Şahin F. TEST-RETEST RELIABILITY OF TETRAX® STATIC POSTUROGRAPHY SYSTEM IN YOUNG ADULTS WITH LOW PHYSICAL ACTIVITY LEVEL. *Int J Sports Phys Ther.* 2015;10:893–900.
59. Bania TA, Taylor NF, Baker RJ, Graham HK, Karimi L, Dodd KJ. Gross motor function is an important predictor of daily physical activity in young people with bilateral spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56:1163–71.
60. Foong YC, Chherawala N, Aitken D, Scott D, Winzenberg T, Jones G. Accelerometer-determined physical activity, muscle mass, and leg strength in community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:275–83.
61. Hundza S, Quartly C, Kim JM, Dunnett J, Dobrinsky J, Loots I, Choy K, Chow B, Hampshire A, Temple VA. Similar barriers and facilitators to physical activity across different clinical groups experiencing lower limb spasticity. *Disabil Rehabil.* 2016;38:1370–81.
62. Lin S-J, Winston KD, Mitchell J, Girlinghouse J, Crochet K. Physical activity, functional capacity, and step variability during walking in people with lower-limb amputation. *Gait Posture.* 2014;40:140–4.
63. Streber R, Peters S, Pfeifer K. Systematic Review of Correlates and Determinants of Physical Activity in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:633–645.e29.
64. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2017;23:704–10.
65. Motl RW, Snook EM, McAuley E, Gliottoni RC. Symptoms, self-efficacy, and physical activity among individuals with multiple sclerosis. *Res Nurs Health.* 2006;29:597–606.
66. Kinect - Golem.de. <https://www.golem.de/specials/kinect/>. Accessed 6 Jun 2018.
67. Azure: Microsoft bietet Kinect für KI-Systeme an - Golem.de. <https://www.golem.de/news/azure-microsoft-bietet-kinect-fuer-ki-systeme-an-1805-134284.html>. Accessed 6 Jun 2018.
68. Berntsen S, Hageberg R, Aandstad A, Mowinckel P, Anderssen SA, Carlsen K-H, Andersen LB. Validity of physical activity monitors in adults participating in free-living activities. *Br J Sports Med.* 2010;44:657–64.
69. Sandroff BM, Riskin BJ, Agiovlasitis S, Motl RW. Accelerometer cut-points derived during over-ground walking in persons with mild, moderate, and severe multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;340:50–7.
70. Goble D, L. Cone B, Thurman J, Corey-Bloom J. Balance Declines may Predict Relapse Onset in Multiple Sclerosis—A Case Study. *J Dev Phys Disabil.* 2014;26.

## 2 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Theresa Krüger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Quantitative Erfassung der motorischen Funktion und körperlichen Aktivität von Patienten mit Multiple Sklerose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

---

Unterschrift



### 3 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Theresa Krüger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen (in chronologischer Folge):

Als ich im April 2014 zu der Arbeitsgruppe kam lief bereits die erste Studie zur objektiven Bewegungsanalyse durch die Kinect bei MS-Patienten deren Datenauswertung zu dem Zeitpunkt aber noch nicht abgeschlossen war (Daten der großen Kohorte; Publikation 1 und 2).

**Publikation 1:** Grobelny, A., Behrens, J.R., Mertens, S., Otte, K., Mansow-Model, S., **Krüger, T.**, Gusho, E., Bellmann-Strobl, J., Paul, F., Brandt, A.U., and Schmitz-Hübisch, T. (2017). Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. PLoS One 12.[35]

und

**Publikation 2:** Behrens, J.R., Mertens, S., **Krüger, T.**, Grobelny, A., Otte, K., Mansow-Model, S., Gusho, E., Paul, F., Brandt, A.U., and Schmitz-Hübisch, T. (2016). Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 22, 1596–1606[34]

Beitrag im Einzelnen:

Die beiden Publikationen beinhalten Daten des vorherigen Projektes, bei welchen ich in die Auswertung involviert war. Für die Präsentation der Ergebnisse auf einem internationalen Kongress (AAN<sup>1</sup>) gestaltete ich unter Supervision von J. Behrens das Poster. Hierfür habe ich unter Hilfestellung von J. Behrens zunächst eine Literaturrecherche und statistische Berechnungen durchgeführt und anschließend die Tabellen und Graphiken ausgewählt und das Layout gestaltet.

Gemeinsam mit A. Grobelny, J. Behrens, A. Brandt und T. Schmitz-Hübisch haben wir die Daten vollständig aufbereitet und Inhalte der Publikationen diskutiert und festgelegt. Zudem habe ich bei der Literaturrecherche sowie bei einigen grundlegenden statistischen Auswertungen assistiert. Außerdem habe ich beim Verfassen und Korrekturlesen der Manuskripte J. Behrens und A. Grobelny unterstützt.

---

<sup>1</sup> 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), Washington, DC – April 18-25, 2015

**Erstautoren-Publikation (Publikation 3): Krüger, T., Behrens, J.R., Grobelny, A., Otte, K., Mansow-Model, S., Kayser, B., Bellmann-Strobl, J., Brandt, A.U., Paul, F., and Schmitz-Hübsch, T. (2017).** Subjective and objective assessment of physical activity in multiple sclerosis and their relation to health-related quality of life. BMC Neurology 17[36]

Beitrag im Einzelnen:

#### Beitrag zur Planung, Vorbereitung und Durchführung der Studie

Da ich bei dem folgenden Projekt von Anfang dabei war, konnte ich maßgeblich die Studienplanung mitgestalten. Die Idee zur Durchführung einer Studie mit der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen körperlicher Aktivität und objektiver Bewegungsanalyse mithilfe der Kinect stammt von A. Brandt und F. Paul, das genaue Studiendesign entwarf ich jedoch selbstständig unter Anleitung von J. Behrens und in Absprache mit dem Team von Motognosis GmbH (K. Otte, S. Mansow-Model und B. Kayser), welches die Software für die an die neurologische Untersuchung angelehnten Kinect-Messungen bereit gestellt hat. Hier integrierten wir sowohl schon in der vorhergegangenen Studie genutzte, jetzt etwas überarbeitete Parameter, als auch neue von mir maßgeblich mitgestaltete Ideen. Außerdem schrieb ich das Amendment für die Ethikkommission zur Genehmigung des Projektes als Nachfolgeprojekt des vorherigen und schrieb das Studienprotokoll. Bezüglich der Probandenzahl und statistischer Untersuchungen beriet ich mich mit A. Brandt, das Integrieren bestimmter Fragebögen in die Studie habe ich maßgeblich beeinflusst, ebenso die Ein- und Ausschlusskriterien. Unter Supervision der Stationsärztinnen J. Behrens und J. Bellmann-Strobl habe ich die Patienten aus der Datenbank des NCRC ausgewählt, kontaktiert und für dieses Projekt rekrutiert. In Rücksprache mit den anderen Arbeitsgruppen des NCRC wegen begrenzter Untersuchungsräume, die für die Kinect geeignet waren, habe ich die Termine für die Probanden vereinbart und alle Patientenkontakte koordiniert und betreut. Abgesehen von der neurologischen Untersuchung mit Erhebung des EDSS, welche von den Stationsärzten durchgeführt wurde, habe ich alle Probanden-Termine alleine gestaltet, inklusive der Durchführung aller Messungen mit der Kinect. Außerdem war ich Ansprechpartner für die Probanden bei Problemen mit Terminen oder mit dem SWAmi. Die gesunden Kontrollen habe ich über eigene Kontakte und Probandengesuche ebenfalls komplett selbstständig rekrutiert und da hier keine EDSS-Erhebung notwendig war, komplett alleine betreut. Als Aufwandsentschädigung habe ich im Anschluss des Projektes jedem Teilnehmer, der Interesse gezeigt hat (Kontrollen und Patienten), eine Auswertung ihrer körperlichen Aktivität für den getragenen Zeitraum zukommen lassen. Insgesamt konnte ich 29 Patienten mit MS und 30 gesunde Kontrollen in die Studie aufnehmen, jeder Teilnehmer hatte 2 Studientermine mit je etwa 3-4 Stunden Dauer (inklusive der Kinect-Messungen), hier habe ich alle Probandenkontakte durchgehend betreut. Da einige der MS-Patienten noch Probanden anderer Studien im NCRC waren, habe ich teilweise noch zusätzlich andere Studienprotokolle mit durchgeführt.

Ich war alleine für die gesamte Datenerhebung und –archivierung zuständig und verantwortlich, ebenso für die Übertragung der Daten aller Teilnehmer in anonymisierter Form in den Server des NCRC. Auch war ich alleine verantwortlich für die statistische Aufbereitung der von mir gesammelten Daten mit Ausnahme der Kinect- und SWAmi-Daten, die ich zunächst vom Motognosis-Team als Rohdaten in Form von Excel-Tabellen erhalten habe und dann für die statistische Auswertung aufbereitet habe. Ich habe meine SPSS-Tabellen alle alleine und ohne Supervision erstellt und die Berechnungen hiermit ebenfalls selbstständig und ohne Anleitung durchgeführt.

### Beitrag zur Vorstellung der Studiendaten intern und auf Kongressen

Während der Studie habe ich das Projekt mehrfach intern sowie auf drei internationalen (EAN<sup>2</sup>, ESC<sup>3</sup> und ECTRIMS<sup>4</sup>) und einem Pharma-Kongress (Novartis Research Day MS<sup>5</sup>) als Erstautor mit einem Poster und bei der EAN zusätzlich über einen Kurzvortrag vorgestellt. Hierfür habe ich vorläufige Daten (die Daten der Kinect und des SWAmi habe ich freundlicherweise vom Motognosis Team in Form von Excel-Tabellen bekommen) selbstständig ausgewertet und in Rücksprache mit A. Brandt und J. Behrens geeignete Parameter für die Präsentationen ausgewählt. Die Literaturrecherchen habe ich eigenständig durchgeführt und unter Supervision von J. Behrens und A. Brandt die Abstracts für die Kongresse geschrieben und die Poster gestaltet. Hierbei half mir meine Erfahrung mit der Gestaltung des Posters für die AAN (s.o.). Auf allen vier Kongressen war ich anwesend, habe das Poster betreut und stand für Fragen anderer Kongressteilnehmer zur Verfügung.

### Beitrag zur statistischen Datenauswertung und -interpretation

Da ich schon bei der Auswertung des vorherigen Projektes (Publikation 1 und 2) geholfen habe und so wertvolle Erfahrungen sammeln konnte und zusätzlich vor Beginn meiner eigenen Berechnungen einen Statistik-Kurs belegt hatte, war ich in der Lage bei diesem Projekt die statistische Datenauswertung selbstständig durchzuführen. Da ich mit dem Programm SPSS nun vertraut war, habe ich nicht nur die Berechnungen dort eigenständig durchführen können, sondern auch alle in der Publikation genutzten Graphiken alleine erstellt. Zwischenergebnisse und Resultate habe ich regelmäßig intern vorgestellt und nach Abschluss der Datenerhebung habe ich gemeinsam mit A. Brandt, J. Behrens, F. Paul und T. Schmitz-Hübsch schließlich die Inhalte der Publikation ausgewählt. Aufgrund der Fülle an Daten entschieden wir die Publikation auf den Aspekt körperliche Aktivität zu beschränken und die Daten der Kinect-Messungen nicht in die Publikation zu integrieren.

### Beitrag zum Verfassen der Publikation

Die Publikation schrieb ich unter Supervision von J. Behrens und T. Schmitz-Hübsch. Hierfür führte ich zunächst eine erneute Literaturrecherche durch. Den Entwurf für das Manuskript schrieb ich ebenfalls selbstständig und erstellte auch alle Tabellen und Graphiken der Publikation. Die Entscheidung über die finale Auswahl der Tabellen, Graphiken und des Inhaltes traf ich gemeinsam mit T. Schmitz-Hübsch. In Absprache mit A. Brandt und T. Schmitz-Hübsch habe ich schließlich das Paper eingereicht.

---

<sup>2</sup> 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany – June 20-23, 2015

<sup>3</sup> 26th European Students' Conference, Berlin, Germany – September 23-26, 2015

<sup>4</sup> 31st European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, Barcelona, Spain – October 7-10, 2015

<sup>5</sup> Research Day MS 2016 und Verleihung des Oppenheim-Förderpreises für Multiple Sklerose, Berlin, Germany – January 28-29, 2016

In diese Zusammenfassung habe ich zum besseren Verständnis des Zusammenhanges der drei Publikationen unveröffentlichte von mir erhobene Daten der Studie eingebracht. Die Auswahl, Auswertung und Interpretation habe ich selbstständig durchgeführt. Hierfür habe ich erneut und eigenständig statistische Analysen der Korrelation von Parametern der körperlichen Aktivität und Kinect-Parameter, ebenso die oben beschriebene Assoziation mit den Unterkategorien des EDSS durchgeführt. Auch die über die eigentlichen Publikationen hinausgehende Literaturrecherche sowie die Interpretation und Diskussion dieser zusätzlichen Ergebnisse in meinem Diskussionsabschnitt ebenso wie den Abschnitt Implikationen für die klinische Praxis habe ich komplett eigenständig und ohne Anleitung erbracht. Zusammenfassend habe ich folglich alle Inhalte dieser Zusammenfassung, die über die Publikationen hinausgehen, komplett selbstständig eingebracht.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

# 4 Druckexemplare

## 4.1 Publikation 1



RESEARCH ARTICLE

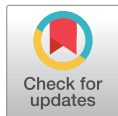
# Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing

Anuschka Grobelny<sup>1</sup>\*, Janina R. Behrens<sup>1</sup>\*, Sebastian Mertens<sup>1</sup>, Karen Otte<sup>2</sup>, Sebastian Mansow-Model<sup>2</sup>, Theresa Krüger<sup>1</sup>, Elona Gusho<sup>1</sup>, Judith Bellmann-Strobl<sup>1,3</sup>, Friedemann Paul<sup>1,3,4</sup>, Alexander U. Brandt<sup>1\*</sup>, Tanja Schmitz-Hübsch<sup>1</sup>

**1** Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, NeuroCure Cluster of Excellence, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Germany, **2** Motognosis UG, Berlin, Germany, **3** Charité – Universitätsmedizin Berlin and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Germany, **4** Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Neurology, Berlin, Germany

\* These authors contributed equally to this work.

\* [alexander.brandt@charite.de](mailto:alexander.brandt@charite.de)



### OPEN ACCESS

**Citation:** Grobelny A, Behrens JR, Mertens S, Otte K, Mansow-Model S, Krüger T, et al. (2017) Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. PLoS ONE 12(12): e0189281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281>

**Editor:** Manabu Sakakibara, Tokai University, JAPAN

**Received:** June 21, 2017

**Accepted:** November 23, 2017

**Published:** December 15, 2017

**Copyright:** © 2017 Grobelny et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All files are available from the Open Science Framework database, via <https://osf.io/eh8j5/>.

**Funding:** The company "Motognosis UG" provided support in the form of salaries for authors KO and SMM, but did not have any additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The specific roles of these authors are articulated in the 'author contributions' section. This study was funded in part by DFG grant Exc. 257 to FP.

## Abstract

### Background

Gait is often impaired in people with multiple sclerosis (PwMS), but detailed assessment of gait impairment in research and care remains challenging. In a previous pilot study we reported the feasibility of visual perceptive computing (VPC) for gait assessment in PwMS using the Short Maximum Speed Walk (SMSW), which assesses gait on recording distances confined to less than 4 meters.

### Objective

To investigate the equivalence of SMSW to rater-based timed 25ft. walk (T25FW) in a large cohort of PwMS, and to investigate the association of SMSW-derived gait parameters with clinical disability, as well as subjective and objective gait impairment, in order to validate the SMSW as a quick and objective measure of clinical relevance possibly superior to T25FW.

### Methods

95 PwMS and 60 healthy controls (HC) performed the SMSW using a VPC system with Microsoft Kinect. All participants received two immediate retests to establish test-retest-reliability. Both PwMS and HC performed the T25FW. PwMS were rated according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and answered the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) as a measure of self-perceived walking impairment.

### Results

PwMS showed reduced average speed ( $p < 0.001$ ) and higher mediolateral deviation ( $p = 0.002$ ) during SMSW than HC. Average speed was the most reliable SMSW parameter in PwMS and HC (intra-class correlation coefficient (ICC) in PwMS = 0.985, and in HC = 0.977). Average speed declined with age in PwMS and HC ( $r$  in PwMS = -0.648, and in HC

**Competing interests:** All authors approved the final article. The authors JRB, KO, SMM, FP and AUB are named as inventors on a German patent application (DPMA 10 2014 013 828) peripherally relevant to this study. Motognosis is a start-up company from the Charité's laboratory where the research took place with commercial interest in the described technology. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. All other authors declare no potential conflict of interest.

= -0.452, both  $p < 0.001$ ). Correlation of SMSW average speed and T25FW speed was high in both groups ( $r$  in PwMS = 0.783, and in HC = 0.747, both  $p < 0.001$ ) and mean difference (0.0013 m/s) between methods was below smallest detectable change. Average speed correlated well with both clinical disability based on EDSS ( $r = -0.586$ ,  $p < 0.001$ ) and self-perceived walking impairment based on MSWS-12 ( $r = -0.546$ ,  $p < 0.001$ ).

### Conclusion

VPC-assessed walking parameters during SMSW can reliably detect gait disturbance in PwMS over very short distance. Specifically, maximum gait speed can be obtained with high accuracy in this simple test set-up. Cross-sectional associations with disability and self-perceived walking impairment support clinical relevance. Given its objectivity in a simple test set-up, SMSW is superior to T25FW.

## Introduction

Multiple sclerosis (MS) results in demyelination as well as axonal and neuronal loss. [1] People with MS (PwMS) worry most about their walking abilities [2] and the majority of PwMS has ambulatory deficits, e.g. slower walking speed. [3] Walking problems are strongly associated with the risk of falling, [4] increased healthcare utilization and reduced quality of life. [5] The relevance of gait speed as a global measure of functional capacity and predictor for functional decline in various conditions led to its designation as the "sixth vital sign". [6]

Gait disorders in PwMS are commonly assessed as maximum free walking distance in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [7] or as decline in maximum walking speed in timed walks, e.g. the Timed 25-Foot Walk (T25FW) contained in the multiple sclerosis functional composite (MSFC). [8] Compared to EDSS, the T25FW is a more reliable [8,9] and valid measure. [10] It has been used as a primary [11] or secondary outcome in multiple MS trials, reported as either performance time or speed. [12]

Visual perceptive computing (VPC) with Microsoft's Kinect has been proposed as a feasible and inexpensive method to quantify gait [13–15] and postural control. [15–17] In a pilot study, we introduced the Short Maximum Speed Walk (SMSW) [13] in a small group of PwMS and healthy controls (HC). Based on the promising results, the pilot study was extended.

We here report results of this cross-sectional study extension. It was our main objective to validate the SMSW as a rater-independent, objective method to quantify gait, that can be applied in both research and care and that is possibly superior to conventional stopwatch testing (T25FW). We report on test-retest-reliability as well as demographic confounding factors of a set of five parameters derived from SMSW. We show the clinical relevance of SMSW by between-group comparison and association with clinical disability and self-perceived impairment in everyday-locomotor activities.

## Material and methods

### Patients and controls

This cross-sectional observational study included a convenience sample of 95 PwMS ( $EDSS \leq 6.0$ ) according to McDonald Criteria 2010 [18] and 60 age-, sex- and BMI-matched HC. Subjects were enrolled from a neuroimmunology outpatient service at a university referral center from September 2013 to April 2014. The study was approved by the local ethics

Table 1. Cohort overview.

		HC	PwMS	Statistic	p
Subjects	<i>n</i>	57	83		
	RRMS	.	72 (86.7%)		
	SPMS	.	8 (9.6%)		
	PPMS	.	3 (3.6%)		
Sex	Male	24 (42.1%)	34 (41.0%)	Chi <sup>2</sup> = 0.018	0.893
	Female	33 (57.9%)	49 (59.0%)		
Age (years)	Mean ± SD	40.7 ± 14.2	43.0 ± 10.6	T = -1.117*	0.266
	Age range (years)	18–66	22–67		
BMI	Mean ± SD	24.8 ± 4.1	25.5 ± 4.9	T = -0.879 <sup>†</sup>	0.381
Height (m)	Mean ± SD	1.72 ± 0.07	1.75 ± 0.10	T = -1.827*	0.070
Weight (kg)	Mean ± SD	73.7 ± 15.1	77.8 ± 15.8	T = -1.546*	0.125
T25FW speed (m/s)	Mean ± SD	1.85 ± 0.28	1.65 ± 0.34	T = 3.870 <sup>†</sup>	<0.001
MSWS-12	Mean ± SD	.	25.4 ± 24.1	T = -7.936*	<0.001
EDSS	Median (Min–Max)	.	2.8 (0.0–6.0)		

**Abbreviations:** HC: healthy controls. PwMS: people with multiple sclerosis. RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis. SPMS: secondary progressive multiple sclerosis. PPMS: primary progressive multiple sclerosis. SD: standard deviation. BMI: Body Mass Index. T25FW: Timed 25-Foot Walk Test. MSWS-12: walking scale 12-item. EDSS: Expanded Disability Status Scale.

\*Student's t-test.

<sup>†</sup>Welch's t-test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.t001>

committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/225/12) in conformity with the Declaration of Helsinki in its currently applicable form. All participants gave written informed consent. Pilot data from a subset of study participants on SMSW feasibility and applicability have been previously reported.[13] Five PwMS were excluded due to motor impairment other than MS. VPC quality control failed in another seven PwMS and three HC, and data from these participants were thus excluded prior to analysis (see below), leading to a total of 83 included PwMS and 57 HC (Table 1).

### Clinical assessment

Subjects performed VPC testing (see below) and clinical examinations in one session: All subjects completed the T25FW with start from standing as part of the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).[8] To enable direct comparison with SMSW average speed, T25FW performance time was converted to speed (m/s) as  $7.62 \text{ m} / T25FW \text{ (s)}$ . The self-reported impact of MS on walking ability was documented with the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) applied as an interview. The MSWS-12 sum score of the five-step scoring of each item was transformed to a range of 0–100 as follows:  $(\frac{\text{sum}-12}{48}) \times 100$ , with 0 meaning full walking ability and 100 meaning complete loss of walking ability.[19] PwMS were additionally scored based on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) by trained clinical investigators under supervision of a board certified neurologist.[7] Eighty-one PwMS and all HC performed the T25FW. 82 PwMS and answered the MSWS-12 questionnaire.

### Visual perceptive computing

VPC-based motor assessment was performed using a Motognosis Labs System V1.0 (Motognosis, Berlin, Germany) equipped with a Kinect V1 for Windows sensor and Kinect Software Development Kit (SDK) versions 1.7 and 1.8 (Microsoft, Redmond, WA, USA). The SDK uses

the reflections of an array of infrared signals to detect subject position and projects an artificial skeleton with 20 artificial joints into the body shape. Tests were performed in an evenly lit physician's office with regular footwear. After oral operator instructions, audio signals indicated test start and end of recording. Construct validity of Kinect 1 and 2 systems for gait assessment has been previously reported by others and us.[14,15,17] Subjects started from a 5 m distance and were instructed to walk as fast as possible towards the camera. Recording started automatically when the subject entered the recording space at approximately 3.5 m and ended at about 1.5m distance to the camera (Fig 1).

The coordinates of the "hip center joint" were used to generate SMSW output. We analyzed five parameters as reported previously (Table 2).[13]

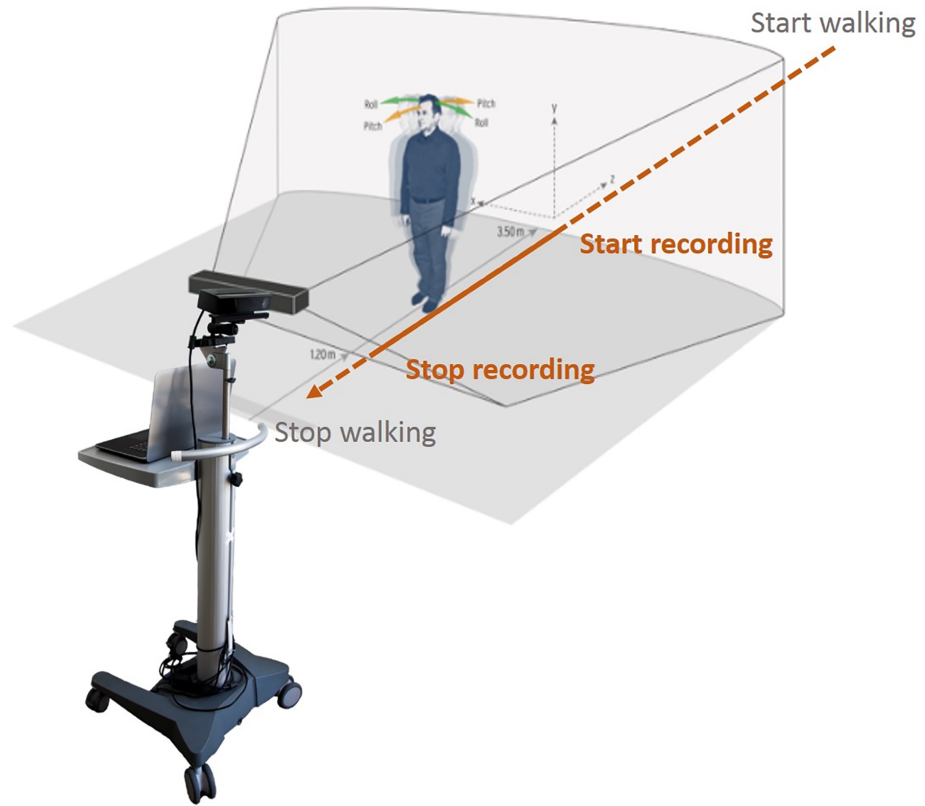
To analyze test-retest-reliability, all subjects performed three immediate test repetitions. All VPC joint time series were visually inspected for data quality and datasets were excluded from analysis in cases of obvious mismatch of Kinect artificial joints with anatomical landmarks (failure A) or when the execution time was less than 2 s and therefore considered too short to reliably analyze SMSW parameters (failure B). In these cases, all three trials of the subject were discarded. Of the remaining datasets, data plots of all three test repetitions were inspected and values outside a range of three standard deviations of group means in only single trials of a subject considered implausible (failure C) and therefore excluded. All subjects were able to perform VPC testing. Three HC and four PwMS were excluded due to failure A and one PwMS was excluded due to both failure A and B. Two PwMS were excluded due to failure C in speed deviation.

### Statistical analysis

Data were analyzed for normality by visual inspection of histograms and calculation of skewness and kurtosis. A skewness or kurtosis outside  $\pm 1.5$  was considered evidence of a non-normal distribution. Based on these analyses, speed deviation in HC and 3D deviation in PwMS showed a non-normal distribution, whereas all other data were normally distributed. To account for potential distribution effects in speed deviation and 3D deviation, we confirmed significance levels using non-parametric testing (Mann-Whitney U test for group comparisons and Spearman's Rho for correlation analyses), but retained parametric effect sizes and p-values in the presented results to allow comparability between parameters. The significance levels of results were confirmed for all analyses. Test-retest-reliability was analyzed using intra-class correlation coefficients (ICC) based on an absolute agreement two-way mixed-effects model.[20] Interpreting ICC values, reliability was classified as poor (less than 0.5), moderate (0.5–0.75), good (0.75–0.9) and excellent (more than 0.9).[20] Standard error of measurement was calculated as  $SEM = SD \text{ within group from 1st test} \times \sqrt{1 - ICC}$ .[21] The SEM was additionally expressed as proportion of the mean (SEM%). We further computed the smallest real difference as  $SRD = 1.96 \times SEM \times \sqrt{2}$  Actual score differences between two assessments can be assumed as true signal with 95% confidence, when they are greater than the SRD.[21] In order to investigate, if there was a directional effect e.g. due to learning, fatiguing or disengagement between the three test repetitions ( $r_1$ ,  $r_2$ ,  $r_3$ ), we conducted a one-way repeated measures ANOVA separately for HC and PwMS with subsequent pairwise comparisons.

The average of all three SMSW trials was then used for all further analyses. Possible confounding influences of subject's age, sex, height and weight were analyzed by multivariate linear regressions per variable (enter method). To answer the main objective of the study, we chose average speed of our test paradigm for comparison to T25FW speed. We performed Pearson correlation of both measures of maximum walking speed and visualized their





**Fig 1. Test set-up.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.g001>

agreement as Bland-Altman-plot. All parameters were compared between PwMS and HC using Student's t-test, when equal variances were assumed based on Levene's test of equal variances, otherwise Welch's t-test was used. Spearman correlations were used to analyze associations with EDSS, and Pearson correlation to analyze associations with MSWS-12. Statistical analysis was performed with SPSS, version 23 (IBM, Armonk, NY, USA). All tests were two-tailed, significance was assumed when  $p < 0.05$ , unless otherwise noted.

**Table 2. SMSW parameter overview.**

SMSW parameter	Definition
Average speed (m/s)	total distance travelled in anterior-posterior direction per recording time
Speed deviation (m/s)	standard deviation of speed between subsequent pairs of frames
Mediolateral deviation (cm)	mediolateral standard deviation of the aligned anterior-posterior-vector
Vertical deviation (cm)	vertical standard deviations of the aligned anterior-posterior-vector
3D deviation (cm <sup>2</sup> )	combined expression of all directional variability of movement

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.t002>

**Table 3. Group differences between PwMS and HC.**

SMSW parameter	PwMS	HC	Statistic		
	Mean ± SD	Mean ± SD	Difference	T	p*
Average speed (m/s)	1.66 ± 0.30	1.83 ± 0.26	0.17	3.526*	<b>0.001</b>
Mediolateral deviation (cm)	1.33 ± 0.32	1.15 ± 0.32	-0.18	-3.200*	<b>0.002</b>
Vertical deviation (cm)	1.72 ± 0.43	1.78 ± 0.48	0.06	0.794*	0.429
Speed deviation (m/s)	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.03	-0.01	-1.770*	0.079 <sup>§</sup>
3D deflection deviation (cm <sup>2</sup> )	5.02 ± 1.84	4.78 ± 2.04	-0.24	-0.700*	0.485

**Abbreviations:** PwMS: people with multiple sclerosis. HC: healthy control. SMSW: Short Maximum Speed Walk. SD: standard deviation.

\*Welch's t-test.

\*p-values less than 0.01 were deemed significant after Bonferroni correction (indicated in bold)

§ non-significance after Bonferroni correction of this non-normally distributed parameter was confirmed with Mann-Whitney U test (p = 0.045)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.t003>

## Results

PwMS had slower average speed and greater mediolateral deviation than HC. There was a trend towards greater speed deviation in PwMS, while both groups did not differ in vertical and 3D deviation (Table 3).

### Test-retest-reliability and smallest real difference

Next, we established SEM and SRD in PwMS and HC. For this, we performed ICC analysis, from which we then calculated SEM and SRD. Test-retest-reliability reached significance for all SMSW parameters in both HC and PwMS (all p < 0.001). Average speed proved to be the most reliable parameter in HC and PwMS with excellent reliability based on the ICC and its 95% confidence intervals.[20] Speed deviation was the least reliable parameter in HC and mediolateral deviation showed the lowest ICC in PwMS (Table 3). Accordingly, the SEM, when expressed as the percentage of group mean, was minimal for average speed in both groups (PwMS/HC both 2.2%) but higher for all other parameters. Only for average speed, the observed group difference between HC and PwMS exceeded the SRD (Table 4).

For HC, there was no significant directional change over the three repetitions (p = 0.077). For PwMS there was a significant increase in speed over the three repetitions (p = 0.046). Pairwise comparisons showed that this difference was based on a significant increase of speed between r1 and r2 (mean difference 0.23 m/s, p = 0.041), whereas PwMS became slower from r2 to r3 (-0.07 m/sec, p = 1.000). When comparing only r1 to r3, the speed increase was not

**Table 4. Test-retest-reliability and smallest real difference.**

SMSW parameter	PwMS					HC				
	ICC	95% CI	SEM	SEM%	SRD	ICC	95% CI	SEM	SEM%	SRD
Average speed (m/s)	0.985	0.979–0.990	0.04	2.4%	0.10	0.977	0.965–0.986	0.04	2.2%	0.11
Mediolateral deviation (cm)	0.507	0.290–0.666	0.34	25.6%	0.62	0.774	0.650–0.859	0.16	13.9%	0.42
Vertical deviation (cm)	0.920	0.885–0.946	0.14	8.1%	0.34	0.933	0.896–0.958	0.13	7.3%	0.34
Speed deviation (m/s)	0.771	0.670–0.845	0.02	8.7%	0.05	0.693	0.523–0.809	0.03	15.4%	0.06
3D deflection deviation (cm <sup>2</sup> )	0.793	0.702–0.860	1.11	22.1%	2.32	0.906	0.854–0.941	0.62	13.0%	1.73

**Abbreviations:** PwMS: people with multiple sclerosis. HC: healthy control. SMSW: Short Maximum Speed Walk. SD: standard deviation. ICC: intra-class correlation coefficient. CI: confidence interval. SEM: standard error of measurement. SRD: smallest real difference.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.t004>

significant anymore (0.16 m/s,  $p = 0.425$ ). Overall, %SEM was small in both groups and it thus seems well justified to use mean of three trials.

### Association with age, sex, height and weight

We then investigated potentially confounding demographic factors for SMSW measurements both in HC and PwMS (Table 3). In HC, age was the only influencing factor for average speed ( $p = 0.001$ ) and the main factor for T25FW speed ( $p = 0.001$ ). In HC, T25FW speed was also influenced by height ( $p = 0.045$ ), but this effect did not reach significance for average speed in HC nor for both measures of maximum speed in PwMS. This may be interpreted as a mild effect of height on maximum gait speed apart from the larger age effect especially in HC. Models for mediolateral and 3D deviation in HC were determined by sex ( $p = 0.010$  and  $p = 0.014$ ) with more mediolateral deviation in males ( $p = 0.009$ ). In PwMS, age was the main determinant in all models (all  $p < 0.001$ ). In contrast to HC, sex had no effect on gait parameters (Table 5).

In both groups, T25FW ( $r$  in PwMS =  $-0.585$ , and in HC =  $-0.477$ , both  $p < 0.001$ ) and SMSW average speed ( $r$  in PwMS =  $-0.648$ , and in HC =  $-0.452$ , both  $p < 0.001$ ) showed a linear decline with age. This effect seems even more pronounced in PwMS (Fig 2).

Univariate regression analysis per group for the effect of age yielded the following equations to predict SMSW average speed:

$$\text{In HC } (R^2 = 0.210) : \text{mean maximum speed } \left(\frac{m}{s}\right) = -0.008 \times \text{age (years)} + 2.161.$$

$$\text{In PwMS } (R^2 = 0.434) : \text{mean maximum speed } \left(\frac{m}{s}\right) = -0.018 \times \text{age (years)} + 2.452.$$

### Association with clinical disability and self-perceived walking impairment

PwMS were characterized by slower T25FW speed than HC, and PwMS perceived their walking ability as compromised (Table 1). Reduced SMSW average speed and more mediolateral deviation correlated well with worse self-perceived walking impairment based on MSWS-12 ( $r = -0.546$  and  $r = 0.526$ , both  $p < 0.001$ ). PwMS with higher scores on MSWS-12 also showed more speed deviation ( $r = 0.245$ ,  $p = 0.027$ ), though this  $r$ -value indicated very weak correlation. Correlation analyses of SMSW parameters with EDSS scores in PwMS demonstrated slower average speed with higher disability ( $r = -0.586$ ,  $p < 0.001$ ). Correlation analyses of mediolateral and speed deviation with EDSS were less robust ( $r = 0.373$  and  $r = 0.309$ ,  $p = 0.001$  and  $p = 0.005$ ). As expected from between-group comparison, vertical and 3D deviation did not show any relation to self-perceived walking impairment based on MSWS-12 or clinical disability based on EDSS. Correlations results with selected EDSS functional system (FS) scores indicate a similar relation of average speed to both pyramidal and cerebellar FS, while mediolateral and speed deviation are specifically related to the cerebellar FS (S1 Table).

### Equivalence of speed by SMSW and T25FW

At group level, average speed did not differ whether assessed with SMSW or T25FW neither in HC nor PwMS with a mean difference between methods of  $0.0013 \pm 0.2046$  m/s when all subjects were pooled. Further, results for average speed from both tests were highly correlated in both groups (HC  $r = 0.747$ ,  $p < 0.001$ , PwMS  $r = 0.783$ ,  $p < 0.001$ ). When data of PwMS and HC were pooled, the limits of agreement spanned from  $-0.3998$  to  $0.4024$  without evidence of dependence on absolute speed values or group differences (Fig 3).

Table 5. Demographic confounders in HC (A) and PwMS (B).

	Adj. R <sup>2</sup>	Model Sig.	Age Beta	Sex Beta	Height Beta	Weight Beta
<b>A</b>						
Average speed (m/s)	0.210	0.002	-0.435 p = 0.001	0.175	0.287	0.090
Mediolateral deviation (cm)	0.150	0.014	0.097	-0.498 p = 0.010	-0.327	0.135
Vertical deviation (cm)	0.074	0.093	-0.063	-0.285	0.253	-0.310
Speed deviation (m/s)	-0.053	0.877	-0.035	-0.056	-0.188	0.010
3D deviation (cm <sup>2</sup> )	0.123	0.028	0.006	-0.481 p = 0.014	0.091	-0.217
T25FW speed (m/s)	0.251	0.001	-0.431 p = 0.001	0.016	0.348 p = 0.045	-0.127
<b>B</b>						
Average speed (m/s)	0.434	<0.001	-0.586 p<0.001	-0.034	0.205	-0.123
Mediolateral deviation (cm)	0.154	0.002	0.422 p<0.001	-0.152	-0.128	0.124
Vertical deviation (cm)	0.205	<0.001	-0.241 p = 0.022	-0.245	0.171	-0.150
Speed deviation (m/s)	0.031	0.169	0.286	0.009	0.085	0.007
3D deviation (cm <sup>2</sup> )	0.049	0.095	0.001	-0.253	0.091	-0.095
T25FW speed (m/s)	0.357	<0.001	-0.536 p<0.001	0.058	0.253	-0.190

Analyzed by multifactorial regression models. Model significance is reported along with each factor's standardized beta coefficient; shaded cells indicate p<0.05.

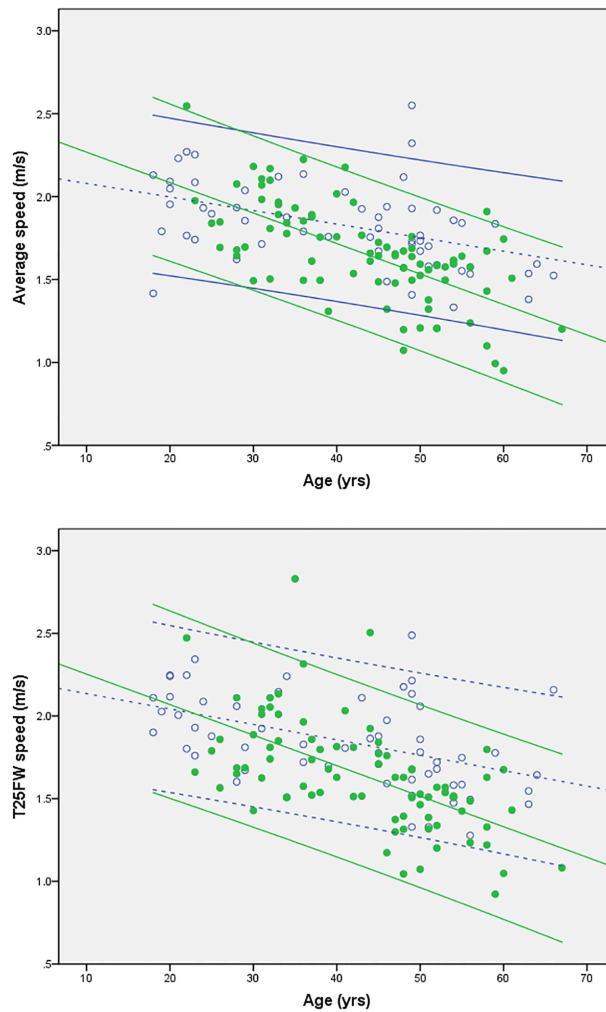
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.t005>

Expected from these results, average speed from both tests showed very similar correlations with the other VPC parameters in both groups (S2 Table). T25FW correlations with self-perceived gait impairment according to MSWS-12 (r = -0.456, p<0.001) and disability according to EDSS (r = -0.517, p<0.001) were somewhat lower in comparison to SMSW average speed (see above).

## Discussion

We here report data on marker-less VPC-based gait assessment using a one-camera protocol and customized software in a large cohort of PwMS and HC.

Clinical differences between groups were reflected in slower average speed and higher mediolateral deviation in PwMS. More mediolateral trunk movement during walking was also reported in 31 PwMS with normal walking speed using inertial-sensor based gait analysis.[22] Thus, reduced speed may in part be attributed to impaired dynamic balance during locomotion, which requires step-to-step sensorimotor feedback for mediolateral stability.[23] The specific relation of mediolateral excursion to cerebellar FS in our data point to this parameter as an indicator of cerebellar gait disturbance. As a limitation, test-retest-reliability for mediolateral deviation does not support its potential for individual disease monitoring. It should be noted, that mediolateral excursion during locomotion follows a physiological temporo-spatial pattern throughout one stride. Due to very short recording distances of our testing paradigm, only between one and two strides are recorded per trial, which may induce variability when only means over recording period are reported. Further study will explore, whether normalizing mediolateral excursion to stride may reduce variability and also sex dependency in HC

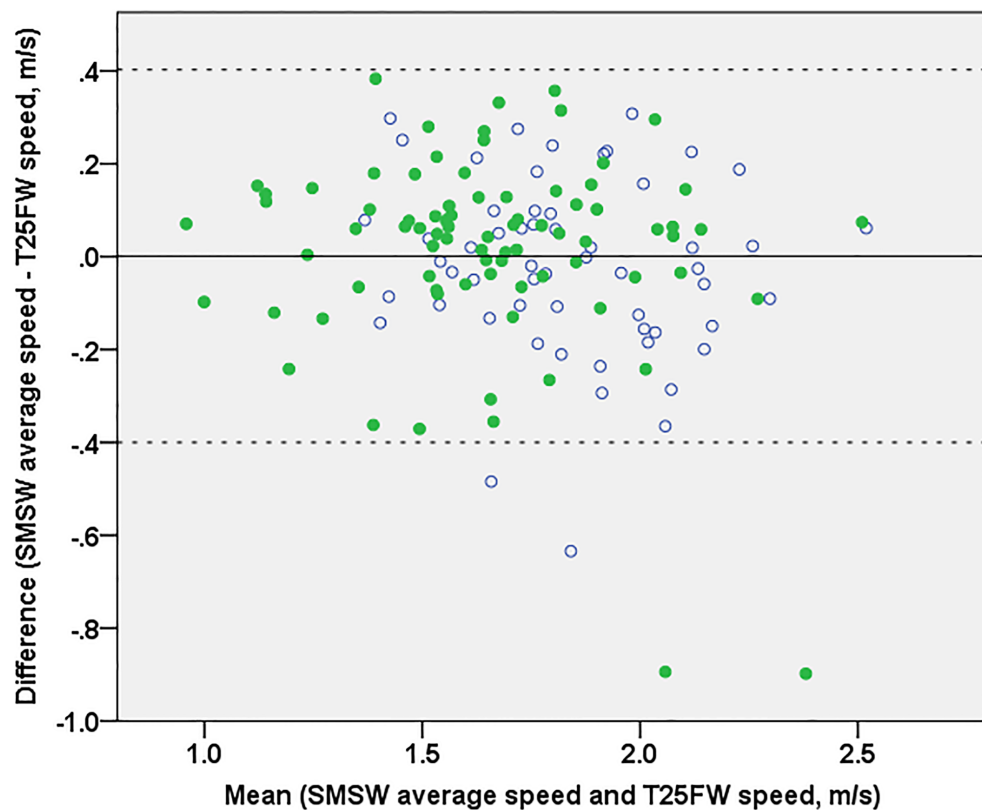


**Fig 2. Univariate regression of maximum walking speed assessed with SMSW (average speed (A) or T25FW (B) and with age as factor in HC (open circles, dashed lines) and PwMS (filled circles, continuous lines). Regression lines are given along with their 95% confidence intervals.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.g002>

and thus increase repeatability of this measure. We further aim to explore the potential of additional parameters of trunk and head stabilization during gait for use in MS, as changes in trunk movement have been suggested to occur early in the disease course.[22]

Excellent reliability was seen for average speed with a SEM of only 0.04 m/s (2% of mean) in both groups, which is well below the variability within groups (0.26 m/s) and the observed between-group difference (0.17 m/s). This was expected from ample evidence regarding



**Fig 3. Bland-Altman plot of the differences between SMSW average speed and T25FW speed.** Mean difference (solid line) and limits of confidence (dashed lines) refer to the whole dataset. For better interpretation, HC are rendered as open circles and PwMS as filled circles. In two HC and two PwMS, the difference between both maximum speeds was outside the limits of agreement. All four showed an overestimation of T25FW versus SMSW average speed but did not have any other specific feature in common.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189281.g003>

reliability of timed walking tests.[24,25] The SRD of 0.11 m/s is very similar or even lower than those reported for both self-selected or maximum speed[6] and suggests that gait speed is most suited to track individual changes. VPC does not seem to add variability to gait speed assessment compared to other validated methods[14,15] or stop watch testing as shown in this study. However, immediate retest does not account for day-to-day variability of performance [9] that may even be a greater issue with impaired mobility.[26] The SRD based on between-session reliability, generally expected to be higher than within-session,[9] may be considered more appropriate to interpret individual changes and should be determined in future studies.

In both HC and PwMS average speed declined linearly with age. Age effects on maximum walking speed[24,27] and mean daily walking speed[28] have been reported with estimates of yearly decline between 0.004 and 0.016 m/s in HC. The steeper slope in PwMS seen here may be interpreted as a disease-related decline adding up to the physiological decline seen with

ageing. Despite this, T25FW speed is usually reported without reference to subject's age,[29] which may suffice for the observation of short term treatment effects. To distinguish slowed from normal walking speed on an individual level, however, we recommend using age-matched reference values. Similarly, maximum walking speed is usually rendered without scaling for body stature, despite some effect of stature seen here and reported elsewhere.[24]

The average speed of 1.83 m/s in our HC is within the limits of SRD compared to results from several studies[30,31] but lower than  $>2.1$  m/s reported by others.[24] This applies to both methods of assessment and may be caused by the wording of patient instruction[32] among other effects of test setup,[27] whereas walking distance seems of less importance.[6] Despite dynamic start of SMSW and start from standing in T25FW used here, the mean difference in maximum speed is only 0.0013 m/s which indicates that maximum walking speed can be reliably assessed by SMSW. Rater-independent automated match of recording time to actual recording distance in SMSW may be essential for test precision at very short distances. In contrast, single overestimations of speed by T25FW may be explained by incorrect manual start or stop, though an effect of different test environment in single cases is not precluded. As the limits of agreement between SMSW and T25FW speed are larger than the SRD for average speed, follow-up should preferably use identical methods. However, in terms of sensitivity or predictive power, we consider both tests interchangeable.

The system used here generates output immediately without further pre-processing by the user and can be applied with minimal training. In confirmation of a pilot trial,[13] SMSW proved feasible in all participants from asymptomatic to moderate gait impairment (EDSS 0–6). After inspection of all individual assessments of this study, very few had to be excluded for reasons that can be resolved by either investigator instruction (failure A) or automated failure detection with prompting to repeat the trial (failure B and C). This underlines that proper test instructions remain important even when using technical motor assessment to enhance objectivity.[32] Despite high test-retest-reliability, we therefore recommend at least two SMSW repetitions to enable the detection of single implausible values with reference to population as well as re-test variance reported in this study.

In summary, SMSW is a valid, automated assessment of walking speed that is easy to handle. It is applicable in a broad range of patients, even in higher disabled people who are not able to walk 25 ft anymore. It reflects disability as well as subjective gait impairment and yields parameters of potential interest other than walking speed. We therefore propose VPC as a means to reliably perform gait testing in PwMS and consider SMSW superior to more time-consuming and rater-dependent clinical routine measures like EDSS or T25FW.

## Supporting information

**S1 Table. Correlations results of VPC parameters with selected EDSS FS scores.**  
(DOCX)

**S2 Table. Correlations of average speed from SMSW and T25FW with the other VPC parameters in HC and PwMS.**  
(DOCX)

## Author Contributions

**Conceptualization:** Sebastian Mansow-Model, Alexander U. Brandt.

**Data curation:** Anuschka Grobelny, Tanja Schmitz-Hübsch.

**Formal analysis:** Anuschka Grobelny, Tanja Schmitz-Hübsch.

**Funding acquisition:** Friedemann Paul, Alexander U. Brandt.

**Investigation:** Anuschka Grobelny, Janina R. Behrens, Sebastian Mertens, Theresa Krüger, Judith Bellmann-Strobl.

**Methodology:** Karen Otte, Sebastian Mansow-Model, Elona Gusho, Alexander U. Brandt.

**Project administration:** Janina R. Behrens, Judith Bellmann-Strobl, Alexander U. Brandt, Tanja Schmitz-Hübsch.

**Software:** Karen Otte, Sebastian Mansow-Model, Elona Gusho.

**Supervision:** Friedemann Paul, Alexander U. Brandt, Tanja Schmitz-Hübsch.

**Visualization:** Karen Otte.

**Writing – original draft:** Anuschka Grobelny, Janina R. Behrens, Tanja Schmitz-Hübsch.

**Writing – review & editing:** Alexander U. Brandt.

## References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008 Oktober; 372(9648):1502–17.
2. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*. 2008 Aug 1; 14(7):988–91. <https://doi.org/10.1177/1352458508088916> PMID: 18505775
3. Swingle R, Compston D. The Morbidity of Multiple Sclerosis. *QJM*. 1992 Apr 1; 83(1):325–37.
4. Matsuda PN, Shumway-Cook A, Ciol MA, Bombardier CH, Kartin DA. Understanding Falls in Multiple Sclerosis: Association of Mobility Status, Concerns About Falling, and Accumulated Impairments. *Phys Ther*. 2012 Mar 1; 92(3):407–15. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100380> PMID: 22135709
5. Pike J, Jones E, Rajagopalan K, Piercy J, Anderson P. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2012 Sep 18; 12:94. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-94> PMID: 22989365
6. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. *J Aging Phys Act*. 2015 Apr; 23(2):314–22. <https://doi.org/10.1123/japa.2013-0236> PMID: 24812254
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov; 33(11):1444–52. PMID: 6685237
8. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May 1; 122(5):871–82.
9. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013 Apr 16; 80(16):1509–17. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf7f3> PMID: 23535489
10. Bosma L, Kragt JJ, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Walking speed, rather than Expanded Disability Status Scale, relates to long-term patient-reported impact in progressive MS. *Mult Scler J*. 2013 Mar 1; 19(3):326–33.
11. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2009 März; 373(9665):732–8.
12. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017 Apr; 23(5):704–10.
13. Behrens J, Pfüller C, Mansow-Model S, Otte K, Paul F, Brandt AU. Using perceptive computing in multiple sclerosis—the Short Maximum Speed Walk test. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2014 May 27; 11:89.
14. Clark RA, Bower KJ, Mentiplay BF, Paterson K, Pua Y-H. Concurrent validity of the Microsoft Kinect for assessment of spatiotemporal gait variables. *J Biomech*. 2013 Oct 18; 46(15):2722–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.08.011> PMID: 24016679
15. Otte K, Kayser B, Mansow-Model S, Verrel J, Paul F, Brandt AU, et al. Accuracy and Reliability of the Kinect Version 2 for Clinical Measurement of Motor Function. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0166532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166532> PMID: 27861541



16. Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, et al. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016 Oct; 22(12):1596–1606
17. Clark RA, Pua Y-H, Fortin K, Ritchie C, Webster KE, Denehy L, et al. Validity of the Microsoft Kinect for assessment of postural control. *Gait Posture*. 2012 Jul; 36(3):372–7. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.03.033> PMID: 22633015
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69(2):292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366> PMID: 21387374
19. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003 Jan 14; 60(1):31–6. PMID: 12525714
20. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun; 15(2):155–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012> PMID: 27330520
21. Beckerman H, Roebroeck ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek ALM. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res*. 2001 Aug; 10(7):571–8. PMID: 11822790
22. Spain RI, George RJ, Salarian A, Mancini M, Wagner JM, Horak FB, et al. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture*. 2012 Apr; 35(4):573–8. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.11.026> PMID: 22277368
23. Bauby CE, Kuo AD. Active control of lateral balance in human walking. *J Biomech*. 2000 Nov 1; 33(11):1433–40. PMID: 10940402
24. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997 Jan 1; 26(1):15–9. PMID: 9143432
25. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol*. 2001 Jun 1; 58(6):961–7. PMID: 11405811
26. Spain RI, Mancini M, Horak FB, Bourdette D. Body-worn sensors capture variability, but not decline, of gait and balance measures in multiple sclerosis over 18 months. *Gait Posture*. 2014 Mar; 39(3):958–64. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.12.010> PMID: 24405749
27. Salbach NM, O'Brien KK, Brooks D, Irvin E, Martino R, Takhar P, et al. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: A systematic review. *Gait Posture*. 2015 Feb; 41(2):341–60. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.10.002> PMID: 25542397
28. Schimpl M, Moore C, Lederer C, Neuhaus A, Sambrook J, Danesh J, et al. Association between Walking Speed and Age in Healthy, Free-Living Individuals Using Mobile Accelerometry—A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Aug 10 [cited 2016 Feb 12]; 6(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154324/>
29. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan 1; 28(1):49–56. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.639752> PMID: 22073939
30. Thoumie P, Lamotte D, Cantalloube S, Faucher M, Amarenco G. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug 1; 11(4):485–91. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms11760a> PMID: 16042234
31. Remelius JG, Jones SL, House JD, Busa MA, Averill JL, Sugumaran K, et al. Gait Impairments in Persons With Multiple Sclerosis Across Preferred and Fixed Walking Speeds. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Sep; 93(9):1637–42. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.02.019> PMID: 22559932
32. Nascimento LR, Caetano LCG, Freitas DCMA, Morais TM, Polese JC, Teixeira-Salmela LF. Different instructions during the ten-meter walking test determined significant increases in maximum gait speed in individuals with chronic hemiparesis. *Braz J Phys Ther*. 2012 Apr; 16(2):122–7.

## **4.2 Publikation 2**

Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2016;22:1596–1606  
<https://doi.org/10.1177/1352458515625807>

## 4.3 Publikation 3 Hauptpublikation

Krüger et al. *BMC Neurology* (2017) 17:10  
DOI 10.1186/s12883-016-0783-0

BMC Neurology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Subjective and objective assessment of physical activity in multiple sclerosis and their relation to health-related quality of life

Theresa Krüger<sup>1†</sup>, Janina R. Behrens<sup>1,2†</sup>, Anuschka Grobelny<sup>1</sup>, Karen Otte<sup>4</sup>, Sebastian Mansow-Model<sup>4</sup>, Bastian Kayser<sup>4</sup>, Judith Bellmann-Strobl<sup>1,2</sup>, Alexander U. Brandt<sup>1,2</sup>, Friedemann Paul<sup>1,2,3</sup> and Tanja Schmitz-Hübsch<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Background:** Physical activity (PA) is frequently restricted in people with multiple sclerosis (PwMS) and aiming to enhance PA is considered beneficial in this population. We here aimed to explore two standard methods (subjective plus objective) to assess PA reduction in PwMS and to describe the relation of PA to health-related quality of life (hrQoL).

**Methods:** PA was objectively measured over a 7-day period in 26 PwMS (EDSS 1.5–6.0) and 30 matched healthy controls (HC) using SenseWear mini<sup>®</sup> armband (SWAmi) and reported as step count, mean total and activity related energy expenditure (EE) as well as time spent in PA of different intensities. Measures of EE were also derived from self-assessment with IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) long version, which additionally yielded information on the context of PA and a classification into subjects' PA levels. To explore the convergence between both types of assessment, IPAQ categories (low, moderate, high) were related to selected PA parameters from objective assessment using ANOVA. Group differences and associated effect sizes for all PA parameters as well as their relation to clinical and hrQoL measures were determined.

**Results:** Both, SWAmi and IPAQ assessment, captured differences in PA between PwMS and HC. IPAQ categories fit well with common cut-offs for step count ( $p = 0.002$ ) and mean METs ( $p = 0.004$ ) to determine PA levels with objective devices. Correlations between specifically matched pairs of IPAQ and SWAmi parameters ranged between  $r = .288$  and  $r = .507$ . Concerning hrQoL, the lower limb mobility subscore was related to four PA measures, while a relation with patients' report of general contentment was only seen for one.

**Conclusions:** Both methods of assessment seem applicable in PwMS and able to describe reductions in daily PA at group level. Whether they can be used to track individual effects of interventions to enhance PA levels needs further exploration. The relation of PA measures with hrQoL seen with lower limb mobility suggests lower limb function not only as a major target for intervention to increase PA but also as a possible surrogate for PA changes.

**Keywords:** Physical activity, Accelerometry, IPAQ, Multiple sclerosis, Quality of life

\* Correspondence: [Tanja.schmitz-huebsch@charite.de](mailto:Tanja.schmitz-huebsch@charite.de)

<sup>†</sup>Equal contributors

<sup>1</sup>NeuroCure Clinical Research Center, Clinical Neuroimmunology Group, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. 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.

## Background

A low level of physical activity (PA) is a known risk factor for health outcomes and effects on disease outcomes have been described in several conditions [1–3].

Also in people with multiple sclerosis (PwMS), aiming to enhance PA is considered beneficial [4]. Like in other chronic disorders, PA assessment may serve as a marker of disability status [5] with different aims: on the one hand to select individuals that may benefit from intervention and to track effects of behavioral interventions and on the other hand to investigate how and which functional changes translate into real-life activity [6].

We here use the term PA according to the classic definition as “all muscle activity exerted by an individual resulting in energy expenditure (EE) above resting EE” [7]. Thus, the intensity of PA is usually expressed in multitudes of individual resting EE, designated as metabolic equivalent of task (MET, unit of work/ kg body weight/ hour), with estimates assigned to different types of PA [8–10]. According to their assigned MET, PA is usually categorized as low, moderate or vigorous activity (LPA, MPA, VPA). In contrast, daily step count or time spent walking specifically refer to locomotor activity which can take on different intensities, e.g. depending on walking speed or inclination. General levels of PA are most often described as step count, total daily EE, activity related EE or time of the day spent active/ inactive as defined by MET thresholds.

The different methods used to assess PA capture different aspects and have their specific limitations [10–13]. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [14] is a standardized self-rating questionnaire based on recall over the previous week.

Several portable activity monitors have become available for objective PA assessment [3, 10, 12, 15–17]. Accuracy of the multi-sensor device SenseWear Pro was acceptable in PwMS [18] against indirect calorimetry as standard, while - to our knowledge - the successor SWAmmini with reportedly improved performance [19–21] has not been applied in PwMS. We therefore aim to explore its applicability in this population and convergence of results with those obtained from subjective assessment (IPAQ long version). From previous reports we expect lower levels of daily PA to be associated with more severe symptoms of MS and reduced health-related quality of life (hrQoL). By correlation of PA measures with an MS-specific quality of life questionnaire, we aim to define which aspects of MS-related functional impairment relate most closely to decline in daily PA level in PwMS.

## Methods

### Study participants

Study participants were enrolled at a university MS referral center. Inclusion criteria for all participants were: age

18–65 years, no cardiovascular disease, orthopedic or other conditions thought to affect motor performance or daily activity and additionally for healthy controls (HC) without neurological diagnosis: no impairment of gait or balance evident at testing. Further inclusion criteria for PwMS were: MS diagnosis according to McDonald Criteria 2010 [22], EDSS between 0 and 6, no relapses for at least 30 days prior to study visit, no other neurologic comorbidity. The study was approved by the local ethics committee of the Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA1/321/14) and conducted in conformity with the Declaration of Helsinki in its currently applicable form. All participants gave written informed consent.

### Objective assessment of daily PA with SWAmmini

We used the physical activity monitor SenseWear® Arm-band and Software Development Kit Version 8.1.1.30 (SenseWear Model Mini, MF-SW; BodyMedia®, Inc. Pittsburgh, Pennsylvania, USA). Subjects were instructed to wear the SWAmmini over 7 days (including the weekend) throughout the day and to take the sensor off during night rest and for any water activity. The monitor was placed at the middle of the triceps brachii muscle (left arm) according to the user manual [23]. The device reports individual wearing times that served to prove subjects' compliance.

SWAmmini reports physical activity as accelerometrically derived step count and as estimates of individual EE from 1-min epochs of recording based on algorithmic integration of multi-sensor data incorporating subject's age, sex and body size. EE is reported as total MET per recording time (mean METs) and activity related EE (active METs). One MET represents estimated resting EE and by convention equals 1 kcal/ kg body weight/h. The intensity of PA within each epoch is classified according to MET cut-offs of 1.5–3 for light PA (LPA), MET 3 – 6 for moderate PA (MPA), MET 6–9 for vigorous PA (VPA) and MET > 9 for very vigorous PA (VVPA). Duration of PA per intensity is reported in min/hour, calculated as SWAmmini output per day divided by individual daily wearing time, MPA and VPA values were combined into MVPA for some analyses. A list of parameters is available as Additional file 1: Table S1.

To account for possible difference in PA behavior between weekdays and weekend, a weighted mean was calculated as follows:

$$\frac{(\text{parameter mean weekend} \times 2) + (\text{parameter mean weekday} \times 5)}{7}$$

For comparison with IPAQ data, activity-related EE was given in MET\*min/day calculated as SWAmmini mean active METs times duration of all MET > 3 activity per day. Similarly, SWAmmini MPA and VPA duration in min/hour were transformed into min/day by multiplication with the mean daily hours of wearing time.

### Subjective assessment of daily PA with IPAQ long version

We used the German (Austrian) translation of the IPAQ long version [14] that reports the amount and intensity of patients' PA by recall of the past 7 days. The questionnaire was applied in paper-pencil form after the week of SWAmini recording and thus, IPAQ data refer to the same time span as SWAmini recordings.

After application of data cleaning rules according to the scoring manual [24] IPAQ results were coded, first, as time per day spent in PA of different intensity, i.e. time spent walking (IPAQ Walking duration), time spent in moderate (IPAQ MPA duration) or vigorous PA (IPAQ VPA duration), that can be summed to total duration of daily PA (IPAQ Total duration). Data are usually presented as min/week that we transformed into min/day for comparison with SWAmini data. As the MET-value of 3.3 assigned for walking in the IPAQ [14] is above the MET-threshold for MPA in the SWAmini, we computed a combined parameter from IPAQ Walking duration + IPAQ MPA duration for comparison. Second, results were rendered as estimates of active EE by multiplication of duration of activity with predefined MET values given in MET\*min/week that we transformed into MET\*min/day for comparison with SWAmini. Third, both the duration and intensity of PA were coded separately in four ADL domains: work, active transportation, domestic/yard and leisure/sports that were reported as EE per domain in % of total active EE. Fourth, we applied the scoring rules to classify individuals into the IPAQ categories of low, moderate and high PA level.

In sum, IPAQ long form yielded three main outcomes: 1) the activity related EE as well as time spent for walking, MPA and VPA, 2) the distribution of EE in the four different ADL domains and 3) a three-step classification of PA level. In addition, we derived information on occupational status out of IPAQ results.

### Clinical severity and health-related Quality of Life

In PwMS, a neurological examination with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) scoring [25] was performed prior to SWAmini assessment. The Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS version 10.0) was applied in paper form in its German version (HALEMS) [26, 27]. It consists of 44 items, 28 of which contribute to the total score between 1 (unimpaired) and 5 (very much impaired) as the mean of the following six subscores: fatigue, thinking, mobility lower limb, mobility upper limb, communication and mood. We added a sensory (items 4 and 5) and bladder/bowel (items 26–28) subscore, as we assumed these may impact on subjects' daily PA. As a general measure of overall contentment in life – irrespective of any disease specific impairment – we included item 43 (score 1–5) into analysis.

### Statistical analysis

Differences between groups (HC and PwMS) regarding sex and occupational status were calculated using the  $\chi^2$ -test while independent sample t-tests were applied with regard to age, height, weight and BMI and SWAmini parameters. Differences of SWAmini parameter means between weekdays and weekends were explored by paired *t*-test, separately for each group. Group differences for SWAmini parameters were also expressed as effect sizes (Cohen's *d*) calculated as mean between-group difference divided by the standard deviation in HC. Between-group differences regarding IPAQ parameters of duration and EE were explored using Mann–Whitney-U-tests. The proportions of IPAQ Total EE spent in the four domains work, transportation, domestic and leisure as well as the distribution of subjects into IPAQ categories of low, moderate and high PA level was compared between groups with  $\chi^2$ -test.

We used Spearman rank correlation for IPAQ data, EDSS and HAQUAMS total and subscores. To relate SWAmini parameters step count and mean METs to the IPAQ categories of low, moderate and high PA level, we applied ANOVA with Bonferroni post-hoc testing, while EDSS scores were related to the IPAQ categories with Jonckheere-Terpstra-Test.

All analyses relating SWAmini to IPAQ as well as inter-correlations of SWAmini parameters (presented as Additional files 1, 2, 3 and 4) were performed for the whole group, while correlations with EDSS and HAQUAMS were only analyzed in PwMS.

Statistical analysis was performed with SPSS version 22 (IBM, Armonk, NY, USA). All tests were two-tailed, significance was assumed when  $p < 0.05$ . No alpha-error correction for multiple testing was applied in this exploratory study.

## Results

### Study cohort and data cleaning

From November 2014 to August 2015, 29 PwMS and 30 gender- and age-matched HC were included into the study. Three PwMS were excluded because of incorrect use of the SWAmini (2) or missing SWAmini-data (1). IPAQ data were missing in one HC, and data of one PwMS were excluded in the data cleaning process (>960 min of daily activity time). Truncation of IPAQ active time according to the IPAQ manual had to be applied in 5 subjects (3 HC and 2 PwMS). Data in HAQUAMS item 43 (contentment) were missing in one PwMS. Thus, analyses refer to 26 PwMS and 30 HC (Table 1), while analyses comprising IPAQ data refer to 26 PwMS and 29 HC. A higher rate of unemployment was noted among PwMS that seemed related to higher EDSS (Table 1, Additional file 3: Figure S1).

**Table 1** Cohort overview – demographic and clinical data per subject group

		HC	PwMS	p-value
Subjects	N	30	26	
	Relapsing MS		18	
	Progressive MS		8 (7 SPMS; 1 PPMS)	
Sex	Male /female	10 /20	10 /16	.783
Occupational status	without employment/ working	6/23	14/12	.013*
Age (years)	Mean (±SD)	49.7 (±8.3)	50.9 (±5.2)	.522
BMI	Mean (±SD)	25.3 (±3.9)	26.0 (±3.5)	.474
Height (m)	Mean (±SD)	1.70 (±7.4)	1.71 (±6.6)	.398
Weight (kg)	Mean (±SD)	73.8 (±13.7)	76.8 (±12.9)	.588
EDSS	Median (Min-Max)	.	4.0 (1.5–6.0)	

Independent sample *t*-test was used for between-group comparison of age, BMI, weight and height and  $\chi^2$ -test was used to compare sex and occupational status. Please note that IPAQ-data and thus occupational status from 1 HC is missing. \*denotes significance at level <0.05

#### SWAmini: objectively assessed daily PA

Only small differences between parameter means from weekend and weekday were seen in HC with 0.15 lower active METs ( $p = 0.049$ ) on weekends. No difference was seen for any parameter in PwMS between weekend/weekday. Therefore, all further SWAmini analyses refer to a weighted mean.

Between-group differences - that is, HC performing better than PwMS - were observed in all parameters except light PA ( $p < 0.01$ , Table 2). Highest effect sizes (Cohen's  $d \geq 0.85$ ) were seen with step count, mean and active METs, while other parameters yielded effect sizes between 0.63 and 0.75 (Table 2).

As expected from the observed between-group differences, the correlations of SWAmini parameters with EDSS were not significant for time spent in light activities, but pointed to a decrease of higher intensity PA with higher EDSS (Fig. 1), reflected in decreased step count ( $r = -0.534$ ,  $p = 0.005$ ), mean METs ( $r = -0.411$ ,  $p = 0.037$ ), MPA and MVPA ( $r = -0.477$ ,  $p = 0.014$  and  $r = -0.451$ ,  $p = 0.021$ ). The lack of correlation with VPA and active METs ( $r = -0.327$ ,  $p = 0.103$  and  $r = -0.175$ ,  $p = 0.394$ ) is likely due to the generally low amount of VPA in this group with no VPA recorded in 6 of 26 PwMS (Table 2).

#### IPAQ: subjectively assessed daily PA

Concerning the proportional distribution of IPAQ total EE into ADL domains, a trend for group differences was noted ( $p = 0.089$ , Table 2) with a tendency of PwMS to spend a smaller part of their daily total EE in active transportation/work but a larger part in leisure and domestic activities (Table 2). This suggests active transportation as a work-related activity.

Second, we explored group differences in total durations of PA irrespective of their contextual domain (Walking, MPA, VPA, MVPA and Total PA duration). PwMS

reported less time spent in moderate PA (MWU; MPA  $p = 0.010$  and MVPA  $p = 0.016$ ), while no significant differences were seen for walking, vigorous PA, total PA duration as well as total activity-related EE (Table 2). It should be noted for interpretation that as with SWAmini, a considerable number of subjects reported no vigorous (14 HC and 17 PwMS) or even moderate activities (6 HC and 14 PwMS). Similar to SWAmini, reduced PA in PwMS was associated with higher EDSS scores (Fig. 2) for IPAQ Total duration ( $r = -0.752$ ,  $p < 0.001$ ), IPAQ Total EE ( $r = -0.572$ ,  $p = 0.003$ ), IPAQ Walking duration ( $r = -0.462$ ;  $p = 0.020$ ), MPA duration ( $r = -0.469$ ,  $p = 0.018$ ), VPA duration and MVPA duration ( $r = -0.428$ ,  $p = 0.033$  and  $r = -0.424$ ,  $p = 0.035$ ).

Third, we compared the distribution of subjects into the three IPAQ categories of low – moderate – high PA level between groups (Fig. 3a). There was a tendency of HC to be more frequently classified as moderate or high PA level and less frequently as low PA level compared to PwMS ( $\chi^2$  test,  $p = 0.150$ , Fig. 3a). EDSS scores differed across the IPAQ PA levels with higher EDSS scores in PwMS assigned as low activity level and low EDSS of 3 in the one highly active MS subject (Jonckheere-Terpstra test;  $p = 0.027$ ; Fig. 3b).

#### SWAmini and IPAQ: associations between subjectively and objectively assessed daily PA

For testing convergence of both methods we correlated three matching pairs of PA parameters (Additional file 4: Figure S2). The combined parameter moderate PA and walking duration from the IPAQ showed a remarkable association with moderate PA assessed with SWAmini (IPAQ MPA + Walking duration and SWAmini MPA Spearman  $r = .507$ ,  $p < 0.001$ ); subjectively assessed total EE was associated with respective active EE assessed with SWAmini (IPAQ Total EE and SWAmini active EE  $r = .336$ ,  $p = 0.013$ ) and subjective duration of vigorous

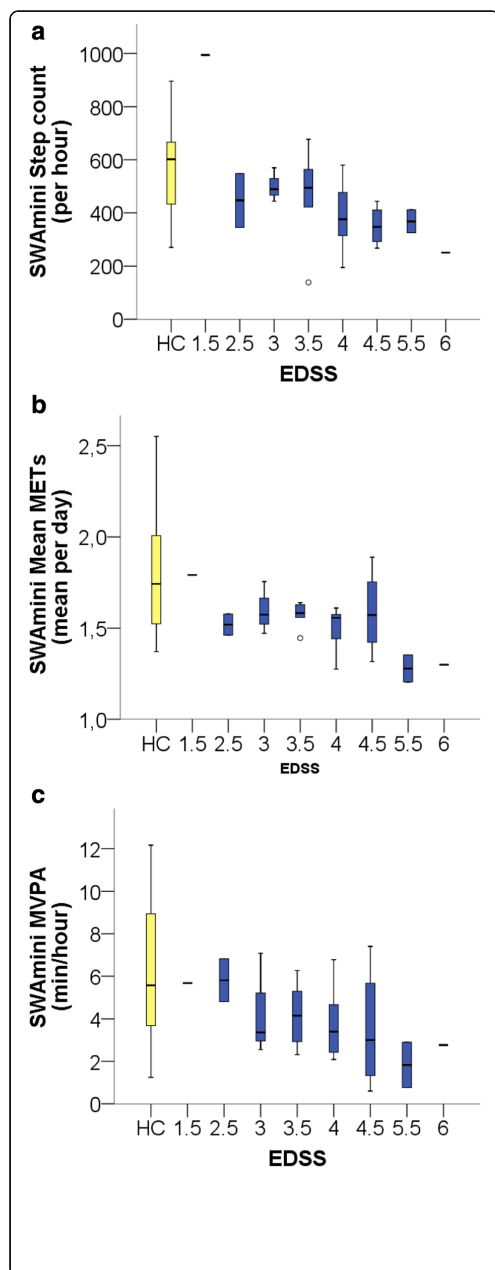
**Table 2** Amount and intensity of daily physical activity in HC and PwMS assessed with wearable device (SWAmini) reported as weighted mean ( $\pm$  SD) and subjective assessment with IPAQ long version reported as median (interquartile range) from a 7-day period

		Healthy controls N = 30	PwMS N = 26	p-value	Cohen's d
Objective (SWAmini)	Step count (steps/hour)	563.45 ( $\pm$ 155.90)	430.66 ( $\pm$ 171.68)	<b>.004</b>	0.85
	Mean METs (mean/day)	1.77 ( $\pm$ .28)	1.53 ( $\pm$ .16)	<b>&lt;.001</b>	0.86
	Active METs (mean/day)	4.41 ( $\pm$ .59)	3.90 ( $\pm$ .46)	<b>.001</b>	0.86
	Total EE (kcal/hour)	387.40 ( $\pm$ 237.40)	214.08 ( $\pm$ 194.20)	<b>.004</b>	0.73
	Active EE (kcal/hour)	118.13 ( $\pm$ 110.65)	37.89 ( $\pm$ 41.73)	<b>.001</b>	0.75
	Active EE (MET*min/day)	410.79 ( $\pm$ 257.07)	217.70 ( $\pm$ 116.19)	<b>.001</b>	0.75
	LPA (min/hour)	2.98 ( $\pm$ 2.47)	3.90 ( $\pm$ 3.27)	.249	0.37
	MPA (min/hour)	5.38 ( $\pm$ 2.63)	3.73 ( $\pm$ 1.80)	<b>.008</b>	0.63
	MVPA (min/hour)	6.23 ( $\pm$ 3.21)	3.91 ( $\pm$ 1.93)	<b>.002</b>	0.72
	VPA (min/hour)	.844 ( $\pm$ .927) *3	.176 ( $\pm$ .403) *6	<b>.001</b>	0.72
	VVPA (min/hour)	.148 ( $\pm$ .426) *21	.001 ( $\pm$ .002) *25	.084	0.35
	Full days worn (days/period)	7.23 ( $\pm$ 1.36)	7.81 ( $\pm$ 1.77)	.220	-
	Mean daily wearing time (hours/day)	15.38 ( $\pm$ 1.73)	14.29 ( $\pm$ 1.58)	.017	-
	Self-perceived (IPAQ)	Walking duration (min/day)	27.86 (45.71) *2	34.29 (71.14) *2	.664
MPA duration (min/day)		51.43 (91.79) *6	0.00 (53.57) *14	<b>.010</b>	
MVPA duration (min/day)		68.19 (101.79) *6	0.00 (60.00) *13	<b>.016</b>	
VPA duration (min/day)		2.86 (25.71) *14	0.00 (17.14) *17	.259	
Total duration (min/day)		108.57 (120.36)	81.43 (135.00)	.327	
Total EE (MET*min/day)		516.57 (502.04)	501.14 (596.44)	.440	
Work EE (mean % of total EE and interquartile range)		19.12% (31.22) *8, 6 unemployed	12.66% (17.34) *5, 14 unemployed	.089	
Transportation EE (mean % of total EE and interquartile range)		34.41% (43.38) *2	28.42% (40.53) *2		
Domestic EE (mean % of total EE and interquartile range)		24.93% (22.43) *2	28.34% (33.76) *3		
Leisure EE (mean % of total EE and interquartile range)		21.54% (28.70) *4	30.58% (36.59) *2		
IPAQ category (n and % of group):				.150	
Low		5 (17.2%)	10 (40.0%)		
Moderate		21 (72.4%)	14 (56.0%)		
High		3 (10.3%)	1 (4.0%)		

Subjects were instructed to wear SWAmini during the waking day excluding water activities. P-values for between-group differences of SWAmini parameters refer to t-tests. IPAQ-data (comprising 29 HC and 25 PwMS) were compared between groups using Mann-Whitney-U-test, except for  $\chi^2$ -test used to compare the distribution of subjects into different IPAQ physical activity levels and the percentages of total EE spent in different activity domains. Please note that percentage values in IPAQ work EE were set to a value of 0 for unemployed subjects. Numbers of subjects per group that were not assigned any activity for MPA/VPA/VVPA are given with asterisk; these individuals were assigned a value of 0 for the calculation of means

activities duration was related to the corresponding objectively assessed parameter (IPAQ VPA duration and SWAmini VPA duration  $r = .288$ ,  $p = 0.035$ ). Interestingly, of the nine subjects with objectively no vigorous activities (3 HC, 6 PwMS), eight (3 HC, 5 PwMS) reported also no vigorous activities with IPAQ, while vice versa, in subjects with no self-perceived vigorous PA between 0–28 min/day were recorded with SWAmini.

In the second approach, we related the three IPAQ categories of PA level to those SWAmini parameters that have been proposed as classification criteria for individual activity level: total daily step count and mean METs. As expected, both parameters increased from low to moderate to high IPAQ activity level (ANOVA  $p = 0.002$  for step count per day,  $p = 0.004$  for mean METs per day, Fig. 3c and d). Post-hoc analyses



**Fig. 1** Selected activity parameters from SWAmi related to EDSS score. **a** Steps per day, **b** Mean METs and **c** MVPA. Results of HCs are depicted in yellow for reference, all PwMS results are depicted in dark blue. Lines refer to median, boxes to interquartile range and whiskers to maximum and minimum excluding outliers (outlier defined as > 1.5 IQR of upper or lower quartile)

indicated a better differentiation between high and moderate PA level by step count and between moderate and low PA level by mean METs (Fig. 3c and d).

**HAQUAMS: the impact of MS on quality of life related to daily PA**

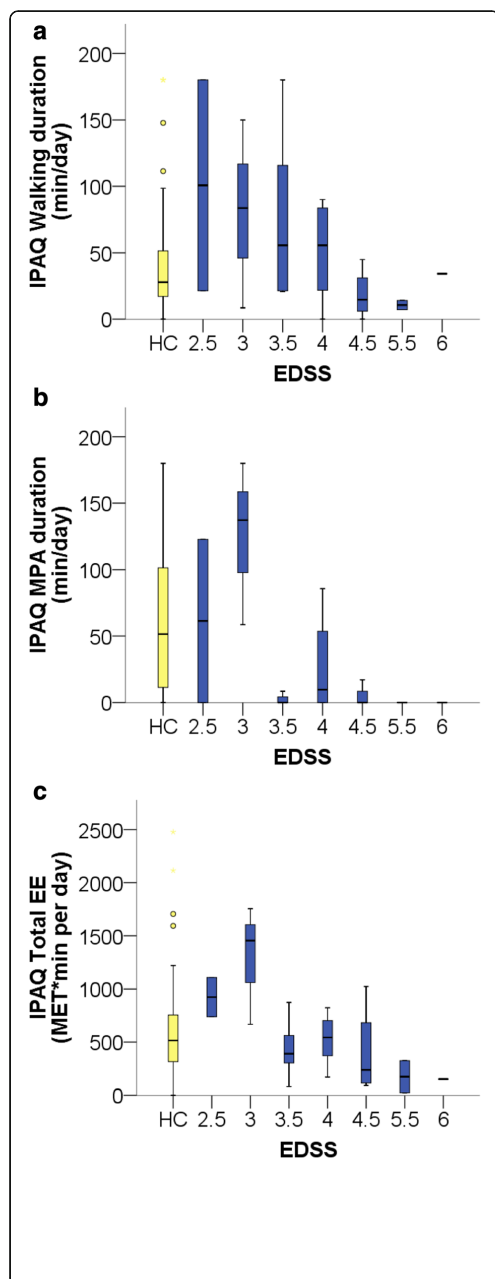
The distribution of HAQUAMS total and subscores were found as expected from other MS cohorts of similar disease stage without major floor or ceiling effects (Tables 3 and 4). HAQUAMS total had a median of 2.20 (range from 1.20 to 3.39) and the median of the single item 43 (global contentment) was 2.00 (range from 1 to 4) with only two subjects scoring category 1 or 4, respectively. Lower EDSS scores were strongly associated with better self-perceived hrQoL in the subscores mobility lower limb ( $r\ 0.590, p = 0.002$ ), mobility upper limb ( $r\ 0.479, p = 0.013$ ) and global contentment ( $r\ 0.445, p = 0.026$ ), but not with other subscores or HAQUAMS total.

When we explored the relation of HAQUAMS total and subscores with the amount of daily PA from both, objective and subjective assessment, correlations of moderate magnitude were seen with HAQUAMS subscore mobility lower limb for four PA parameters: step count, moderate PA assessed objectively and subjectively as well as subjective vigorous PA (Tables 3 and 4), all pointing to higher PA levels being associated with better self-perceived lower limb function. In addition, vigorous PA assessed with SWAmi showed moderate correlation to HAQUAMS pain/sensory subscore (Tables 3 and 4). In contrast, PA parameters were not related to HAQUAMS total or global contentment, except for its moderate correlation with IPAQ Total EE. This argues against a genuine impact of perceived hrQoL on daily PA or vice versa, although correlation analyses are surely limited by small sample size. Considering this, trends seen for the correlation of HAQUAMS contentment with IPAQ Total duration, SWAmi active METs and vigorous PA as well as HAQUAMS total with SWAmi moderate PA and of HAQUAMS fatigue subscore with IPAQ moderate/vigorous PA and SWAmi mean METs and light PA deserve further investigation.

**Discussion**

The amount of daily physical activity was reduced in PwMS compared to HC. This was expected from previous reports [28–30] as well as from the theoretical conceptualization of PA as the behavioral correlate of disability in MS [31, 32]. Given that the vast majority of evidence on PA in PwMS is





**Fig. 2** Selected activity parameters from IPAQ related to EDSS score. **a** Walking duration, **b** MPA duration and **c** Total EE. Results of HCs are depicted in yellow for reference, all PwMS results are depicted in blue. Lines, boxes, whiskers as in Fig. 2. Please note that the one subject with EDSS 1.5 was excluded in the data cleaning process according to the IPAQ manual

from US cohorts, this is also the first confirmatory study in German MS subjects.

When measured objectively with SWAmini, group differences were seen for all parameters except light PA and were most pronounced for higher intensities, indicating the generally lower participation of PwMS in strenuous physical activities. The three most distinctive parameters were step count, mean METs and active METs. This supports the description of changes in PA as (1) reduction in global walking mobility and (2) reduced activity-related EE [7, 33, 34].

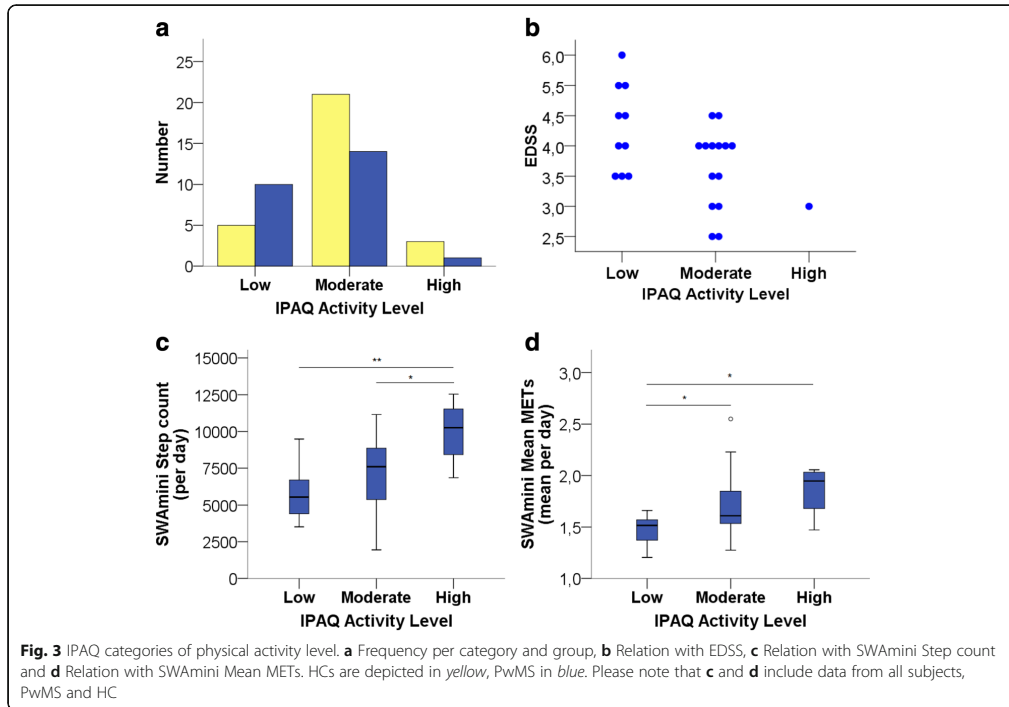
Effect sizes ranged from 0.63 to 0.86, which is comparable to previous reports of large MS cohorts [28, 35–37].

While daily step counts were similar to reports using other devices [36, 38, 39], the mean duration of MVPA activities observed in this study was higher than reported from US cohorts (MVPA < 23.5 and < 33.8 min/day in PwMS and HC) [35, 36] but lower than in other non-diseased populations [40]. Besides different recruitment bias and assessment devices, differences in activity lifestyle may also contribute.

An exploratory analysis of parameter inter-correlations (Additional file 2: Table S2) revealed that mean METs were most tightly associated with MVPA, active METs most strongly related to the amount of vigorous PA while step count showed only moderate correlations to both, mean METs and MVPA. Its lack of association with active METs and vigorous PA indicates that locomotor activity is predominantly performed within the low to moderate intensity segments.

This underlines that step count and EE capture complementary aspects of PA: subjects with gait or balance impairment may walk similar distances as HC but at lower speed (lower intensity) or – conversely - walk less efficiently, thus increasing the energy expended per step, which has indeed been shown in PwMS [41, 42].

Although our cohort included rather physically active PwMS, we observed a generally low amount of vigorous activities in PwMS with only one subject performing very vigorous PA, which impeded statistical comparison for this parameter. Concerning light activities, our results imply that this activity segment represents inevitable ADL activities, performed to a similar extent by HC and PwMS. It should further be noted that the group differences in PA relate to a segment of only about 10 min per hour, while both groups spend the largest part of their wake-time physically inactive. According to



**Table 3** Results of HAQUAMS total and subscores reported as median (variance) and range in 26 PwMS and their association with daily physical activity according to SWAmmini parameters (Spearman correlations)

HAQUAMS parameter	Median (variance)	Min-Max	SWAmmini											
			Step count per hour		Mean METs		Active METs		LPA		MPA		VPA	
			rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Fatigue	2.61 (.866)	1.00–4.25	-.136	.509	-.369	.064	-.156	.446	.350	.080	-.244	.230	-.233	.253
Thinking	2.75 (.980)	1.00–4.50	-.061	.768	-.109	.595	-.186	.364	.124	.547	-.065	.754	-.187	.361
Mobility lower limb	2.13 (.672)	1.00–3.75	<b>-.442</b>	<b>.024</b>	-.222	.275	-.064	.755	-.069	.738	<b>-.439</b>	<b>.025</b>	-.310	.123
Mobility upper limb	1.30 (.300)	1.00–3.40	-.178	.385	-.004	.985	.054	.795	-.030	.884	-.267	.188	.000	.999
Communication	2.00 (.561)	1.17–3.83	-.114	.579	-.098	.633	-.083	.689	-.040	.845	-.053	.797	-.006	.975
Mood	2.50 (.716)	1.40–4.60	-.034	.868	-.067	.745	-.202	.322	.128	.533	-.313	.120	-.128	.533
Pain/Sensory	2.00 (.600)	1.00–3.50	.145	.480	-.083	.686	-.232	.255	-.066	.749	.206	.313	<b>-.473</b>	<b>.015</b>
Bowel/Bladder	1.67 (.549)	1.00–3.33	.000	.999	-.023	.913	.099	.631	-.134	.515	-.127	.538	.090	.662
Contentment	2.00 (.427)	1.00–4.00	-.060	.776	-.026	.903	-.372	.067	-.144	.492	-.161	.442	-.365	.073
Total	2.20 (.299)	1.20–3.39	-.227	.264	-.262	.196	-.212	.298	.130	.528	-.368	.065	-.257	.205

Pain/sensory and bowel/bladder were included in addition to published HAQUAMS subscores. Contentment refers to a single-item question. Significant results at level of <0.05 are given in bold

**Table 4** Results of HAQUAMS total and subscores reported as median (variance) and range in 26 PwMS and their association with daily physical activity according to selected IPAQ

HAQUAMS parameter	Median (variance)	Min-Max	IPAQ									
			Duration (min/day)								EE (MET*min/day)	
			Walking		MPA		VPA		Total		Total	
			rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Fatigue	2.61 (.866)	1.00–4.25	.190	.364	-.340	.097	-.390	.054	-.053	.803	-.150	.475
Thinking	2.75 (.980)	1.00–4.50	.133	.527	-.227	.276	-.164	.433	-.055	.793	-.016	.939
Mobility lower limb	2.13 (.672)	1.00–3.75	-.107	.610	<b>-.413</b>	<b>.040</b>	<b>-.441</b>	<b>.027</b>	-.274	.185	-.221	.289
Mobility upper limb	1.30 (.300)	1.00–3.40	-.151	.471	-.210	.315	-.171	.413	-.326	.112	-.342	.095
Communication	2.00 (.561)	1.17–3.83	-.074	.725	-.201	.336	-.289	.160	-.180	.390	-.160	.444
Mood	2.50 (.716)	1.40–4.60	-.039	.855	.087	.678	-.073	.728	.044	.836	-.028	.895
Pain/Sensory	2.00 (.600)	1.00–3.50	.344	.092	.012	.955	.099	.639	.091	.664	-.016	.939
Bowel/Bladder	1.67 (.549)	1.00–3.33	.048	.818	.132	.528	.092	.663	.226	.227	.249	.229
Contentment	2.00 (.427)	1.00–4.00	-.253	.233	-.110	.610	-.221	.299	-.360	.084	<b>-.489</b>	<b>.015</b>
Total	2.20 (.299)	1.20–3.39	-.030	.887	-.219	.294	-.294	.154	-.143	.495	-.084	.690

Pain/sensory and bowel/bladder were included in addition to published HAQUAMS subscores. Contentment refers to a single-item question. Significant results at level of <0.05 are given in bold

the MET definition of light PA, this may comprise low-intensity locomotor activity as well as sedentary time except sleeping which explains the seeming discrepancy to reports of increased sedentary time in PwMS [43, 44]. The effect of occupational status on PA was somewhat unexpected in its direction (tendency to even larger weekend – weekday difference in unemployed subjects) and small effect size, as others reported employment as a relevant factor for PA among PwMS [5, 35, 44, 45], however, in much larger cohorts. From our observation of a lower proportion of PwMS employed (Table 1), that even seems to decrease with higher EDSS scores (Additional file 3: Figure S1), we conclude that effects of occupational status and MS progression on daily PA may be difficult to distinguish or even counteract each other.

Group differences in PA could also be detected with the subjective IPAQ long form and were observed for the amount of MPA and MVPA, but not for the time spent walking. Convergent to SWAmini data, PwMS perceive themselves as (and according to SWAmini “are”) less engaged in higher intensity physical activities at group level. This is remarkable given the small group size and previous reports on a tendency for unfit (otherwise healthy) individuals to overestimate their participation in MVPA activities by up to 37% [46]. The questionnaire was easily applicable in our cohort and data exclusion or truncation rules had to be applied at similar rates in HC and PwMS.

With respect to IPAQ walking, it has to be considered, however, that IPAQ data refer only to reported bouts of over 10 min, although most locomotor activity, i.e. steps accumulated during the day, is likely to occur in shorter bouts. When relating results from subjective to objective

assessment, we therefore subsumed reported walking activity within moderate PA.

The observed convergence for this matched parameter pair ( $r = .507$ ) was higher than expected from previous results obtained with other means of objective and subjective PA assessment in PwMS [36, 39, 47–49]. Similarly, the relation of IPAQ PA levels to selected SWAmini PA parameters roughly converge with commonly used cut-offs to detect low and highly active lifestyles by step count or mean METs (step count low level < 5000 steps/day, moderate level 5000–7500 steps/day and high level > 7500 steps/day; mean METs: very low level < 1.2 METs, low level 1.2–1.4 METs, moderate level 1.4–1.6 METs and high level > 1.7 METs) [23, 38]. This supports the validity of this easily applicable classification, e.g. for screening purposes. The trend seen for group difference ( $p = 0.15$ ) is likely due to small sample size. Only one person with MS was classified as highly active, probably due to high IPAQ Walking durations despite a not specifically high step count around 7000/day and mean METs of 1.5.

This part of analysis further suggested that step count rather differentiates high from moderate PA levels, which may apply early in disease, while mean METs (related tightly to MVPA) is more suited to distinguish between moderate and low PA level. This further implies that increase in PA is mediated by different types of activity according to PA levels and that different PA parameters may be suited to monitor MS populations of different symptom severity.

Another aspect of IPAQ with relevance for intervention design is the context of PA. From our data, it seems unlikely that increases of PA in PwMS will be added as leisure/sports activity, whereas supporting active

transportation or integrate PA into subjects' lifestyle [50, 51] seem more appropriate. In this respect, it is worth re-considering and exploring the role of occupational status in daily PA and, specifically, active transportation. With regard to behavioral interventions, these probably need to be designed and evaluated specific to cultural settings according to activity lifestyle differences, for example between U.S. and German populations.

SWAmi parameter correlations to EDSS were moderate in magnitude, which is similar to previously reported coefficients between  $-0.34$  and  $-0.70$  [33, 39, 52–54]. Again, inspection of the parameter plots per EDSS score (Fig. 2) suggests reduced step count as an early feature in MS while decline in the daily amount of MVPA occurs beyond EDSS  $> 3$ , i.e. at stages with manifest decrease in walking mobility.

Corresponding IPAQ – EDSS plots revealed, that despite lower duration of MVPA in PwMS at group level, among those less severely affected, self-report of moderate activities was even higher than in HC. This paradoxical relation was even more pronounced for subjectively assessed walking duration and total EE. As discussed above, this may be interpreted as either a larger perceived exertion when physically active (despite unchanged or lower activity counts on “objective” assessment) or a systematic reporting bias in subjects aware of physical limitations, which has been reported in different populations [13]. Despite this and with only a small number of subjects remaining for IPAQ MPA and MVPA to EDSS analysis, correlations with symptom severity were similar to those observed with SWAmi. Further, IPAQ PA level assignment was related to EDSS scores. Both support the validity of IPAQ results in our PwMS cohort, although interpretations from individual absolute IPAQ results cannot be recommended.

With respect to HAQUAMS, we observed distributions of subscores similar to those reported in another German MS cohort [26] as well as expected correlations with EDSS.

However, the amount of daily moderate PA or daily step count were not related to HAQUAMS sum score, but seemed only related to the perceived impact of MS on lower limb function. This result was irrespective of the means of PA assessment (Tables 3 and 4) and adds to previous findings that PA in PwMS is only indirectly related to hrQoL, most likely mediated through physical function [55], although data on this topic are not abundant. One interventional study reported improved HAQUAMS total scores with intervention along with improvements in lower limb coordination [56]. Vice versa, decreased hrQoL as such seems unrelated to decrease in PA but related to a multitude of not directly disease-related factors [55, 57–61]. This implies, that interventions aiming to increase PA should target walking ability and physical limitations of the

lower limbs, while the quantitative assessment of lower limb function may be a potentially useful surrogate of PA for intervention monitoring.

Our findings, in line with previous reports, support the notion that both objective and subjective PA assessment may be appropriate depending on the purpose and resources of the study [39], a major limitation of both being the inherent variability in PA that requires long-term recording over several days. Further, specific limitations of different devices - questionnaires or activity monitors - have been studied in different populations [18, 42, 62, 63] and rather point to an approximation of “true” PA from different perspectives instead of one golden assessment standard. Thus, individual PA parameters may rather be interpreted as reflecting a subject's activity level than as meaningful quantitative parameters per se. Accordingly, clinically meaningful differences as determined for step count, for example, are expectedly large given the generally high standard deviations within groups of healthy subjects (here: 2397/day). It seems therefore justified to evaluate the validity of more amenable and standardized quantitative performance measures as predictors of PA in PwMS. Our data add evidence to previous findings that suggest measures related to walking and lower limb function as most promising candidates.

## Conclusion

Both methods of assessment seem applicable in PwMS and able to describe reductions in daily PA at group level. Whether they can be used to track individual effects of interventions to enhance PA levels needs further exploration. The relation of PA measures with hrQoL seen with lower limb mobility suggests lower limb function not only as a major target for intervention to increase PA but also as a possible surrogate for PA changes.

## Additional files

**Additional file 1: Table S1.** Overview of SenseWear® (SWAmi) and IPAQ (long version) parameters. (DOCX 14 kb)

**Additional file 2: Table S2.** Correlations between SWAmi parameters. (DOCX 13 kb)

**Additional file 3: Figure S1.** Relation of occupational status to EDSS. (DOCX 24 kb)

**Additional file 4: Figure S2.** Correlation of three parameters of physical activity derived from objective (SWAmi) and subjective (IPAQ) assessment after transformation into comparable units. (A) IPAQ Walking + MPA duration and SWAmi MPA duration (min/day), (B) IPAQ VPA duration and SWAmi VPA duration (min/day) and (C) IPAQ Total EE and SWAmi Active EE (MET\*min/day). (DOCX 78 kb)

## Abbreviations

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EE: Energy expenditure; HAQUAMS: Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis;

hrQoL: Health-related quality of life; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; LPA: Light physical activity; MET: Metabolic equivalents; MPA: Moderate physical activity; MVPA: Moderate-to-vigorous physical activity; PA: Daily physical activity; SWAmini: SenseWear mini® Armband; VPA: Vigorous physical activity; VVPA: Very vigorous physical activity

#### Acknowledgments

Our technicians Susan Pikol, Cynthia Kraut and Gritt Stoffels, gave invaluable support.

#### Funding

This work was supported by Novartis GmbH (Roonstraße 25, 90429 Nürnberg, Germany).

There was no involvement in study design, collection, analysis, and interpretation of the data, writing of the report, and the decision to submit the article for publication.

#### Availability of data and materials

The dataset analyzed during the current study is available from the corresponding author on request.

#### Authors' contributions

TK was involved in study design and data analysis, collected clinical data of sample and wrote the manuscript. JRB was involved in study design, supervised clinical data acquisition and revised the manuscript. AG was involved in study design and revised the manuscript. KO, SMM and BK were involved in study design and contributed to data analysis and review of the manuscript. JBS supervised clinical data acquisition and revised the manuscript. AUB contributed to study design, data analysis and revised the manuscript. FP contributed to study design and revised the manuscript. TSH contributed to study design, data analysis, supervised and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript for submission.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the local ethics committee of the Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA1/321/14) and conducted in conformity with the Declaration of Helsinki in its currently applicable form. All participants gave written informed consent.

#### Author details

<sup>1</sup>NeuroCure Clinical Research Center, Clinical Neuroimmunology Group, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

<sup>2</sup>Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>3</sup>Experimental and Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin, Germany. <sup>4</sup>Motognosis UG, Schönhauser Allee 177, 10119 Berlin, Germany.

Received: 31 August 2016 Accepted: 9 December 2016

Published online: 13 January 2017

#### References

- Grilo CM. Physical activity and obesity. *Biomed Pharmacother.* 1994;48:127–36.
- Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000–2003. *J Sci Med Sport.* 2004;7:6–19.
- Andre D, Wolf DL. Recent advances in free-living physical activity monitoring: a review. *J Diabetes Sci Technol.* 2007;1:760–7.
- Learnmonth YC, Motl RW. Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences. *Disabil Rehabil.* 2016;38:1227–42.
- Streber R, Peters S, Pfeifer K. Systematic review of correlates and determinants of physical activity in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:633–45.e29.
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, de Batlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax.* 2014;69:731–9.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100:126–31.
- Byrne NM, Hills AP, Hunter GR, Weinsier RL, Schutz Y. Metabolic equivalent: one size does not fit all. *J Appl Physiol.* 2005;99:1112–9.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1575–81.
- Hills AP, Mokhtar N, Byrne NM. Assessment of physical activity and energy expenditure: an overview of objective measures. *Nutr Methodol.* 2014;1:5.
- Prince SA, Adamo KB, Hamel M, Hardt J, Connor Gorber S, Tremblay M. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2008;5:56.
- Colbert LH, Matthews CE, Havighurst TC, Kim K, Schoeller DA. Comparative validity of physical activity measures in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:867–76.
- Ainsworth BE, Caspersen CJ, Matthews CE, Mäse LC, Baranowski T, Zhu W. Recommendations to improve the accuracy of estimates of physical activity derived from self report. *J Phys Act Health.* 2012;9:576–84.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1381–95.
- Bassett DR, John D. Use of pedometers and accelerometers in clinical populations: validity and reliability issues. *Phys Ther Rev.* 2010;15:135–42.
- Berntsen S. Measurement of energy expenditure by activity monitors: is it feasible to measure energy expenditure using tiny portable monitors? *Phys Ther Rev.* 2013;18:308–9.
- Welk GJ, McClain J, Ainsworth BE. Protocols for evaluating equivalency of accelerometry-based activity monitors. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44:539–49.
- Coote S, O'Dwyer C. Comparative validity of accelerometer-based measures of physical activity for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93:2022–8.
- Johannsen DL, Calabro MA, Stewart J, Franke W, Rood JC, Welk GJ. Accuracy of armband monitors for measuring daily energy expenditure in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:2134–40.
- Calabro MA, Stewart JM, Welk GJ. Validation of pattern-recognition monitors in children using doubly labeled water. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45:1313–22.
- Calabro MA, Lee J-M, Saint-Maurice PF, Yoo H, Welk GJ. Validity of physical activity monitors for assessing lower intensity activity in adults. *Int J Behav Nutr Phys Act.* [Internet]. 2014 [cited 2015 Nov 8];11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192284/>.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292–302.
- Kreuz I. Das Armband Kompendium. 2006 [cited 2014 Sep 15]; Available from: [http://www.body-coaches.de/wp-content/uploads/Armband\\_Anleitung.pdf](http://www.body-coaches.de/wp-content/uploads/Armband_Anleitung.pdf).
- IPAQ scoring protocol - International Physical Activity Questionnaire [Internet]. [cited 2016 Aug 5]. Available from: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>.
- Kurtzke JF. Disability rating scales in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;436:347–60.
- Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Monch A, Gbadamosi J, et al. HAQUAMS-english. *Mult Scler.* 2001;7:119–30.
- Schäffler N, Schönberg P, Stephan J, Stellmann J-P, Gold SM, Heesen C. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:114–21.
- Motl RW, McAuley E, Snook EM. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2005;11:459–63.
- Currie AS, Knox KB, Glazebrook KE, Brawley LR. Physical activity levels in people with multiple sclerosis in Saskatchewan. *Int J MS Care.* 2009;1:114–20.
- Cavanaugh JT, Gappmaier VO, Dibble LE, Gappmaier E. Ambulatory activity in individuals with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther.* 2011;35:26–33.
- Motl RW, McAuley E, Wynn D, Suh Y, Weikert M, Dlugonski D. Symptoms and physical activity among adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis.* 2010;198:213–9.
- Motl R, McAuley E. Association between change in physical activity and short-term disability progression in multiple sclerosis. *J Rehabil Med.* 2011;43:305–10.

33. Snook EM, Motl RW, Gliottoni RC. The effect of walking mobility on the measurement of physical activity using accelerometry in multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 2009;23:248–58.
34. Sandroff BM, Motl RW, Suh Y. Accelerometer output and its association with energy expenditure in persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* 2012;49:467–75.
35. Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, Sandroff BM, Pilutti LA. Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:2342–8.
36. Sandroff BM, Dlugonski D, Weikert M, Suh Y, Balantrapu S, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity. *Acta Neurol Scand.* 2012;126:256–62.
37. Motl RW, Dlugonski D, Pilutti LA, Klaren RE. Does the effect of a physical activity behavioral intervention vary by characteristics of people with multiple sclerosis? *Int J MS Care.* 2015;17:65–72.
38. Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Suh Y, Balantrapu S, Motl RW. Steps Per Day among persons with multiple sclerosis: variation by demographic, clinical, and device characteristics. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:1534–9.
39. Motl RW, McAuley E, Snook EM, Scott JA. Validity of physical activity measures in ambulatory individuals with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2006;28:1151–6.
40. Scheers T, Philippaerts R, Lefevre J. Objectively-determined intensity- and domain-specific physical activity and sedentary behavior in relation to percent body fat. *Clin Nutr.* 2013;32:999–1006.
41. Motl RW, Sandroff BM, Suh Y, Sosnoff JJ. Energy cost of walking and its association with gait parameters, daily activity, and fatigue in persons with mild multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26:1015–21.
42. Motl RW, Snook EM, Agiovlasis S, Suh Y. Calibration of accelerometer output for ambulatory adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90:1778–84.
43. Ezeugwu V, Klaren RE, Hubbard E A, Manns P (T), Motl RW. Mobility disability and the pattern of accelerometer-derived sedentary and physical activity behaviors in people with multiple sclerosis. *Prev Med Rep.* 2015;2:241–6.
44. Hubbard EA, Motl RW, Manns PJ. The descriptive epidemiology of daily sitting time as a sedentary behavior in multiple sclerosis. *Disabil Health J.* 2015;8:594–601.
45. Motl RW, Snook EM, McAuley E, Scott JA, Hinkle ML. Demographic correlates of physical activity in individuals with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2007;29:1301–4.
46. Shook RP, Gribben NC, Hand GA, Paluch AE, Welk GJ, Jakicic JM, et al. Subjective estimation of physical activity using the international physical activity questionnaire varies by fitness level. *J Phys Act Health.* 2016;13:79–86.
47. Weikert M, Motl RW, Suh Y, McAuley E, Wynn D. Accelerometry in persons with multiple sclerosis: measurement of physical activity or walking mobility? *J Neurol Sci.* 2010;290:6–11.
48. Weikert M, Suh Y, Lane A, Sandroff B, Dlugonski D, Fernhall B, et al. Accelerometry is associated with walking mobility, not physical activity, in persons with multiple sclerosis. *Med Eng Phys.* 2012;34:590–7.
49. Gosney JL, Scott JA, Snook EM, Motl RW. Physical activity and multiple sclerosis: validity of self-report and objective measures. *Fam Community Health.* 2007;30:144–50.
50. Rice IM, Rice LA, Motl RW. Promoting physical activity through a manual wheelchair propulsion intervention in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:1850–8.
51. Pilutti LA, Dlugonski D, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Randomized controlled trial of a behavioral intervention targeting symptoms and physical activity in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2014;20:594–601.
52. Motl RW, Arnett PA, Smith MM, Barwick FH, Ahlstrom B, Stover EJ. Worsening of symptoms is associated with lower physical activity levels in individuals with. *Mult Scler.* 2008;14:140–2.
53. Fjeldstad C, Fjeldstad AS, Pardo G. Use of accelerometers to measure real-life physical activity in ambulatory individuals with multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015;17:215–20.
54. Motl RW, Pilutti L, Sandroff BM, Dlugonski D, Sosnoff JJ, Pula JH. Accelerometry as a measure of walking behavior in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2013;127:384–90.
55. Motl RW, McAuley E, Snook EM, Gliottoni RC. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: Intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychol Health Med.* 2009;14:111–24.
56. Schulz K-H, Gold SM, Witte J, Bartsch K, Lang UE, Hellweg R, et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in stepwise sclerosis. *J Neurol Sci.* 2004;225:11–8.
57. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2001;7:340–4.
58. Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:386–92.
59. Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni M-C, Auquier P, on behalf of the MusiQoL study group. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Mult Scler J.* 2011;17:1238–49.
60. Benedict RHB, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci.* 2005;231:29–34.
61. Motl RW, McAuley E. Pathways between physical activity and quality of life in adults with multiple sclerosis. *Health Psychol.* 2009;28:682–9.
62. Sandroff BM, Riskin BJ, Agiovlasis S, Motl RW. Accelerometer cut-points derived during over-ground walking in persons with mild, moderate, and severe multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;340:50–7.
63. Vernillo G, Savoldelli A, Pellegrini B, Schena F. Validity of the SenseWear Armband™ to assess energy expenditure in graded walking. *J Phys Act Health.* 2014;12(2):178–83.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## **5 Lebenslauf**

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

## 6 Publikationsliste

### 6.1 Poster

Brandt, A., Behrens, J., Otte, K., Mansow-Model, S., Gusho, E., Mertens, S., Grobelny, A., **Krüger, T.**, and Paul, F. (2015). Development of a comprehensive motor function assessment battery for multiple sclerosis using perceptive computing (P3.223). *Neurology* 84, P3.223.

**Krüger, T.**, Behrens, J., Otte, K., Kayser, B., Mansow-Model, S., Brandt, A., Schmitz-Hübsch, T., Paul, F. (2015). Daily activity and its association with gait impairment and fear of falling in patients with multiple sclerosis (P830). ECTRIMS Online Library. Krüger T. Oct 9, 2015; 116242

**Krüger, T.**, Otte, K., Kayser, B., Mansow-Model, S., Grobelny, A., Gusho, E., Schmitz-Hübsch, T., Paul, F., Brandt, A., Behrens, J. (2015). Ability of clinical and visual perceptive computing motor assessments to reflect daily activity in patients with multiple sclerosis (P1171). *Eur J Neurol* 22, 120–482.

Anmerkung: die Poster, welche von mir als Erstautor auf der European Students Conference (ESC) und dem von Novartis ausgerichteten MS Research Day präsentiert wurden, sind nicht veröffentlicht

### 6.2 Publikationen

Behrens, J.R., Mertens, S., **Krüger, T.**, Grobelny, A., Otte, K., Mansow-Model, S., Gusho, E., Paul, F., Brandt, A.U., and Schmitz-Hübsch, T. (2016). Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 22, 1596–1606.

**Krüger, T.**, Behrens, J.R., Grobelny, A., Otte, K., Mansow-Model, S., Kayser, B., Bellmann-Strobl, J., Brandt, A.U., Paul, F., and Schmitz-Hübsch, T. (2017). Subjective and objective assessment of physical activity in multiple sclerosis and their relation to health-related quality of life. *BMC Neurology* 17.

Grobelny, A., Behrens, J.R., Mertens, S., Otte, K., Mansow-Model, S., **Krüger, T.**, Gusho, E., Bellmann-Strobl, J., Paul, F., Brandt, A.U., Schmitz-Hübsch T. (2017). Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. *PLoS One* 12.



## 7 Danksagung

Ich möchte mich ausdrücklich bei dem gesamten Team des NeuroCure Clinical Research Center für die herzliche Aufnahme in der Arbeitsgruppe bedanken. Jedes Mal, wenn ich etwas brauchte, war jemand ansprechbar, sei es als Unterstützung bei der Koordination der Probanden in den begrenzten Untersuchungsräumen (vielen Dank hier an Bettina Zwingenberger), bei der Patientenrekrutierung (vielen Dank auch an Gritt Stoffels für die Vermittlung von MS-Probanden durch den MS-Sport), bei der Teilnahme an meiner Studie als gesunde Kontrollprobanden oder für eine nette Plauderei in der Kaffeeküche bei wirklich sehr leckerem frisch gemahlenen Kaffee.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem Motognosis Team bedanken, hier insbesondere bei Karen Otte. Ohne Eure Unterstützung bei der Entwicklung der Software für die Kinect, die Inputs und Ideen für die verschiedenen Parameter, die Unterstützung bei der Bedienung der Kinect und auch bei der Generierung und Übertragung der Daten der Kinect und des SWAmini in für mich übersichtliche Excel-Tabellen wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen. In diesem Rahmen auch vielen Dank an Alexander Brandt für die Unterstützung bei allen möglichen Fragen rund um die Kinect oder Statistik.

Ebenfalls eine große Hilfe war mir Tanja Schmitz-Hübsch bei der Interpretation der Daten zur körperlichen Aktivität und der Revision meines Papers.

Ausdrücklich danken möchte ich zudem meinem Doktorvater Friedemann Paul für die nette Aufnahme in die Arbeitsgruppe, für die Betreuung und für die Erreichbarkeit und Unterstützung bei Problemen.

Insbesondere möchte ich hier auch meiner persönlichen Betreuerin Janina Behrens danken. Du hast mir das wissenschaftliche Arbeiten beigebracht und warst immer Ansprechpartner für alle meine großen und kleinen Probleme - vielen Dank dafür.

Und natürlich auch vielen Dank an alle, die ich nicht namentlich nennen konnte, die mir aber auch in den letzten vier Jahren bei dieser Doktorarbeit zur Seite gestanden haben und für all die großen und kleinen Hilfestellungen, die diese Arbeit voran gebracht haben.

Abschließend gilt mein herzlichster Dank meiner gesamten Familie für die stetige Unterstützung. Meiner Schwester Dodo danke ich für den unbeirrbaren Glauben an mich, der mich ständig bestärkt und mir Selbstvertrauen gibt, und meinen Eltern Andreas und Susann Krüger danke ich, die mich nicht nur aktiv als gesunde Kontrollprobanden, sondern auch moralisch immer unterstützt haben und unterstützen werden. Auf Euch kann ich immer vertrauen.