

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Kontinuierliche Erhebung von Gangparametern im nicht-standardisierten
Umfeld mittels Bewegungssensoren zur Bestimmung des Grades der
Behinderung bei Multipler Sklerose**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Thorben Beyer

aus Wedel

Kiel (2024)

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Klarissa Hanja Stürner

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Matthias Laudes

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 10.07.2025

gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig

(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

I.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
1	EINLEITUNG.....	1
1.1	MULTIPLE SKLEROSE.....	1
1.1.1	<i>Epidemiologie.....</i>	<i>1</i>
1.1.2	<i>Ätiologie und Pathogenese.....</i>	<i>1</i>
1.1.3	<i>Klinik & Verlaufsformen.....</i>	<i>3</i>
1.1.4	<i>Diagnose.....</i>	<i>5</i>
1.1.5	<i>Therapie.....</i>	<i>6</i>
1.1.6	<i>Sozioökonomische Folgen</i>	<i>7</i>
1.2	HINLEITUNG ZUR FRAGESTELLUNG.....	8
1.2.1	<i>Expanded Disability Status Scale</i>	<i>8</i>
1.2.2	<i>Bewegungsmessung mit Sensoren im nicht-standardisierten Umfeld</i>	<i>11</i>
1.3	FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN.....	12
2	MATERIAL UND METHODEN	12
2.1	ETHIKVOTUM	12
2.2	PATIENT*INNENKOLLEKTIV.....	13
2.3	STUDIENABLAUF	13
2.4	KLINISCHE TESTUNG	14
2.4.1	<i>Expanded Disability Status Scale</i>	<i>14</i>
2.4.2	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>	<i>14</i>
2.4.3	<i>6-Minute Walk Test</i>	<i>15</i>
2.4.4	<i>Beck-Depressions-Inventar II</i>	<i>15</i>
2.4.5	<i>Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose</i>	<i>16</i>
2.5	BEWEGUNGSMESSUNG IM NICHT-STANDARDISIERTEN UMFELD	16
2.5.1	<i>Inertial Measurement Units</i>	<i>16</i>
2.5.2	<i>Aktivitäten-Tagebuch</i>	<i>18</i>
2.5.3	<i>Gangparameter</i>	<i>19</i>
2.5.4	<i>Statistische Auswertung</i>	<i>19</i>
3	ERGEBNISSE	20
3.1	STUDIENKOHORTE.....	20
3.2	KLINISCHE SCORES	22
3.3	GANGPARAMETER IM NICHT-STANDARDISIERTEN UMFELD	25
3.4	ZUSAMMENHANG DES EDSS MIT ANDEREN KLINISCHEN SCORES IN DER GESAMTSTICHPROBE	26
3.5	ZUSAMMENHANG DER GANGPARAMETER IM NICHT-STANDARDISIERTEN UMFELD MIT DEM EDSS IN DER GESAMTSTICHPROBE	27

3.6	ZUSAMMENHANG DER GANGPARAMETER IM NICHT-STANDARDISIERTEN UMFELD MIT ANDEREN KLINISCHEN SCORES IN DER GESAMTSTICHPROBE	29
3.7	GRUPPENVERGLEICH DER GANGPARAMETER IM NICHT-STANDARDISIERTEN UMFELD	30
4	DISKUSSION	33
4.1	DURCHFÜHRBARKEIT	34
4.2	SCHRITZAHLE UND ZEIT IM GEHEN.....	35
4.3	WALKING BOUTS.....	38
4.4	AUSBLICK	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	44
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	46
7	TABELLENVERZEICHNIS	46
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	47
9	ANHANG	61
10	ERKLÄRUNG ZUR SELBSTSTÄNDIGKEIT	63
11	DANKSAGUNG	64
12	VERÖFFENTLICHUNGEN	65
13	AKADEMISCHER LEBENS LAUF.....	66

I. Abkürzungsverzeichnis

3MTW	3-Meter Tandem Walk
6MWT	6-Minute Walk Test
9HPT	9-Hole-Peg-Test (Steckbrett-Test)
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar, zweite Version
BICAMS	Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BVMT-R	Brief-Visuospatial-Memory-Test
bzw	Beziehungsweise
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
CVLT	California-Verbal-Learning-Test
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
dps	Degrees per second, Einheit für die Winkelgeschwindigkeit
EBV	Epstein-Barr-Virus
EAN	European Academy of Neurology
ECTRIMS	European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FS	Neurologisches Funktionssystem
FSS	Funktionssystem-Score
g	Erdbeschleunigung
ggf	Gegebenenfalls
h	Stunde
HALEMS	Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose
hPa	Hektopascal, SI-Einheit für den Druck
Hz	Hertz, SI-Einheit für die Frequenz

IMUs	Inertial Measurement Units
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
MHC	Major Histocompatibility Complex
m	Meter
mm	Millimeter
MP	Methylprednisolon
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Score
NfL	Neurofilament-Leichtketten-Protein
PASAT	Paced Audio Serial Addition Test
PPMS	Primär Progrediente Multiple Sklerose
pwMS	People with Multiple Sklerose
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende Verlaufsform)
s	Sekunde
Sars-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	standard deviation (Standardabweichung vom Mittelwert)
SDMT	Symbol Digit Modality Test
SPMS	Sekundär Progrediente Multiple Sklerose
T25FW	Timed 25-Feet Foot Walk (7,6m Gehstrecke)
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hinweis zur Sprache:

Diese Arbeit verwendet für in der Fachliteratur etablierte und definierte Begriffe oder Eigennamen die international einheitliche englische Form.

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit einer Inzidenz von ca. acht Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland die häufigste chronisch-neurologische Erkrankung des jungen und mittleren Erwachsenenalters (Fasbender und Kölmel, 2008). Weltweit leben aktuell ca. 2,5 Millionen Erkrankte, wobei die Verteilung regional unterschiedlich ist. Die Prävalenz der MS ist in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland gegenüber anderen Gebieten signifikant erhöht (Simpson et al., 2019).

In Deutschland leben gemäß Analysen der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen ca. 250.000 an MS Erkrankte und das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 30. Lebensjahr (Höer et al., 2014; Petersen et al., 2014). Frauen erkranken mindestens zweimal häufiger als Männer und sind in allen Altersgruppen mehrheitlich betroffen (Petersen et al., 2014).

Auswertungen des Nationalen Dänischen Multiple Sklerose Registers ergaben für den Zeitraum von 1950 bis 2005 einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz und Prävalenz sowie eine Steigerung des Geschlechterungleichgewichts. Als mögliche Ursachen hierfür werden neben der gestiegenen Lebenserwartung und verbesserten Diagnostik auch veränderte Umweltfaktoren und Verhaltensweisen – insbesondere der weiblichen Bevölkerung – diskutiert. (Bentzen et al., 2010)

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Bei der MS handelt es sich um eine chronische autoimmun-vermittelte entzündliche Erkrankung, die alle Bereiche des zentralen Nervensystems (ZNS) betreffen kann und hier zu Demyelinisierung und konsekutiver Sklerosierung führt. Die genauen Krankheitsursachen sind noch unklar und eine kurative Behandlung ist bis dato nicht verfügbar. Es wird in der Fachliteratur von einer Krankheitsgenese durch multiple interagierende Faktoren ausgegangen, deren wichtigste im Folgenden kurz dargestellt werden sollen.

Obwohl für die MS kein spezifischer Erbgang beschrieben ist, konnte in verschiedenen Untersuchungen ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für direkte Verwandte von Betroffenen nachgewiesen werden. Für Verwandte ersten Grades wird ein Risiko von 2 - 5 % beschrieben, wobei das Erkrankungsrisiko für Kinder zweier betroffener

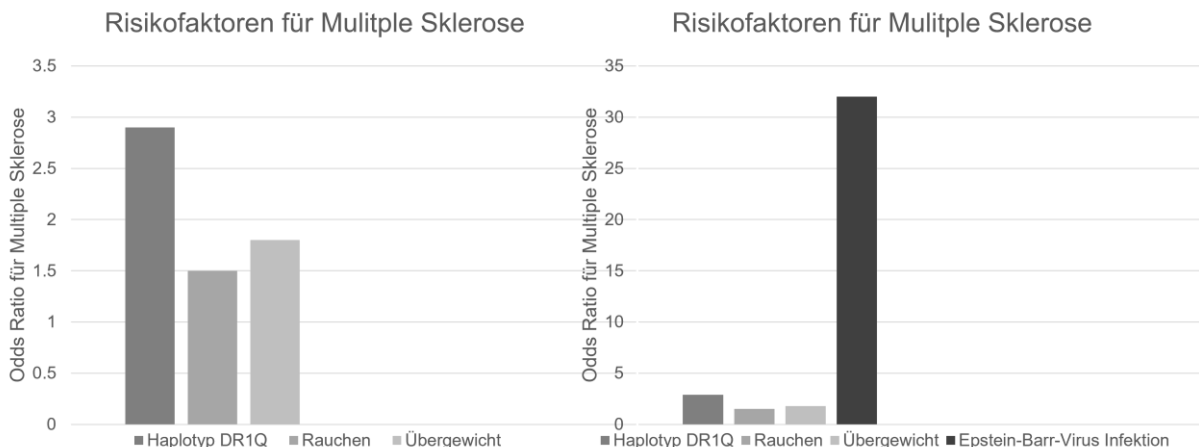
Elternteile auf 20 % steigt. Die Konkordanz für monozygote Zwillinge wird mit 35 % angegeben. (Weinshenker, 1996)

Durch die Realisierung multinationaler genomweiter Assoziierungsstudien konnten spezifische Genveränderungen identifiziert werden, die mit MS assoziiert sind (Sawcer et al., 2014). Ein Fokus liegt hierbei auf verschiedenen Genloci auf Chromosomen 6, die für Moleküle des Major Histocompatibility Complex (MHC) kodieren. Die stärkste Assoziation wurde für den Haplotyp DR1*1501 beschrieben. (Sawcer et al., 2011)

Im Jahr 2019 konnten in einer Assoziierungsstudie mit über 47.000 MS-Fällen und ebenso vielen Kontrollen 233 Genveränderungen voneinander unabhängig mit MS assoziiert werden. Diese beeinflussen neben verschiedenen Stoffwechselwegen auch MHC-Strukturen sowie Zellen der angeborenen und erworbenen Immunabwehr wie die ZNS-spezifische Mikroglia. (Patsopoulos et al., 2019)

Des Weiteren sind verschiedene Umweltfaktoren mit MS assoziiert, deren pathogenetische Bedeutung Gegenstand der aktuellen Forschung ist. Eine höhere MS-Inzidenz im globalen Norden ist beschrieben (Simpson et al., 2011), weshalb eine verminderte Sonnenlicht-Exposition mit konsekutivem Vitamin D Mangel als ein möglicher Faktor in der Pathogenese angesehen wird (Lucas et al., 2011). Auch Infektionen werden als mögliche Krankheitsauslöser diskutiert. Insbesondere dem Epstein-Barr-Virus (EBV) wird hierbei eine Schlüsselrolle in der Genese der MS zugesprochen (Bjornevik et al., 2022). Welche Rolle das enterale Mikrobiom und die in der Immunologie etablierte Hygiene-Hypothese für die autoimmunen Prozesse bei MS spielen, ist aktuell Gegenstand der Forschung (Wasko et al., 2020). Weiterhin werden Übergewicht und Tabakrauchen als Risikofaktoren diskutiert (Reich et al., 2018).

Abbildung 1: Risikofaktoren für Multiple Sklerose¹



Darstellung der Risikosteigerung für Multiple Sklerose durch die wichtigsten Umweltrisikofaktoren.

Bezüglich der Pathogenese der Erkrankung ist Konsens, dass eine gegen Autoantigene im ZNS gerichtete T-Zell-dominierte Entzündungsreaktion stattfindet, bei der die Rolle von B-Lymphozyten und Autoantikörpern zuletzt in den wissenschaftlichen und therapeutischen Fokus gerückt ist (Greenfield und Hauser, 2018; O'Connor et al., 2001).

Letztlich entstehen im ZNS lokalisierte Läsionen der Demyelinisierung und Axondestruktion, die primär in der weißen Substanz zu finden sind, aber auch den Kortex betreffen können. Entscheidend für die klinische Auswirkung einer Läsion sind neben Größe und Lokalisation auch Reparaturmechanismen und Ausmaß eines eventuellen axonalen Verlusts. (Trapp et al., 1998)

1.1.3 Klinik & Verlaufsformen

Da die Erkrankung alle Teile des ZNS befallen kann, ist die klinische Präsentation heterogen. Eine etablierte Einteilung der Symptomatik bieten die acht neurologischen Funktionssysteme (FS) nach Kurtzke: (1) Pyramidenbahn, (2) Sensorium, (3) Hirnstamm, (4) Kleinhirn, (5) Sehfunktion, (6) Kognition, (7) Blase und Mastdarm, (8) Andere. Anhand dieser FS wird auch die etablierte Expanded Disability Status Scale (EDSS) zur Quantifizierung der Behinderung erhoben (Kurtzke, 1983). Die häufigsten klinischen Erstmanifestationen der MS sind in absteigender Reihenfolge sensorische

¹ Eigene intern erstellte Abbildung

Defizite, Sehstörung im Rahmen einer Neuritis Nervi Optici oder motorische Schwäche (Weinshenker et al., 1989). Die klinische Bedeutung kognitiver und psychischer Symptome wie Fatigue, Depression, Wesensveränderung, Konzentrations- und Lernschwäche ist in den vergangenen Jahren zunehmend erkannt worden (Bagert et al., 2002; Chiaravalloti und DeLuca, 2008).

Es werden grundsätzlich vier Verlaufsformen der MS unterschieden:

1) Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)

Als klinisch isoliertes Syndrom wird das erstmalige Auftreten MS-typischer Symptome im Sinne eines ersten klinischen Schubereignisses bezeichnet, wenn die Diagnosekriterien für eine MS nicht erfüllt sind (Lublin et al., 2014). Im Verlauf von 20 Jahren geht das CIS bei 63 % der Betroffenen in eine definitive MS über. Das Risiko hierfür ist bei jenen Patient*innen erhöht, bei denen schon beim initialen Ereignis MRT-Läsionen nachweisbar sind. (Fisniku et al., 2008)

2) Schubförmige („relapsing-remitting“) Multiple Sklerose (RRMS)

Bei bis zu 80 % der MS-Patient*innen wird initial die Diagnose einer RRMS gestellt, es handelt sich somit um die häufigste Verlaufsform (Petersen et al., 2014). Die RRMS ist durch wiederkehrende akute Schubereignisse mit klinisch-neurologischen oder kognitiven Defiziten gekennzeichnet, die sich im Verlauf vollständig oder partiell zurückbilden. Abhängig vom Grad dieser Remission können einzelne Schübe zu bleibender Behinderung führen oder in ein symptomfreies Intervall übergehen, das intra- und interindividuell unterschiedlich lang dauert. (Lublin et al., 2014)

3) Sekundär-progrediente Multiple Sklerose (SPMS)

Der SPMS geht immer eine RRMS voraus. Sie ist durch eine schleichende Progression der Behinderung gekennzeichnet. Weiterhin kann es zu aufgesetzten Schubereignissen kommen. Aufgrund des kontinuierlichen Übergangs zum sekundär-progressiven Krankheitsverlauf und des Fehlens eindeutiger Diagnosekriterien wird die Diagnose SPMS häufig retrospektiv gestellt (Lublin et al., 2014). Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose einer RRMS und Eintritt in die Phase der SPMS ist interindividuell unterschiedlich. Derzeit werden in der Literatur z. B. ein höheres Alter bei Erstdiagnose und männliches Geschlecht als

Risikofaktoren für einen frühen Übergang in eine SPMS diskutiert. 25 Jahre nach Erstdiagnose scheint eine SPMS aber bei 90 % der MS-Patient*innen vorzuliegen. (Vukusic und Confavreux, 2001)

4) Primär-progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

Etwa 7 % der Betroffenen leiden an einem primär-progredienten Verlauf, bei dem sich bereits initial eine schleichende Progression der Behinderung ohne Schubaktivität zeigt (Petersen et al., 2014).

Außerdem wird das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) abgegrenzt. Es beschreibt asymptomatische Patient*innen, bei denen in der Magnetresonanztomographie MS-typische Läsionen nachgewiesen werden können. Das Risiko für eine Konversion vom RIS zu einer klinisch manifesten MS innerhalb von fünf Jahren wird in der Literatur mit 34 % angegeben. (Okuda et al., 2014)

1.1.4 Diagnose

Seit 2001 wird eine MS-Diagnose international einheitlich anhand der sogenannten McDonald Kriterien gestellt, die zuletzt 2017 revidiert wurden. Da weiterhin kein spezifischer laborchemischer Parameter oder pathognomisches Symptom bekannt ist, integrieren die McDonald-Kriterien klinische Schubereignisse, MRT- und Liquorbefunde. Für die Diagnosestellung der RRMS ist der Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination der Erkrankung entscheidend. Eine PPMS wird bei Vorliegen einer klinischen Progression ohne abgrenzbaren Schub für mindestens ein Jahr mit zusätzlichen bildgebenden und/oder liquorchemischen Charakteristika gestellt. Wenn die Diagnosekriterien nicht vollständig erfüllt werden, eine MS aber klinisch wahrscheinlich ist und konkurrierende Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden, lautet die Diagnose „wahrscheinlich MS“. Umgekehrt lautet die Diagnose „nicht MS“, wenn die Kriterien erfüllt werden, während eine konkurrierende Ätiologie die Symptomatik besser erklärt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die aktuellen McDonald Kriterien von 2017. (Thompson et al., 2018)

Tabelle 1: Übersicht über die 2017 revidierten McDonald-Kriterien zur Diagnose der Multiplen Sklerose, vereinfacht nach Thompson et al. (2018)

Klinische Präsentation	Weitere Anforderungen für Diagnose Multiple Sklerose
Schubförmig Remittierende Multiple Sklerose	
≥ 2 klinische Schübe und ≥ 2 Läsionen oder ≥ 2 klinische Schübe und 1 Läsion und klare Indizien für ein früheres Schubereignis basierend auf einer lokalisierbaren Läsion	Keine
≥ 2 klinische Schübe und 1 Läsion	Örtliche Dissemination nachgewiesen durch: Einen weiteren klinischen Schub durch eine weitere räumlich getrennte Läsion; oder MRT-Nachweis der räumlichen Dissemination
1 klinischer Schub und ≥ 2 Läsionen	Zeitliche Dissemination nachgewiesen durch: Einen zweiten klinischen Schub oder MRT-Nachweis der zeitlichen Dissemination oder Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor und nicht im Serum
1 klinischer Schub und 1 Läsion	Räumliche und zeitliche Dissemination
Primär Progrediente Multiple Sklerose	
≥ 1 Jahr klinische Behinderungsprogression ohne Schubereignis	Zusätzlich zwei der drei folgenden Parameter: • ≥ 1 Läsion periventrikulär, (juxta-) kortikal oder infratentoriell • ≥ 2 Läsionen spinal • Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor und nicht im Serum

1.1.5 Therapie

Aktuell ist eine Heilung der MS nicht möglich. Primäres Ziel ist daher die Beherrschung der Krankheitsaktivität. Für die Stufentherapie stehen evidenzbasierte Empfehlungen der DGN sowie ein gemeinsamer Leitfaden des European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) und der European Academy of Neurology (EAN) zur Verfügung (Gold et al., 2014; Montalban et al., 2018). Die drei

grundsätzlichen Säulen der MS-Therapie bilden (nicht-medikamentöse) symptomatische Maßnahmen, die Therapie des akuten Schubs und die verlaufsmodifizierende Therapie. Insbesondere für die RRMS und die SPMS mit Schüben stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, während die Therapie der progredienten Verlaufsform weiter eine Herausforderung für Klinik und Forschung darstellt (Baldassari und Fox, 2018).

Der Goldstandard für die Therapie des akuten Schubes ist in Deutschland die intravenöse Applikation von Methylprednisolon (MP) im Rahmen einer Pulstherapie. Bei fehlender Symptommrückbildung innerhalb von zwei Wochen nach MP-Pulstherapie kann eine Eskalationstherapie mit hochdosierten Glucocorticoiden und gegebenenfalls Immunadsorption oder Plasmapherese durchgeführt werden. (Gold et al., 2014)

Zur verlaufsmodifizierenden Therapie ist ein breites Spektrum wirksamer immunmodulatorischer Substanzen zugelassen, die abhängig von der Krankheitsaktivität und der individuellen Situation eingesetzt werden. Als Basistherapie bei schubförmigen Verläufen kommen traditionell Interferon- β -Präparate zum Einsatz, die parenteral appliziert werden. In den letzten Jahren wurden sie durch die oral verfügbaren Substanzen Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid ergänzt. In der Eskalationstherapie bei hochaktiven Verläufen spielen vor allem die monoklonalen Antikörper Natalizumab und Ocrelizumab eine Rolle. (Gold et al., 2014).

Der CD20-Antikörper Ocrelizumab ist aktuell die einzige zugelassene Verlaufsmodifizierende Therapie bei PPMS (Greenfield und Hauser, 2018).

1.1.6 Sozioökonomische Folgen

Die hohe sozio-ökonomische Relevanz der MS ergibt sich durch ihren chronischen und potenziell zu schwerster Behinderung führenden Verlauf bei gleichzeitig jungem Erkrankungsalter. Die jährlichen Kosten pro Patient werden für Deutschland im Mittel mit ca. 40.000 € angegeben, zwei wesentliche Kostenfaktoren sind dabei Erwerbsunfähigkeit und verlaufsmodifizierende Therapien (Kobelt et al., 2017). Stabile Verläufe ohne Krankheitsaktivität sind jedoch sozioökonomisch deutlich günstiger, weshalb eine frühe verlaufsmodifizierende Therapie auch unter diesem Gesichtspunkt rational ist (Ness et al., 2020). Eine weitere Kostendimension stellt das große Maß an unbezahlter, informeller Betreuung durch Angehörige dar, deren Wert von Kobelt et al. auf mehrere Tausend Euro pro Patient und Jahr geschätzt wurde (Kobelt et al., 2006).

Frühzeitige Berentung durch MS ist häufig und korreliert mit Dauer der Erkrankung und Grad der Behinderung (Kobelt et al., 2017). Während bei einem EDSS von 1 noch 73 % der Betroffenen erwerbstätig sind, sinkt die Rate auf 65 % bei EDSS 3 und 26 % bei EDSS 5 (Kobelt et al., 2006). Flachenecker et al. zeigten, dass 2015 in Deutschland 51 % der Erkrankten berufstätig waren, davon ein Drittel in Vollzeit. Außerdem bezogen 18,5 % der mild Betroffenen mit EDSS ≤ 3 eine Invaliditäts-Rente (Flachenecker et al., 2017). Konsistent mit dieser Beobachtung ist, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit frühzeitiger Berentung bei körperlichen und nicht-körperlichen Berufen gibt (Hilt-Pfleger et al., 2010). Dies weist auf die große Bedeutung von Fatigue und kognitiven Defiziten hin, die – anders als Mobilitätseinschränkung – auch von Patient*innen mit geringer objektiver Behinderung fast ubiquitär berichtet werden (Flachenecker et al., 2017).

Hilt-Pfleger et al. konnten auf Basis des nationalen dänischen MS Registers zeigen, dass die Erkrankung auch für die individuell Betroffenen von ökonomischer Relevanz ist. Denn während MS-Patient*innen bei Erstdiagnose ein vergleichbares Einkommen haben wie gesunde Kontrollpersonen, zeigt sich im Verlauf eine zunehmende Einkommensschere, sodass Patient*innen 20 Jahre nach Diagnose im Mittel nur 70 % des Einkommens einer gesunden Person mit ähnlichen Ausgangsbedingungen haben (Hilt-Pfleger et al., 2010).

Außerdem muss etwa ein Viertel der Betroffenen im Verlauf Modifikationen der eigenen Lebenswelt (z. B. der Wohnung oder des Kraftfahrzeugs) vornehmen, deren Kosten im Schnitt zu 60 % durch die Patient*innen selbst getragen werden (Kobelt et al., 2006).

1.2 Hinleitung zur Fragestellung

1.2.1 Expanded Disability Status Scale

Zur Quantifizierung der MS bedingten Behinderung ist weltweit die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke etabliert. Der EDSS-Wert gibt den Grad der Behinderung als Zahlenwert auf einer Skala von 0 (klinisch-neurologischer Normalbefund) bis 10 (Tod in Folge MS) an. Die Skala steigt hierbei in halben Zahlenschritten, wobei der Schritt zwischen EDSS-0 und EDSS-1 entfällt. Grundlage für die Bewertung ist die klinisch-neurologische Untersuchung der acht Funktionssysteme (1) Pyramidenbahn, (2) Sensorium, (3) Hirnstamm, (4) Kleinhirn, (5) Sehfunktion, (6) Kognition, (7) Blase- und Mastdarm sowie (8) Andere. Für jedes

Funktionssystem wird ein Funktionssystem-Score (FSS) zwischen 0 (Normalbefund) und 5 bzw. 6 (Funktionsverlust in diesem System) vergeben. Der EDSS-Wert ergibt sich aus der Zusammenschau aller FSS und orientiert sich jeweils am höchsten vergebenen Wert. Es gibt hierbei keine Hierarchie der Funktionssysteme. (Kurtzke, 1983)

Hervorzuheben ist, dass Gehstrecke und Gehfähigkeit (englisch: ambulation) den EDSS-Wert entscheidend prägen (Cinar und Yorgun, 2018). Während bei Patient*innen mit einem EDSS-Wert $\leq 3,0$ von voller Gehfähigkeit ausgegangen wird, werden die Schritte zwischen EDSS 4 und EDSS 8 durch die abnehmende Gehfähigkeit definiert. Ein Wert von 4,0 zeigt hierbei eine Gehstrecke von 500 Metern an, bei 5,5 kann der Patient noch 100 Meter frei gehen. 6,0 und 6,5 bedeuten die permanente Angewiesenheit auf eine ein- bzw. beidseitige Gehhilfe. Der Wert 7,0 markiert mit Eintritt der Rollstuhlpflichtigkeit einen Meilenstein des Krankheitsverlaufes. (Kurtzke, 1983)

Abbildung 2: Meilensteine der Expanded Disability Status Scale²



Meilensteine der durch Multiple Sklerose bedingte Behinderung und deren Punktwert auf der Expanded Disability Status Scale.

Obwohl die EDSS als Goldstandard zur Einschätzung der Behinderung in Klinik und Wissenschaft gilt, werden auch einige Schwächen diskutiert:

Die Bestimmung der EDSS erwächst aus der klinisch-neurologischen Untersuchung und Anamnese und kann somit leicht in den klinischen Alltag integriert werden. Dennoch ist in der Literatur die Anfälligkeit für Inter-Rater Fehler bei der Bewertung beschrieben (Amato et al., 1988; Goodkin et al., 1992).

Cohen et al. merken an, dass der EDSS-Wert zwar insgesamt gut mit der Alltagsfähigkeit der Patient*innen korreliert, aber die Bewertung der maximalen Bein- und Gehfunktion überproportional betont werde, während obere Extremität und

² Eigene intern erstellte Abbildung

Kognition unterrepräsentiert seien (Cohen et al., 1993). Dies wird auch bei Betrachtung der Definition der Funktionssystem-Scores für Kognition nach Kurtzke deutlich, welche keine objektivierbaren Untersuchungen enthalten. Dies ist insofern problematisch, als dass kognitive Defizite und Fatigue auch von Patient*innen mit geringer Gehbehinderung fast ubiquitär berichtet werden (Flachenecker et al., 2017).

Doch auch bei der Beurteilung der Gehfähigkeit zeigen sich Limitationen. Die EDSS sieht keine Differenzierung von Gehstrecken über 500 Metern vor, sodass beispielsweise eine Reduktion der Gehstrecke von 5.000 auf 1.000 Meter den EDSS-Wert nicht verändern würde. Cinar und Yorgun kritisieren, dass dies nicht nur zur Subsummation sehr unterschiedlicher Patient*innen unter einem EDSS-Wert führt, sondern potenziell auch den Übergang der RRMS in eine SPMS kaschieren könnte (Cinar und Yorgun, 2018). Weiterhin steht zwar für die Bewertung größerer Gehstrecken der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zur Verfügung, praktisch findet die Einschätzung der Gehfähigkeit aber oft alleinig anamnestisch statt. Berger et al. konnten hierzu zeigen, dass nur gut die Hälfte der Patient*innen die eigene Gehstrecke richtig abschätzen kann und der EDSS-Wert somit subjektiv verzerrt werden könnte (Berger et al., 2017). Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass auch ärztliches Personal abstrakte Strecken nur unzureichend abzuschätzen vermag (Sharrack und Hughes, 1997).

Ein weiteres Problem ist, dass die klinische Untersuchung des Gehens eine Momentaufnahme ist, die nur mittelbar Auskunft über die sogenannte Performance unter realen Bedingungen gibt. Van Lummel et al. führen an, dass innerklinische Funktionstests eher Kapazität, also die best-mögliche Leistung, abbilden und schwach mit alltäglicher physischer Performanz korrelieren (Van Lummel et al., 2015). In einer Untersuchung der Gehstrecke von MS-Patient*innen mit stabiler Krankheitssituation an vier aufeinanderfolgenden Tagen beobachteten Albrecht et al. eine hohe intra-individuelle Variabilität, die den EDSS-Wert einzelner Teilnehmer*innen um 1,5 Punkte veränderte. Die Erhebung der maximalen Dauer des Gehens zeigte in dieser Studie die gleiche Variabilität, während die mittlere Geschwindigkeit stabil blieb (Albrecht et al., 2001).

Dennoch gilt der EDSS-Wert als Goldstandard zur Einschätzung der Behinderung bei MS. Die EDSS definiert sich im Bereich hauptsächlich über die Gehstrecke, während sie nur begrenzt zur objektiven Erhebung dieses Parameters geeignet ist. Auch in

Bezug auf andere wichtige Faktoren wie Kognition und Handfunktion ist die EDSS nicht uneingeschränkt aussagekräftig. Daraus ergibt sich der Bedarf nach komplementären, objektiveren Untersuchungsmethoden, um den tatsächlichen Grad der Einschränkung adäquat abzubilden.

1.2.2 Bewegungsmessung mit Sensoren im nicht-standardisierten Umfeld

Die Untersuchung von Patient*innenmobilität mit tragbaren Bewegungssensoren (englisch: wearables) ist durch die Entwicklung entsprechender Technologie in der klinischen Forschung zunehmend verfügbar und ermöglicht es, ein großes Spektrum an quantitativen und qualitativen Parametern wie Ganggeschwindigkeit, Schrittzahl, Körperhaltung, Stand- und Schwungphasen zu erheben (Aminian und Najafi, 2004).

Während diese Technik zunächst im traditionellen Rahmen der innerklinischen Analyse genutzt wurde, wächst die Bedeutung der Bewegungsanalyse in der nicht-standardisierten, realen Patient*innenumgebung zunehmend (Warmerdam et al., 2020). Hier ermöglicht sie eine ungestörte (englisch: unobtrusive) und objektivere Gewinnung alltagsrelevanter Daten über einen längeren Zeitraum (Maetzler und Rochester, 2015).

Auch für die Multiple Sklerose konnte die Realisierbarkeit und Validität sensorbasierter Mobilitätsmessungen im Patient*innenalltag gezeigt werden (Angelini et al., 2019; Busse et al., 2004; Felix et al., 2020). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich das Gehen im klinischen Umfeld und unter realen Bedingungen unterscheidet. Zum Beispiel erscheint die Gehgeschwindigkeit von MS-Patient*innen in der klinischen Ganganalyse signifikant höher als im eigenen häuslichen Umfeld (Smith et al., 2018; Storm et al., 2018). Shamma et al. beobachteten, dass die klinisch häufig erhobene maximale Gehgeschwindigkeit schlechter mit EDSS und subjektiver Behinderung korreliert, als die mittlere Geschwindigkeit im nichtstandardisierten Umfeld (Shamma et al., 2014a). Als mögliche Erklärung für diese Diskrepanzen wird in der Literatur diskutiert, dass klinisch das isolierte Gehen in einem sicheren Umfeld getestet wird, während es unter Realbedingungen häufig zu Multitasking-Situationen in herausfordernden Umgebungen kommt (Mc Ardle et al., 2021). Konsistent hiermit ist zum Beispiel, dass die Ganggeschwindigkeit von MS-Betroffenen in einer siebentägigen Heimmessung derjenigen bei einer klinischen Dual-Task-Testung ähnelte, während die Geschwindigkeit bei der isolierten klinischen Gangprobe höher war (Shema-Shiratzky et al., 2020). Dies könnte bedeuten, dass die klinische

Bewertung die alltagsrelevante Einschränkung unterschätzt. Auch der Einfluss tageszeitbedingter Symptomfluktuation wie z. B. Fatigue (Smith et al., 2018) und des untersucherabhängigen Hawthorne-Effektes auf das Gehvermögen werden diskutiert (Paradis und Sutkin, 2017).

Aufgrund ihres Potenzials zur Bereitstellung objektiverer Outcome-Daten gab die US-amerikanische Food and Drug Administration 2017 die Empfehlung zur Berücksichtigung von Mobilitätsdaten aus dem nicht-standardisierten Patient*innenumfeld als Endpunkt in klinischen Studien (Clinical Trials Transformation Initiative, 2017).

1.3 Fragestellung und Hypothesen

In dieser Arbeit wird ein Kollektiv an Patient*innen mit Multipler Sklerose einerseits mit etablierten klinischen Instrumenten – mit besonderem Fokus auf den EDSS – beurteilt. Andererseits werden mittels Bewegungssensoren kontinuierlich über sieben Tage Gangparameter im nicht-standardisierten Umfeld erhoben.

Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob eine Erhebung der Parameter über einen längeren Zeitraum im alltäglichen Leben der Patient*innen valide und gewinnbringende Aussagen für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes und insbesondere die Einschätzung der MS-bedingten Behinderung generieren kann.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

1. Gangparameter und Aktivität im nicht-standardisierten Umfeld korrelieren mit den Ergebnissen etablierter klinischer Instrumente, insbesondere der EDSS.
2. Gangparameter und Aktivität im nicht-standardisierten Umfeld unterscheiden sich zwischen den Gruppen der mild Betroffenen (EDSS $\leq 3,0$) und moderat Betroffenen (EDSS 3,5 – 6,5).

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat über die für diese Arbeit durchgeführte wissenschaftliche Untersuchung mit den Aktenzeichen D438/18 bzw. D498/19 beraten. Das positive Ethikvotum lag vor Beginn der Untersuchungen vor. Ein sicherer Umgang mit personenbezogenen Daten

wurde gemäß Datenschutzgrundverordnung gewährleistet. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki wurden vollumfänglich befolgt (World Medical Association, 2013). Alle Studienteilnehmer*innen gaben vor Beginn der Untersuchung ihr informiertes schriftliches Einverständnis.

2.2 Patient*innenkollektiv

Insgesamt wurden 40 Studienteilnehmer*innen aus der Neuroimmunologischen Ambulanz der Klinik für Neurologie (Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, rekrutiert.

Einschlusskriterien waren eine nach den revidierten McDonald Kriterien von 2017 gesicherte Diagnose der Multiple Sklerose unabhängig der Verlaufsform, erhaltene Gehfähigkeit für mindestens 20 Meter (EDSS < 7), Schubfreiheit für mindestens 30 Tage sowie Alter zwischen 18 und 60 Jahren. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit anamnestisch nicht MS-bedingter Einschränkung der Motorik und des Gehens (z. B. orthopädische oder internistische Erkrankung) sowie Personen mit eingeschränkter Fähigkeit zur verbalen Kommunikation.

Unter der Annahme, dass sich Patient*innen mit milder Behinderung von solchen mit moderater bis schwerer Einschränkung hinsichtlich Alter, Lebensführung und anderen Merkmalen deutlich unterscheiden, wurden zwei Subgruppen mit einem EDSS-Wert von (1) 0 bis 3 und (2) 3,5 bis 6,5 untersucht (Leray et al., 2010). Entsprechend der Geschlechterverteilung der MS in Europa wurde für beide ein Verhältnis von 2 : 1 zugunsten weiblicher Teilnehmerinnen angestrebt (Kingwell et al., 2013).

2.3 Studienablauf

Für alle Proband*innen wurden vor Beginn der Untersuchung die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Am ersten Tag der siebentägigen Sensormessung erfolgte die standardisierte Untersuchung der Studienteilnehmer*innen mittels der im Folgenden dargestellten etablierten klinischer Instrumente.

Im Anschluss erfolgten die Aushändigung und Anlage der Bewegungssensoren mit technischer Unterweisung und Erläuterung des zu führenden Aktivitätentagebuchs (s. Anhang 1). Eine möglichst durchgängige Tragezeit mit kontinuierlicher Messung der Bewegungsdaten wurde angestrebt (s. Kapitel 2.5). Zusätzlich zur Einführung in der Klinik erhielten alle Teilnehmer*innen ein mit Fotos illustriertes Handbuch zum richtigen Umgang mit den Sensoren (s. Anhang 2).

2.4 Klinische Testung

2.4.1 Expanded Disability Status Scale

Als Goldstandard der klinischen Beurteilung wurde die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke bei allen Patient*innen am ersten Tag der Sensormessung erhoben. Die EDSS ist der Goldstandard zur Quantifizierung der Behinderung bei MS und wird ausführlich in Kapitel 1.2.1 beschrieben.

2.4.2 Multiple Sclerosis Functional Composite

Bei allen Teilnehmer*innen wurde der Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC) erhoben. Dieser Test wurde von der National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force als weiteres Instrument zur Quantifizierung des Grades der Behinderung von pwMS in klinischen Studien entwickelt (Cohen et al., 2001) und hat sich inzwischen als Messinstrument in der klinischen Forschung und Patient*innenversorgung etabliert (Gold et al., 2014).

Als mehrdimensionales Testsystem besteht der MSFC aus drei Teilaufgaben. Es werden hierbei neben dem Gang auch die Handfunktion und Kognition getestet.

Mittels des „Timed 25-Foot Walk“ (T25FW) wird die Funktionalität der unteren Extremität und des Gehens geprüft. Hierbei legt die Testperson eine Gehstrecke von 7,62 Metern (25 Foot) so schnell und sicher wie möglich zurück. Es wird der Mittelwert aus zwei Versuchen gewertet.

Ergänzend wurde außerdem der „3 Meter Tandem Walk“ (3MTW) durchgeführt, bei dem die Testperson eine Strecke von drei Metern im sogenannten Seiltänzerengang auf einer am Boden imaginierten geraden Linie so schnell wie möglich zurücklegt. Bei Bedarf darf hierbei mit einer Hand eine Wand oder ein Geländer berührt werden. Gewertet wird auch hier der Mittelwert aus zwei Durchgängen in Sekunden.

Der „9-Hole-Peg-Test“ (9HPT) untersucht die Funktionalität der oberen Extremität. Hierfür steckt der Patient nach Zeit neun Stifte in hierfür vorgegebene Löcher eines Steckbrettes ein, entfernt diese wieder und legt sie in eine Ablageschale zurück. Dies erfolgt jeweils zweimal mit der dominanten, dann mit der nicht-dominanten Hand. Zur Auswertung wird in dieser Arbeit der Mittelwert der dominante Hand herangezogen.

Der „Symbol Digit Modality Test“ (SDMT) wurde zur Testung der Aufmerksamkeit und Konzentration verwendet. Hierbei merkt sich die Testperson eine bestimmte Zuordnung zwischen Symbolen und den Ziffern 1 - 9. Dann wird eine Reihe von

Symbolen präsentiert. Die Testperson hat 90 Sekunden lang Zeit, um möglichst vielen Symbolen die entsprechende Ziffer zuzuordnen und diese laut auszusprechen. Das Ergebnis wird in Standardabweichungen bezogen auf die Ergebnisse einer gesunden Kontrollgruppe mit ähnlichem Alter und Bildungsgrad angegeben. Ergebnisse von mehr als -2,5 Standardabweichungen gelten hierbei als sicher pathologisch. (Heesen et al., 2007)

Der MSFC-Wert als Zusammenfassung der drei Teilaufgaben hat eine hohe Änderungssensitivität (Patzold et al., 2002) und korreliert mit anderen Parametern wie EDSS und MRT (Kalkers et al., 2001). Als Schwächen dieses Verfahrens werden mögliche Trainingseffekte, die Abhängigkeit vom Visus der Testperson sowie die weniger intuitive Darstellung des Ergebnisses als z-Score diskutiert. (Goldman et al., 2010).

2.4.3 6-Minute Walk Test

Zur Untersuchung der Gehfähigkeit wurde mit allen Proband*innen der 6-Minuten Gehstest (6-Minute Walking Test, 6MWT) durchgeführt. Hierbei sind die Testpersonen aufgefordert innerhalb von sechs Minuten eine größtmögliche Strecke zu gehen. Es wird ausdrücklich und standardisiert darauf hingewiesen, dass die Testperson so schnell und sicher wie möglich gehen soll, ohne dabei zu laufen. Bei Erschöpfung oder anderen Symptomen kann die Testperson jederzeit pausieren oder den Versuch abbrechen. Gehhilfen, die auch im Alltag benutzt werden, werden nach Ermessen der Testperson auch während der Testung verwendet. Der 6MWT wurde unter standardisierten Bedingungen auf einem 25 Meter langen und ebenen Flur der Neuroimmunologischen Ambulanz der Klinik für Neurologie, UKSH Campus Kiel ohne Störungen oder Hindernisse durchgeführt. Für die Auswertung wurde die absolut zurückgelegte Strecke herangezogen.

2.4.4 Beck-Depressions-Inventar II

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) wurde in seiner zweiten revidierten Form (BDI-II) von 1996 (deutsche Übersetzung von Hautzinger et al., 2006) verwendet. Ursprünglich zur Evaluierung des Schweregrades einer bereits diagnostizierten Depression entwickelt (Beck et al., 1996), wurde der BDI-II hier zum Screening auf eine depressive Symptomatik eingesetzt. Die Güte des BDI-II als Screening-Instrument konnte bereits für verschiedene Krankheitsbilder gezeigt werden. (Choi et al., 2014; Pietsch et al., 2012; Rauwerda et al., 2018)

Der BDI-II ist ein aus 21 Items bestehender Selbstauskunftsfragebogen, in dem die Testperson Aussagen über ihr Befinden der letzten 14 Tage trifft. Diese Aussagen erfragen verschiedene Symptomkomplexe einer Depression wie „Traurigkeit“, „Versagensgefühle“, „Selbstablehnung“, „Selbstmordgedanken“ und andere (Beck et al., 1996). Die Auswertung erfolgt anhand einer Punkteskala, die jeder Aussage einen Wert von 0 bis 3 zuordnet (s. Anhang 3). Ein höherer Punktwert spricht hierbei für das Vorliegen einer depressiven Symptomatik, ein Punktwert von > 19 wird als Hinweis auf ein mittelgradiges depressives Syndrom gewertet (Gierk und Wahl, 2012).

2.4.5 Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose

Die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life, HRQoL) der Studienteilnehmer*innen wurde mittels des Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose (HALEMS) untersucht. Dieser ist als validierter und reliabler Outcome-Parameter in Wissenschaft und klinischer Praxis etabliert. Es wurde die aktuelle Version 10.0 als Papierfragebogen verwendet. Der Test besteht aus 44 Items, die in 10 Kategorien („Missempfindungen“, „Müdigkeit“, „Denken“, „Sehen“, „Gehen“, „Beweglichkeit / untere Extremität“, „Beweglichkeit obere Extremität“, „Blase / Darm“, „Kommunikation“, „Stimmung“ und „Gesamtbild“) gegliedert sind. Die Items sind Ich-Aussagen, die die Testperson auf einer Likert-Skala mit fünf Optionen ((1) „gar nicht“, (2) „ein wenig“, (3) „mäßig“, (4) „ziemlich“, (5) „sehr“) annimmt oder ablehnt. Ein niedriger Zahlenwert korreliert mit einer höheren Lebensqualität. Außerdem bewertet die Testperson den erlebten Krankheitsverlauf und gibt hierarchisch ihre drei Hauptbeschwerden an. (Gold et al., 2001; Schäffler et al., 2013)

Für die Auswertung wurde die Gesamtpunktzahl herangezogen.

2.5 Bewegungsmessung im nicht-standardisierten Umfeld

Mit Hilfe von tragbaren Bewegungssensoren wurde die Aktivität der Studienteilnehmer*innen im individuellen Alltag untersucht. Über Beschleunigungs-, Winkelgeschwindigkeits- und Drucksensoren wurden so für die Untersuchungsdauer von sieben Tagen Körperposition und Gangsequenzen aufgezeichnet.

2.5.1 Inertial Measurement Units

Als Inertial Measurement Units (IMUs) wurden dreidimensionale Beschleunigungssensoren des Modells *move4®* der Firma *movisens GmbH*

(Karlsruhe, Deutschland) verwendet. Die Maße dieser Sensoren betragen 62,3 x 38,6 x 11,5 Millimeter bei einem Gewicht von jeweils 25 Gramm. Sie sind wasserdicht nach Schutzart IP64.

In verschiedenen Studien wurden Sensoren der Reihe *move*® für die Messung der Körperposition, physischer Aktivität und Energieverbrauch bei gesunden sowie neurologisch erkrankten Personen validiert (Anastasopoulou et al., 2012; Giurgiu et al., 2020; Shammass et al., 2014b).

Die Sensoren können über micro-USB Anschluss mit einem Computer oder dem Stromnetz verbunden werden. Der verbaute Akku hat eine Laufzeit von ca. 10 Tagen, der interne Speicher beträgt 4 Gigabyte. Die Testpersonen mussten selbst keine Ladevorgänge oder Datenspeicherung vornehmen.

Jede IMU beinhaltet ein 3D-Akzelerometer mit einer Messspanne von $\pm 16\text{ g}$ und ein 3D-Gyroskop mit einer Messspanne von ± 2000 Grad pro Sekunde (dps). Es werden so Translationsbewegungen in sechs Freiheitsgraden detektiert, die mit Hilfe von Algorithmen zur Detektion von körperlicher Aktivität ausgewertet werden können. Die Messrate beträgt jeweils 64 Hertz. Die Sensoren ermöglichen so unter anderem die Analyse von Schrittzahl, Geschwindigkeit, Bewegungsart, Beschleunigung, Körperposition und Energieverbrauch. Die Rohdaten werden automatisch auf dem jeweiligen IMU gespeichert.

Die Testpersonen trugen kontinuierlich drei IMUs, die mittels Druckknopfs an elastischen Klett-Gurten dorsal über dem Handgelenk der dominanten Hand, am unteren Rücken zentral auf Höhe des dritten bis vierten Lendenwirbelkörpers sowie lateral und kranial des oberen Sprunggelenks über dem Malleolus lateralis der dominanten Körperseite befestigt waren (s. Abb. 1).

Abbildung 3: Darstellung der angelegten Wearable Sensoren³



Darstellung der durch die Testpersonen kontinuierlich getragenen Messeinheiten an elastischen Klett-Gurten dorsal über dem Handgelenk der dominanten Hand, am unteren Rücken zentral sowie lateral und kranial des oberen Sprunggelenks der dominanten Körperseite.

Obwohl wasserdicht, sollten die Sensoren beim Duschen, Baden, Schwimmen etc. nicht getragen werden. Bei möglichen Problemen hatten die Studienteilnehmer*innen jeder Zeit die Möglichkeit der telefonischen Kontaktaufnahme mit dem Studienpersonal.

2.5.2 Aktivitäten-Tagebuch

Zur Routine der Testpersonen gehörte während des siebentägigen Home Assessment das Ausfüllen eines Aktivitätentagebuchs in Form einer standardisierten Ankreuztabelle für jeden einzelnen Messtag. Der Tag wurde hierbei nach Stunden in 24 Spalten eingeteilt. In den Zeilen der Tabelle waren die 12 Aktivitätenkategorien „Liegen“, „Tägliche Hygiene“, „Essen“, „Ruhige Aktivitäten im Haus“, „Intensivere Aktivitäten im Haus“, „Gartenarbeit“, „Ruhige Aktivitäten auswärts“, „Intensive Tätigkeiten auswärts mit Fußwegen > 200 Metern“, „Job auswärts“, „Sport“, „Fahrrad fahren“ und „Motorisierte Transportmittel genutzt“ vorgegeben. In jeweils einer weiteren Zeile konnten „andere“ Aktivitäten sowie Zeiträume, in denen die Sensoren nicht getragen wurden, vermerkt werden. Die Studienteilnehmer*innen waren gebeten, das Tagebuch täglich so präzise wie möglich durch Ankreuzen auszufüllen.

³ Eigene intern erstellte Abbildung

2.5.3 Gangparameter

Aus den IMUs wurden für diese Arbeit die Parameter Schrittzahl, aktive (gehend verbrachte) Zeit sowie Anzahl und Länge von sogenannten Walking Bouts (WB) extrahiert. Die Ergebnisse wurden jeweils pro Tag sowie insgesamt über die gesamte Messdauer betrachtet und miteinander in Beziehung gesetzt.

Hierfür wurden die aktuellen konsensbasierten Definitionen für Gangparameter des Mobilise-D-Konsortiums verwendet. Ein Walking Bout ist hiernach eine ununterbrochene Gangsequenz, die aus mindestens zwei konsekutiven Schritten beider Füße besteht. Einem WB geht eine andere Aktivität als Gehen (z. B. Sitzen, Stehen, Drehen etc.) voraus, es wird durch einen initialen Schritt begonnen und durch eine andere Aktivität als Gehen beendet. (Kluge et al., 2021)

Zur Detektion von Walking Bouts wurde der etablierte Algorithmus nach Salarian verwendet. Schritte werden bei dieser Methode über die IMU am distalen Unterschenkel detektiert, indem Peaks in der mediolateralen Winkelgeschwindigkeit mit der mittleren Winkelgeschwindigkeit korreliert werden (Salarian et al., 2004). Aufeinanderfolgende Peaks werden dann zu Walking Bouts zusammengesetzt. Wird ein Schwellenwert von 3,5 Sekunden zwischen zwei Peaks überschritten, gilt das Walking Bout als beendet (Carcreff et al., 2019). Die technischen Grundlagen sowie Validierung der verwendeten Methode können an anderer Stelle eingesehen werden (Aminian et al., 2002; Aminian und Najafi, 2004).

2.5.4 Statistische Auswertung

Die verwendeten Bewegungssensoren können über micro-USB Anschluss mit einem Computer verbunden werden, um die direkt auf den Geräten gespeicherten Rohdaten zu übertragen. Diese Daten wurden mit den herstellereigenen Software-Anwendungen *SensorManager*® und *UnisensViewer*® (Firma *movisens GmbH*, Karlsruhe) initiiert, ausgelesen und auf einer geschützten Festplatte gespeichert. Nach Detektion der gewünschten Gangparameter mit Hilfe des in Kapitel 2.5.3 beschriebenen Algorithmus erfolgte die Darstellung der Werte in der Software Microsoft Excel® (Firma Microsoft, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika).

Zur Beschreibung der Kohorte und der Ergebnisse wurden zunächst deskriptive Parameter berechnet. Für die weitere Auswertung der Gangparameter wurden sowohl

für die Gesamtkohorte als auch für die zwei gewählten Subgruppen die statistischen Mittelwerte jeweils pro Messtag und pro sieben Tage Messreihe berechnet.

Weiter wurde die Normalverteilung der Daten mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Zur Untersuchung möglicher Beziehungen zwischen verschiedenen Parametern wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Unterschiede zwischen den zwei Subgruppen der mild und moderat betroffenen Teilnehmer*innen wurden bei vorliegender Normalverteilung mittels Student's T-Test berechnet. Das Signifikanzniveau wurde für diese explorative Analyse bei $p < 0,05$ festgelegt. Als Maß für die Effektstärke wurde Cohen's d berechnet.

Die Berechnungen sowie graphischen Darstellungen der statistischen Ergebnisse wurden mit der frei verfügbaren Software Jeffreys's Amazing Statistics Program® (JASP Team, 2022) in der Version 0.16.1 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

Die Studienkohorte setzte sich aus 40 Teilnehmer*innen mit MS mit unterschiedlicher Schwere zusammen. Es konnten 39 Datensätze vollständig ausgewertet werden, ein Studienteilnehmer*innen musste aufgrund fehlerhafter Akkuladung der verwendeten Sensoren von der Auswertung ausgeschlossen werden. Die Tabelle 2 zeigt die Merkmale der Gesamtstichprobe im Detail.

Tabelle 2: Merkmale der Studienkohorte			
	Anzahl	Median (Wertebereich)	Prozent
Teilnehmer*innen gesamt	39	-	100
Männlich	11	-	28,21
Weiblich	28	-	71,79
Unter Therapie	30	-	76,92
Alter (J) ¹	-	39 (21 - 60)	-
Dauer seit ED ² (J)	-	8 (1 - 30)	-
EDSS ³	-	3,0 (1 - 6,5)	-

¹Jahre, ²Erstdiagnose, ³Expanded Disability Status Scale

Die Kohorte teilt sich in 71,79 % weibliche (n = 28) und 28,21 % männliche (n = 11) Teilnehmer*innen. Der Altersmedian lag bei 39 Jahren. Das durchschnittliche Alter der männlichen Teilnehmer betrug etwa 42 Jahre, das der weiblichen Teilnehmer*innen 38 Jahre. Die Altersstruktur der Teilnehmer*innen nach Geschlecht ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Altersstruktur nach Geschlecht

Geschlecht	männlich	weiblich
Anzahl	11	28
	<u>Alter (J)¹</u>	
Mittelwert	42,18	38,89
SD ²	12,94	10,03
Median	47	36
Minimum	24	21
Maximum	60	58

¹Jahre, ²Standardabweichung

Insgesamt lag der EDSS im Median bei 3,0 Punkten (Wertebereich 1,0 – 6,5 Punkten). Für 56,4 % der Teilnehmer*innen (n = 22) wurde ein EDSS ≤ 3,0 Punkte festgelegt, diese Gruppe wird für diese Arbeit als „mild betroffen“ definiert. Für 43,59 % (n = 17) wurde ein EDSS ≥ 3,5 Punkte vergeben, diese Gruppe wird hier als „moderat betroffen“ charakterisiert. In der Gruppe der männlichen Teilnehmer*innen lag der EDSS im Median bei 3,0 Punkten. In der Gruppe der weiblichen Teilnehmerinnen betrug der mediane EDSS 2,5 Punkte. Tabelle 4 gibt Auskunft über die Verteilung des EDSS Score nach Geschlecht.

Tabelle 4: Expanded Disability Status Scale Verteilung nach Geschlecht

	Geschlecht	n ¹	Median	Mittelwert	SD ²	Min. ³	Max. ⁴
EDSS ⁵	<u>männlich</u>	11	3,0	3,41	± 1,58	1,0	6,5
EDSS	<u>weiblich</u>	28	2,5	3,05	± 1,41	1,0	6,5

¹Anzahl, ²Standardabweichung; ³Minimum; ⁴Maximum, ⁵Expanded Disability Status Scale

In der Gruppe der mild Betroffenen betrug das mittlere Alter 35,55 Jahre bei einem Median von 35 Jahren (Wertebereich 21 – 54 Jahre). Das durchschnittliche Alter in der Gruppe der moderat Betroffenen war 45,83 Jahren bei einem Median von 47 Jahren (Wertebereich von 25 – 60 Jahre).

Insgesamt lag die Erstdiagnose der MS durchschnittlich 11 Jahre zurück, der Median lag hier bei acht Jahren (Wertebereich 1 – 30 Jahre). Die mediane Erkrankungsdauer der mild Betroffenen betrug 5,5 Jahre (Wertebereich 1 bis 30 Jahre). In der Gruppe der moderat Betroffenen waren es im Median 13,25 Jahre (Wertebereich 1 – 22 Jahre).

Immunmodulatorische Medikamente nahmen zum Zeitpunkt der Studie insgesamt 76,92 % (n = 30) der Teilnehmer*innen ein. Keine medikamentöse Therapie erhielten 18,18 % (n = 4) der Teilnehmer*innen in der Gruppe der mild Betroffenen und 29,41 % (n = 5) der moderat Betroffenen.

3.2 Klinische Scores

Für alle Proband*innen wurden, die unter Kapitel 2.4 beschriebenen klinischen Scores erhoben und ausgewertet, der Fokus liegt in dieser Arbeit neben der Expanded Disability Status Scale (EDSS) auf den etablierten Gehtests 6-Minute Walk Test (6MWT), 3-Meter Tandem Walk (3MTW) und Timed 25-Foot Foot Walk (T25FW). Die Charakterisierung der Kohorte bezüglich des EDSS wurde oben beschrieben (s. Kapitel 3.1). Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse für die Gesamtstichprobe im Detail.

Tabelle 5: Ergebnisse klinischer Scores in der Gesamtkohorte

	EDSS ¹	6MWT ²	T25FW ³	3TW ⁴	9HPT ⁵	HALEMS ⁶	BDI-II ⁷
Mittelwert	3,15	454,23	7.18	14.06	26.29	93.46	11
SD ⁸	1,45	145,57	3.61	13.14	9.37	26.32	10
Median	3,0	505,00	6.43	10.71	23.66	94.00	9
Minimum	1,0	45,00	3.50	3.50	15.37	55.00	0
Maximum	6,5	650,00	86.50	86.50	60.00	173.00	47

¹Expanded Disability Status Scale, Punktwert, ²6-Minute-Walk-Test in Metern, ³Timed-25-Foot Walk in Sekunden, ⁴3-Meter-Tandem Walk in Sekunden, ⁵9-Hole-Peg-Test der dominanten Hand in Sekunden, ⁶Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose Punktwert, ⁷Beck-Depressions-Inventar II Punktwert, ⁸Standardabweichung

Insgesamt lag die im 6MWT durchschnittlich zurückgelegte Strecke bei 454,23m, der Median bei 505m (Wertebereich 45 – 650m). Bezüglich der mittleren Strecke im 6MWT unterschieden sich die Gruppen der mild und moderat Betroffenen zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikant. So lag die durchschnittliche Strecke in der Gruppe der mild Betroffenen bei 532,5m ($SD \pm 82,42$), der Median bei 542m (Wertebereich 310 – 650m). In der Gruppe der moderat Betroffenen betrug die mittlere Strecke 349,12m ($SD \pm 137,80$ m), der Median 380m (Wertebereich 45 – 595m).

Im T25FW benötigten die Teilnehmer*innen im Mittel 7,18s bei einem Median von 6,43s (3,74 – 22,80s). In der mild betroffenen Gruppe lag der Mittelwert bei 5,64s ($SD \pm 1,42$ s), während dieser in der moderat betroffenen Gruppe bei 9,08s ($SD \pm 4,39$ s) lag. Auch diese Differenz war zu einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikant.

Die mittlere Zeit für den 3MWT betrug in der Gesamtkohorte 14,06s, der Median lag bei 10,71 (Wertebereich 3,60s – 86,5s). Der Mittelwert der mild betroffenen Gruppe lag bei 9,12s ($SD \pm 2,90$ s) und damit geringer als in der moderat betroffenen Gruppe (Mittelwert; 20,27s, $S \pm 17,27$ s). Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Im 9HPT Steckbretttest lag der Mittelwert für die dominante Hand bei 26,29s und der Median bei 23,66s (Wertebereich 15,37 – 60,00s). In der mild Betroffenen Gruppe lag der Mittelwert bei 22,67s ($SD \pm 4,51$ s), bei den moderat Betroffenen 30,75s ($SD \pm 11,39$ s). Dieser Unterschied zeigte sich zum 5 %-Niveau signifikant.

Der durchschnittliche Punktwert im HALEMS betrug 93,46 Punkte in der Gesamtkohorte. Der Median lag bei 94 Punkten (Wertebereich 55 – 173 Punkte). Auch hier unterschied sich der statistische Mittelwert der mild Betroffenen zum 5 %-Niveau signifikant von demjenigen der moderat Betroffenen. So lag der Mittelwert in der mild betroffenen Gruppe bei 82,09 Punkten ($SD \pm 18,58$) bei einem Median von 80 Punkten (Wertebereich 55 – 115 Punkte). Die moderat Betroffenen hingegen erreichten im Mittel 108,18 Punkte ($SD \pm 26,80$), der Median lag in dieser Gruppe bei 102 Punkten (Wertebereich 64 – 173).

Im BDI-II lag die mittlere Punktzahl bei 11,05 Punkten ($SD \pm 10,33$) bei einem Median von 9 Punkten (Wertebereich 0 – 47). In der mild betroffenen Gruppe lag der Mittelwert

Tabelle 6a: Ergebnisse klinischer Scores der mild Betroffenen (EDSS¹ ≤ 3,0)

	EDSS	6MWT²	T25FW³	3MTW⁴	9HPT⁵	HALEMS⁶	BDI-II⁷
Mittelwert	2,11	535,45	5,64	9,12	22,67	82,09	10,82
SD ⁸	0,67	84,36	1,45	2,97	4,62	19,01	10,51
Median	2,0	542,5	5,16	8,86	21,40	80,00	8,50
Minimum	1,0	310	3,74	3,50	15,37	55,00	0,00
Maximum	3,0	650	10,09	15,50	33,83	115,00	38,00

¹Expanded Disability Status Scale Punktwert, ²6-Minute-Walk-Test in Metern, ³Timed-25-Foot Walk in Sekunden, ⁴3-Meter Tandem Walk in Sekunden, ⁵9-Hole-Peg-Test der dominanten Hand in Sekunden, ⁶Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose Punktwert

⁷Beck-Depressions-Inventar II Punktwert, ⁸Standardabweichung

bei 10,82 Punkten (SD ± 10,27) und bei den moderat Betroffenen bei 11,35 Punkten

Tabelle 6b: Ergebnisse klinischer Scores der moderat Betroffenen (EDSS¹ > 3,0)

	EDSS	6MWT²	T25FW³	3MTW⁴	9HPT⁵	HALEMS⁶	BDI-II⁷
Mittelwert	4,5	349,12	9,98	20,17	30,75	108,18	11,35
SD ⁸	0,98	142,04	4,53	17,80	11,74	27,63	10,41
Median	4,5	380	7,75	15,57	26,17	102,00	10,00
Minimum	3,5	45	4,74	10,00	19,94	64,00	3,00
Maximum	6,5	595	22,80	86,50	60,00	173,00	47,00

¹Expanded Disability Status Scale Punktwert, ²6-Minute-Walk-Test in Metern, ³Timed-25-Foot Walk in Sekunden, ⁴3-Meter Tandem Walk in Sekunden, ⁵9-Hole-Peg-Test der dominanten Hand in Sekunden, ⁶Hamburger Lebensqualitätsfragebogen für Multiple Sklerose Punktwert, ⁷Beck-Depressions-Inventar II Punktwert, ⁸Standardabweichung

(SD ± 10,10).

In den Tabellen 6a und 6b sowie Tabelle 7 sind die Ergebnisse der klinischen Scores beider EDSS-Gruppen dargestellt.

3.3 Gangparameter im nicht-standardisierten Umfeld

Tragezeit:

Die Auswertung der von den Teilnehmenden handschriftlich geführten Messtagebücher ergab, dass die Bewegungssensoren insgesamt für 4.490 Stunden getragen wurden. Vier Teilnehmer*innen haben keinerlei Einträge im Tagebuch getätigt, sodass sie zur Ermittlung der Tragedauer nicht herangezogen wurden. Die durchschnittliche Tragedauer pro Tag lag über die restlichen 36 Teilnehmer*innen gemittelt bei 19,18 Stunden (Wertebereich 9,43 – 23h).

Im Durchschnitt wurde in der Gesamtkohorte eine Gesamtzahl von 2.215,51 Walking Bouts pro Teilnehmer:in und Messperiode detektiert ($SD \pm 1.961,71$). Der Median lag bei 2103 Walking Bouts (Wertebereich 13 – 12,685). Die mittlere Anzahl von Walking Bouts pro Tag lag bei 259,43 ($SD \pm 122,81$). Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Walking Bouts in der Studienkohorte.

In der Gesamtkohorte bestand ein Walking Bout durchschnittlich aus 15,52 Schritten ($SD \pm 4,03$). Für diese mittlere Schrittzahl pro Walking Bout lag der Median bei 14,96 Schritten (Wertebereich 4,17 – 26,95). Das größte Walking Bout im Sinne der höchsten Schrittzahl ohne Unterbrechung lag im Mittel bei 894,26 Schritten ($SD \pm 811,54$) mit einem Median von 636 Schritten (Wertebereich 7 – 4.077).

Tabelle 6: Walking Bouts (WB) in der Gesamtkohorte

	Anzahl der WB ¹ / Teilnehmer*innen in 7 Tagen	Durchschnittliche Anzahl der WB/Tag	Mittlere Schrittzahl/WB	Maximale Schrittzahl in einem WB
Mittelwert	2.215,51	259,43	15,52	894,26
SD ²	1.961,71	122,81	4,03	811,54
Median	2.103,00	260,00	14,59	636,00
Minimum	13,00	2,17	4,17	7,00
Maximum	12.685,00	546,83	26,95	4.077,00

¹Walking Bout, ²Standardabweichung

Im Mittel legten die Teilnehmer*innen während der gesamten Messperiode 30.761 Schritte zurück (SD $\pm$ 15.797,75). Der Median betrug 30.084 Schritte (Wertebereich 54 – 65.575). Durchschnittlich sind die Teilnehmer*innen während der gesamten Messperiode 11,16 Stunden (h) lang gegangen (SD $\pm$ 5,42 h). Die Schrittzahl pro Tag betrug über alle Teilnehmer*innen gemittelt 4.112,40 (SD $\pm$ 2.060,77) mit einem Median von 3.765,88 Schritten (Wertebereich 0 – 8.281). Der Mittelwert der im Gehen verbrachten Zeit pro Tag und Person betrug 1,5 Stunden. Tabelle 8 zeigt die erhobenen Schrittzahlen im Detail.

Tabelle 7: Schrittzahl und Zeit im Gehen in der Gesamtkohorte

	Zeit im Gehen in 7 Tagen insgesamt (h ²)	Zeit im Gehen pro Tag (h ²)	Schrittzahl in 7 Tagen insgesamt	Mittlere Schrittzahl/Tag
Mittelwert	11,16	1,50	30.761,27	4.112,40
SD ¹	5,42	0,74	30.761,27	2.060,77
Median	11,01	1,43	30.084,00	3.765,88
Minimum	0,03	0,00	54,00	9,00
Maximum	21,02	3,50	65.575,00	8.281,00

¹Standardabweichung, ²Stunden

3.4 Zusammenhang des EDSS mit anderen klinischen Scores in der Gesamtstichprobe

Es konnte ein Zusammenhang des EDSS Score mit den Ergebnissen weiterer klinischer Scores festgestellt werden.

So korreliert der EDSS-Wert negativ mit zurückgelegter Strecke im 6MWT (Korrelationskoeffizient $r = -0,77$; $p < 0,01$).

Es besteht außerdem eine moderat positive Korrelation zwischen EDSS und Sekundenwert im 3MTW ($r = 0,55$; $p < 0,01$) und T25FW ($r = 0,68$; $p < 0,01$).

Während sich ein positiver Zusammenhang von EDSS und HALEMS-Score ($r = 0,54$; $p < 0,01$) zeigte, konnte keine signifikante Korrelation zwischen EDSS und BDI-II Score festgestellt werden. Für EDSS und SDMT ergab sich ebenfalls eine negative Korrelation ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

Auch für EDSS und Handfunktion konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden: Hier zeigte sich für EDSS und 9HPT der dominanten Hand eine positive Korrelation

($r = 0,51$; $p < 0,05$). Für die nicht-dominante Hand war dieser Zusammenhang weniger stark ausgeprägt.

3.5 Zusammenhang der Gangparameter im nicht-standardisierten Umfeld mit dem EDSS in der Gesamtstichprobe

In der Gesamtkohorte konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen EDSS und Gangparametern aus dem häuslichen Umfeld gezeigt werden. Eine Übersicht hierüber ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Korrelation zwischen ausgewählten klinischen Scores und Gangparametern aus dem nicht-standardisierten Umfeld

		EDSS ¹	6MWT ²	T25FW ³	3MTW ⁴
Zeit im Gehen in 7 Tagen (h ⁵)	Pearson's r ⁶	-0,27	0,39	-0,37	-0,24
	p-Wert	0,09	0,01	0,02	0,15
Zeit im Gehen/Tag (h)	Pearson's r	-0,22	0,36	-0,37	-0,20
	p-Wert	0,19	0,02	0,02	0,23
Mittlere Schrittzahl/Tag	Pearson's r	-0,29	0,43	-0,41	-0,25
	p-Wert	0,07	<0,01	0,01	0,13
Schrittzahl insgesamt in 7 Tagen	Pearson's r	-0,34	0,44	-0,40	-0,28
	p-Wert	0,03	<0,01	0,01	0,09
Anzahl Walking Bouts in 7 Tagen	Pearson's r	0,01	-0,07	-0,09	-0,05
	p-Wert	0,94	0,65	0,61	0,77
Mittlere Anzahl an Walking Bouts/Tag	Pearson's r	-0,20	0,33	-0,36	-0,19
	p-Wert	0,23	0,04	0,03	0,24
Mittlere Schrittzahl/Walking Bout	Pearson's r	-0,47	0,50	-0,56	-0,52
	p-Wert	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Maximale Schrittzahl/Walking Bout	Pearson's r	-0,33	0,35	-0,34	-0,16
	p-Wert	0,04	0,03	0,04	0,33

¹Expanded Disability Status Scale Punktwert, ²6-Minute-Walk-Test in Metern, ³Timed-25-Foot Walk in Sekunden, ⁴3-Meter Tandem Walk in Sekunden, ⁵Stunden, ⁶Pearsons Korrelations-Koeffizient

Der EDSS korrelierte negativ mit der totalen Schrittzahl über die gesamte Messdauer ($r = -0,44$; $p < 0,05$) und negativ nicht statistisch signifikant mit der durchschnittlichen Schrittzahl pro Tag.

Es zeigte sich eine negative Korrelation des EDSS mit der insgesamt im Gehen verbrachten Zeit und der durchschnittlich gegangenen Zeit pro Tag sowie mit der

durchschnittlichen Anzahl an Walking Bouts pro Tag, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

Zwischen EDSS und durchschnittlicher Schrittzahl pro Walking Bout konnte eine signifikante negative Korrelation ($r = -0,47$; $p < 0,05$) beobachtet werden. Außerdem zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen EDSS und größtem Walking Bout im Sinne der maximalen Schrittzahl ohne Unterbrechung ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

3.6 Zusammenhang der Gangparameter im nicht-standardisierten Umfeld mit anderen klinischen Scores in der Gesamtstichprobe

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von 6MWT mit der insgesamt gegangenen Zeit ($r = 0,39$; $p < 0,05$) und der durchschnittlich gegangenen Zeit pro Tag ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Für 6MWT und die durchschnittliche Schrittzahl pro Tag zeigte sich ebenso eine positive Korrelation ($r = 0,43$; $p < 0,01$) wie für 6MWT und die Gesamtschrittzahl während der Messperiode ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

Der 6MWT korrelierte negativ mit der durchschnittlichen Schrittzahl pro Walking Bout ($r = -0,5$; $p < 0,001$) und positiv mit der Länge des größten Walking Bout ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Hervorzuheben ist außerdem, dass eine Korrelation zwischen 6MWT und durchschnittlicher Anzahl an Walking Bouts pro Tag ($r = 0,33$; $p < 0,05$), aber nicht zwischen 6MWT und Gesamtanzahl an Walking Bouts über die Messperiode besteht.

Auch für den T25FW konnte in dieser Untersuchung ein Zusammenhang mit verschiedenen Parametern aus der Messung im nicht-standardisierten Umfeld gezeigt werden.

So zeigte sich eine negative Korrelation von T25FW mit der insgesamt gegangenen Zeit ($r = -0,37$; $p < 0,05$) und durchschnittlich gegangener Zeit pro Tag ($r = -0,37$; $p < 0,05$).

Für T25FW und durchschnittliche Schrittzahl pro Tag zeigte sich ebenso ein Zusammenhang ($r = -0,41$; $p = 0,01$) wie für T25FW und Gesamtschrittzahl ($r = -0,40$; $p = 0,01$).

Es bestand des Weiteren eine negative Korrelation zwischen T25FW und durchschnittlicher Anzahl an Walking Bouts pro Tag ($r = -0,36$; $p < 0,05$), aber nicht zwischen T25FW und Gesamtanzahl an Walking Bouts während der Messperiode. Der T25FW korreliert negativ mit der durchschnittlichen Schrittzahl pro Walking Bout ($r = -0,56$; $p < 0,001$).

Für den 3MTW konnte eine statistisch signifikante negative Korrelation ($r = -0,52$; $p < 0,001$) mit der durchschnittlichen Schrittzahl pro Walking Bout beobachtet werden.

Zu erwähnen ist außerdem eine positive Korrelation der Zeit im 9HPT mit der totalen Anzahl an Walking Bouts ($r = -0,33$; $p < 0,05$) über die Messperiode bei einer gleichzeitig negativen Korrelation mit der Gesamtschrittzahl ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

Ebenso zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen HALEMS und größtem Walking Bout ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

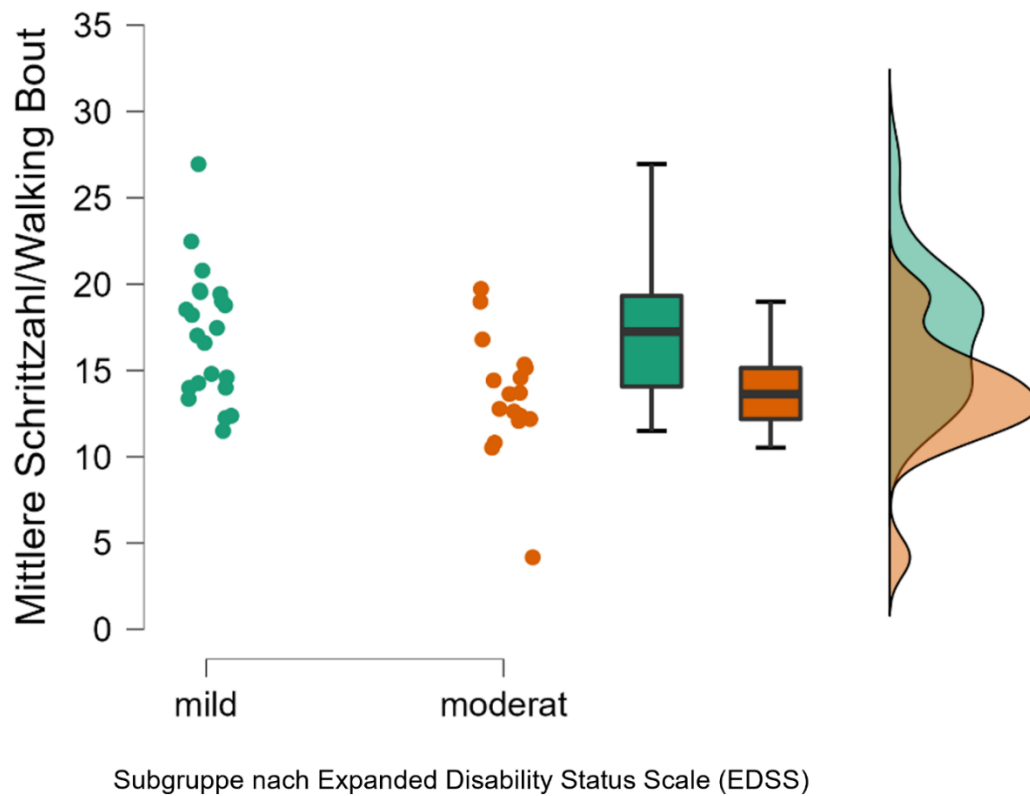
3.7 Gruppenvergleich der Gangparameter im nicht-standardisierten Umfeld

Für die in dieser Arbeit untersuchten Untergruppen der mild bzw. moderat Betroffenen konnten deutliche Unterschiede, aber auch Gemeinsamkeiten bezüglich der untersuchten Gangparameter beobachtet werden.

Es wurden bei den mild Betroffenen im Mittel insgesamt 2.009,32 (SD $\pm$ 764,94) Walking Bouts über die gesamte Messdauer detektiert, während es bei den moderat Betroffenen im Durchschnitt 2.482 (SD $\pm$ 2.870,12) waren. Die durchschnittliche Anzahl von Walking Bouts pro Tag lag mit 257,86 (SD $\pm$ 93,87) bei den mild Betroffenen und 261 (SD $\pm$ 155,72) bei den moderat Betroffenen näher beieinander.

Ein durchschnittliches Walking Bout der mild Betroffenen bestand aus 17,07 Schritten (SD $\pm$ 3,66) und bei den moderat Betroffenen aus 13,52 Schritten (SD $\pm$ 3,52). Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant (t-Wert = 3,0, $p < 0,01$, Cohens $d = 0,97$) und ist in Abbildung 4 dargestellt.

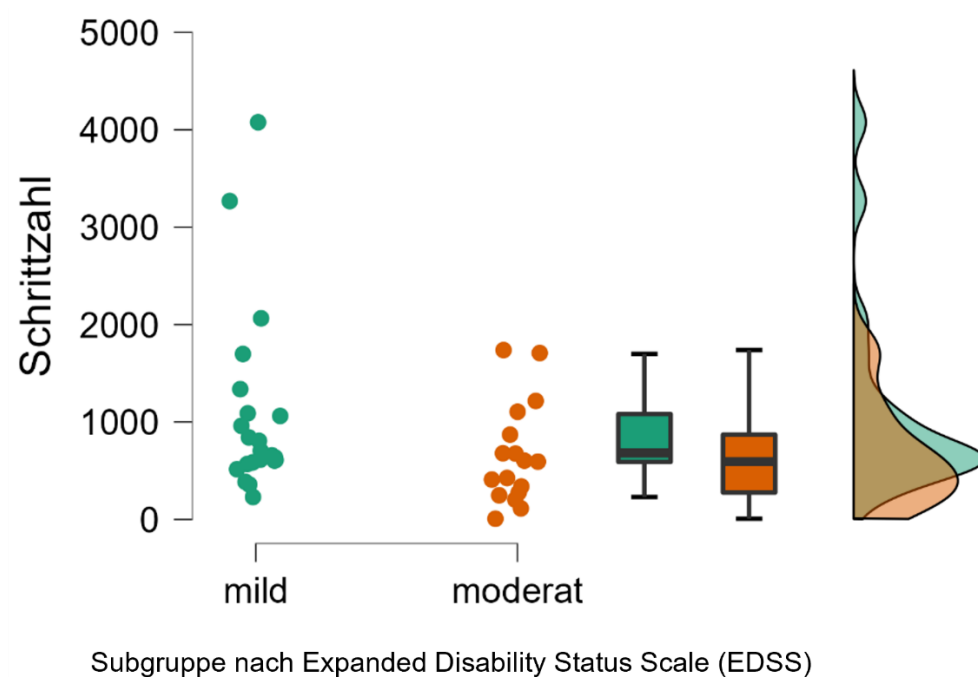
Abbildung 4: Mittlere Schrittzahl pro Walking Bout



Graphische Darstellung der mittleren Schrittzahl pro detektiertem Walking Bout in den beiden untersuchten Subgruppen der nach Expanded Disability Status Scale mild und moderat betroffenen Testpersonen.

Das größte während der Messperiode detektierte Walking Bout enthielt im Mittel 1.075,91 Schritte (SD $\pm$ 952,87) in der mild Betroffenen Gruppe, während es bei den moderat Betroffenen 659,18 (SD $\pm$ 518,07) Schritte zählte. In Abbildung 3 ist die Differenz bezüglich des längsten Walking Bouts graphisch dargestellt.

Abbildung 5: Maximale Schrittzahl pro Walking Bout



Graphische Darstellung der maximalen Schrittzahl pro detektiertem Walking Bout in den beiden Subgruppen der nach Expanded Disability Status Scale mild und moderat betroffenen Testpersonen.

Dieser Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse bezüglich der Walking Bouts sind für beide Gruppen in Tabelle 9 vergleichend dargestellt.

Tabelle 9: Walking Bouts im nicht-standardisierten Umfeld nach EDSS-Gruppe

	Anzahl Walking Bouts in 7 Tagen		Mittlere Anzahl Walking Bouts/Tag		Maximale Schrittzahl pro Walking Bout		Mittlere Schrittzahl/Walking Bout	
EDSS ¹	≤ 3,0	> 3	≤ 3,0	> 3	≤ 3,0	> 3	≤ 3,0	> 3
Anzahl	22	17	22	17	22	17	22	17
Mittelwert	2.009,32	2.482,35	257,86	261,47	1.075,91	659,18	17,07	13,52
SD ²	764,94	2.870,12	93,87	155,72	952,87	518,07	3,76	3,51
Median	2.107,50	1.630,00	263,44	248,00	681,50	593,00	17,24	13,63
Minimum	943,00	13,00	119,13	2,17	230,00	7,00	11,49	4,17
Maximum	3.655,00	12.685,00	456,88	546,83	4.077,00	1.738,00	26,95	19,72

¹Expanded Disability Status Scale, ²Standardabweichung

Während der gesamten Messperiode machten die mild Betroffenen durchschnittlich 33.854 Schritte (SD $\pm$ 14.440,97). Die moderat Betroffenen gingen insgesamt durchschnittlich 26.958 (SD $\pm$ 16.994,94) Schritte. In dieser Gruppe zeigte sich eine weite Streuung der totalen Schrittzahl mit einem Median von 26.154 Schritten und einem Minimum von 54 und Maximum von 52.862 Schritten. Pro Tag legten die mild Betroffenen im Durchschnitt 4.357 Schritte zurück (SD $\pm$ 1.829,78) und die moderat Betroffenen 3.796 Schritte (SD $\pm$ 2.345,93).

Die insgesamt im Gehen verbrachte Zeit sowie die durchschnittlich gegangene Zeit pro Tag unterschieden sich in beiden Gruppen nur gering und können Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Schrittzahl und Zeit im Gehen im nicht-standardisierten Umfeld nach EDSS-Gruppe

	Schrittzahl in 7 Tagen gesamt		Mittlere Schrittzahl/Tag		Stunden im Gehen in 7 Tagen gesamt		Stunden im Gehen/Tag	
	$\leq 3,0$	> 3	$\leq 3,0$	> 3	$\leq 3,0$	> 3	$\leq 3,0$	> 3
EDSS ¹								
Anzahl	22	17	22	17	22	17	22	17
Mittelwert	33.854,73	36.757,97	4.356,73	3.796,21	11,86	10,26	1,53	1,46
SD ²	14.440,97	16.994,98	1.829,78	2.345,93	4,62	6,35	0,59	0,91
Median	30.166,50	26.154,00	4.101,03	3.632,00	11,22	10,58	1,41	1,51
Minimum	11.354,00	54,00	1.622,00	9,00	5,12	0,03	0,65	0,00
Maximum	65.575,00	52.862,00	8.196,88	8.281,00	21,02	20,97	2,91	3,50

¹Expanded Disability Status Scale, ²Standardabweichung

4 Diskussion

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-progrediente und oft in Schüben verlaufende neuro-inflammatorische Erkrankung des ZNS. Bei jüngeren Erwachsenen ist sie eine häufige Ursache für Behinderung und verursacht so hohe individuelle und gesellschaftliche Kosten. Ein zentrales Charakteristikum der MS ist die Beeinträchtigung der Gehfähigkeit. Dies ist für die Betroffenen in hohem Maße alltagsrelevant und hat Einfluss auf verschiedene Lebensbereiche sowie die Lebensqualität. Der Goldstandard für die klinische Beurteilung der Behinderung bei MS ist die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke. Diese Skala birgt

jedoch Schwächen. Insbesondere ist die EDSS untersucherabhängig und erlaubt nur begrenzte Aussagen über die reale Alltagsfähigkeit der Patient*innen. Gleichzeitig hat sich in den letzten Jahren in der klinisch-neurologischen Forschung die Untersuchung verschiedenster Gangparameter mittels tragbarer Bewegungssensoren etabliert. Diese hat das Potenzial, alltagsrelevante Daten über Gehfähigkeit und Mobilität objektiver und längerfristiger zu erheben. Insbesondere die kontinuierliche Erhebung von Parametern im sogenannten nicht-standardisierten, d. h. alltäglichen, Umfeld steht aktuell im Fokus der Forschung.

Für diese Arbeit wurde eine Kohorte von 40 MS-Betroffenen zunächst mit etablierten klinischen Instrumenten, insbesondere mit EDSS und Gehtests, untersucht. Dann wurden über eine Woche Gangparameter im nicht-standardisierten Umfeld mit tragbaren Bewegungssensoren erhoben und anschließend ausgewertet. Ziel war die Korrelation der erhobenen Daten aus dem nicht-standardisierten Umfeld mit den Ergebnissen der klinischen Tests, sowie die Identifikation von relevanten Gemeinsamkeiten und Unterschieden im Gangverhalten zwischen mild ($EDSS \leq 3,0$) und moderat ($EDSS 3,5 - 6,5$) Betroffenen. In der Analyse wurde einerseits ein Schwerpunkt auf die Schrittzahl und die Zeit im Gehen pro Tag sowie über die gesamte Messdauer von 7 Tagen gelegt. Andererseits wurden mit Hilfe eines Algorithmus sämtliche Walking Bouts (WB), detektiert und ausgewertet.

4.1 Durchführbarkeit

Das Potenzial der kontinuierlichen Bewegungsanalyse im nicht-standardisierten Umfeld kann nur bei einer ausreichenden Akzeptanz der Bewegungssensoren durch die Testpersonen voll ausgeschöpft werden. Hierfür ist eine größtmögliche Unauffälligkeit der Technik entscheidend. Dieses Kriterium wird in der englischsprachigen Literatur als „unobtrusiveness“ bezeichnet. (Maetzler und Rochester, 2015; Warmerdam et al., 2020)

Allen Teilnehmer*innen dieser Studie wurde begleitend ein Messtagebuch an die Hand gegeben, in dem u. a. vermerkt werden sollte, in welchen Zeiträumen die Sensoren nicht getragen wurden. Außerdem konnten hier Freitextbemerkungen getätigt werden. Aus der Auswertung dieser Tagebücher ergibt sich eine generell sehr gute Akzeptanz der Geräte, wie sie auch in anderen Studien vorbeschrieben ist. Die anhand der Tagebücher ermittelte Tragezeit liegt im Durchschnitt bei 19 Stunden pro Tag. Dies ist ein hervorragender Wert im Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen, in denen

tägliche minimale Tragezeiten von 10 bis 16 Stunden als valide gewertet wurden. (Carcreff et al., 2020; Pau et al., 2021; Shamma et al., 2014a)

Besonders an dieser Untersuchung ist, dass kein Datensatz aufgrund zu geringerer Tragezeit von der Analyse ausgeschlossen wird. Jedoch ist eine objektive Überprüfung der Tagebucheinträge retrospektiv nicht möglich, da technisch nur schwierig zwischen physischer Inaktivität und Nicht-Tragen der Sensoren unterschieden werden kann. Diese Problematik zeigt sich auch darin, dass insgesamt vier Teilnehmer*innen keinerlei Einträge im Tagebuch tätigten, sodass sie nicht in die Analyse der Tragezeit einbezogen werden konnten.

Anhand der Tagebucheinträge lässt sich nachvollziehen, dass der Großteil der vermerkten Zeiten ohne Sensor in die Nachstunden fällt. In dieser Hinsicht ist daher von einer geringgradigen Beeinträchtigung der hier vorliegenden Untersuchung auszugehen, da sie vorrangig auf die Analyse von Gehstrecken während des Tages zielte. Dennoch sind auch Studien denkbar, in denen die nächtliche Compliance von größerer Bedeutung sein könnte, wie beispielsweise Analysen des Schlafes oder der Genese von Stürzen. Hier sollte dann ein besonderes Augenmerk auf eine verbesserte *unobtrusiveness* der Messtechnik gelegt werden. Auch die Etablierung technischer Lösungen zur Überprüfung der Compliance wäre in zukünftigen Studien zur Sicherung der Validität von Ergebnissen wünschenswert.

In dieser Studie konnte lediglich einer der 40 rekrutierten Teilnehmer*innen nicht ausgewertet werden, da aufgrund einer unzureichenden Akkuladung nur wenige Stunden Daten gesammelt wurden. Insgesamt sind die Tragezeit und Compliance in der hier vorliegenden Arbeit als sehr gut zu bewerten.

4.2 Schrittzahl und Zeit im Gehen

Die Schrittzahl sowie die aktive, d. h. mit Gehen verbrachte, Zeit der Teilnehmer*innen wurde durch die Sensoren kontinuierlich erhoben. Für die Auswertung der Bewegungsdaten wurden die kumulativen Werte über sieben Tage sowie die statistischen Mittelwerte pro Tag betrachtet. Die in unserer Studie ermittelte durchschnittliche Schrittzahl von 4.112 täglichen Schritten und 1,5 h täglich aktiver Zeit, sind im Hinblick auf die einschlägige Literatur plausibel. (Block et al., 2017; Mahapatra et al., 2018; Shema-Shiratzky et al., 2020; Stuart et al., 2020).

Es konnten moderate Korrelationen von EDSS, 6MWT und T25FW mit täglicher Schrittzahl und aktiver Gehzeit in der Gesamtkohorte gezeigt werden. Insbesondere korreliert der EDSS-Wert signifikant negativ mit der Gesamtschrittzahl im nicht-standardisierten Umfeld ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Dies ist konsistent mit der Literatur (Block et al., 2017). Bei Betrachtung der beiden EDSS-Subgruppen „mild“ und „moderat“ zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich durchschnittlicher täglicher Schrittzahl und aktiver Zeit. Dieser Befund ist aufgrund der hier und in der Literatur beschriebenen negativen Korrelation zwischen Schrittzahl und EDSS zunächst unerwartet. Jedoch wird der Zusammenhang zwischen absoluten Schrittzahlen und durch EDSS quantifizierter Behinderung – wie auch in dieser Arbeit – als eher schwach bewertet (Müller et al., 2021). Vielmehr gilt eine Variabilität quantitativer Gangparameter als typisch für die MS (Spain et al., 2014), sodass hieraus geschlossen werden kann, dass die reine Schrittzahl nicht sensitiv zwischen mild und moderat Betroffenen unterscheiden kann.

Eine stärkere Beziehung wurde für EDSS und die Geschwindigkeit des Gehens beschrieben (Shammas et al., 2014b). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die milder betroffenen Teilnehmer*innen dieser Studie täglich durchaus mehr Schritte machten als die moderat Betroffenen (4.357 vs. 3.796 Schritte), während sich die Werte für die Zeit im Gehen kaum unterschieden (1,53 h vs. 1,46 h). Dies könnte ein Hinweis auf eine erwartbar höhere Schrittfrequenz oder Geschwindigkeit der mild Betroffenen sein.

Obwohl MS Betroffene mit zunehmender Behinderung tendenziell geringere tägliche Schrittzahlen erreichen und die Zeit im Gehen abnimmt, ist insbesondere für diese Parameter eine hohe Variabilität auch innerhalb ähnlicher EDSS-Gruppen beschrieben. In einer Arbeit von Block konnte gezeigt werden, dass sich die Schrittzahl von Betroffenen mit gleichem EDSS-Wert um mehrere Tausend Schritte pro Monat unterschieden. (Block et al., 2017)

Eine Folgestudie mit kontinuierlichem Schrittzahlmonitoring über ein Jahr zeigte weiterführend, dass die wöchentliche Schrittzahl sich wesentlich verändern konnte, ohne dass dies durch die EDSS abgebildet wurde (Block et al., 2019).

Auch in dieser Arbeit zeigte sich eine schwache negative Korrelation zwischen EDSS-Wert und Schrittzahl. Letztlich konnten aber mittels T-Test keine signifikanten

Unterschiede der Schrittzahlen zwischen den Gruppen der mild und moderat Betroffenen festgestellt werden.

Einerseits ergibt sich hieraus, dass die klinische Untersuchung mit Erhebung des EDSS keinen direkten Rückschluss auf die tägliche Schrittzahl im Alltag erlaubt. Andererseits scheint die leicht umsetzbare Messung der Schrittzahl im nicht-standardisierten Umfeld – auch kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von sieben Tagen – nicht ausreichend zur detaillierteren Einschätzung der MS-bedingten Behinderung. Passend hierzu zeigt sich in dieser Arbeit keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Schrittzahl und per HALEMS erhobener subjektiver Lebensqualität.

Die Interpretation der rein quantitativen Parameter Schrittzahl und aktiver Zeit unterliegt sowohl im Allgemeinen als auch speziell in dieser Arbeit einigen Limitationen. Denn unabhängig von einer MS-Erkrankung und der Schwere ihrer Symptome nehmen vermutlich weitere Faktoren Einfluss auf die physische Aktivität (Dlugonski et al., 2013). Neben sozioökonomischen Faktoren wie z. B. der beruflichen Tätigkeit, dem Wohnort, Vorhandensein von Haustieren oder Kindern sind auch persönliche Faktoren wie Alter, BMI oder Freizeitinteressen denkbar. Die Vielzahl möglicher Einflussgrößen erschwert eine standardisierte Erhebung, die auch für diese Arbeit nicht vollständig erfolgen konnte. Auch mit Hilfe der durch die Teilnehmer*innen ausgefüllten Tagebücher ist eine Aufschlüsselung nicht in Gänze möglich.

Weiterhin erfolgte die Datenerhebung für diese Arbeit kontinuierlich über zwei Jahre, sodass auch der Einfluss der Jahreszeiten auf die physische Aktivität der Teilnehmer*innen eine Rolle spielen könnte. Im Besonderen ist von einer Reduktion der Aktivität in den Wintermonaten auszugehen (Pivarnik et al., 2003).

Ein Teil der für diese Arbeit durchgeführten Messungen fand in verschiedenen Phasen der Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (Sars-CoV-2) Pandemie in den Jahren 2020 bis 2022 statt, während einige Daten bereits vor Pandemiebeginn erhoben worden waren.

Ob und inwiefern sich die physische Aktivität einzelner Teilnehmer*innen durch die Pandemie als Störfaktor verändert haben könnte, bleibt unklar. Erste aktuelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass während der Pandemie in weiten Bevölkerungsteilen die tägliche Schrittzahl und andere Parameter physischer Aktivität

abnehmen, insbesondere das Verhalten jüngerer Menschen scheint sich verändert zu haben (Constant et al., 2020; Mishra et al., 2021). Weiterführend gibt es Hinweise darauf, dass die Pandemie selbst eine Aggravation MS-bedingter Symptome hervorrufen und eine Akzeleration der Krankheitsprogression bewirken könnte, dies betrifft besonders Depression, Schlafstörungen und Gangstörungen (Sparaco et al., 2022; Vercellino et al., 2022). Ein Einfluss der pandemischen Lage auf die konkreten Aktivitätsmessungen in dieser Arbeit ist somit nicht auszuschließen.

Insgesamt bestätigt diese kontinuierliche Messung der Schrittzahl im nicht-standardisierten Umfeld den in der Literatur beschriebenen negativen Zusammenhang zwischen EDSS und Schrittzahl. Dennoch scheint dieser Parameter, auch aufgrund der Vielzahl an möglichen Einflussfaktoren, nicht geeignet, um Patient*innen mit unterschiedlich starker Beeinträchtigung voneinander zu diskriminieren.

4.3 Walking Bouts

Das Walking Bout beschreibt eine Sequenz des Gehens, die aus mindestens zwei konsekutiven Schritten beider Beine besteht und durch andere Tätigkeiten als Gehen eingeleitet und beendet wird (Kluge et al., 2021).

Die Betrachtung alltäglicher Walking Bouts mittels Sensortechnik erscheint gegenwärtig noch nicht etabliert. Dieses ist darin begründet, dass angelehnt an den Goldstandard EDSS bisher primär die maximale Schrittzahl und außerdem Geschwindigkeit und Schrittlänge untersucht wurden. Hierbei konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass diese Parameter bei MS charakteristisch verändert sind. (Block et al., 2017; Pau et al., 2021; Shah et al., 2020)

In der Literatur wird diskutiert, inwiefern sowohl Ergebnisse traditioneller klinischer Gangtests wie T25FW, 6MWT oder EDSS als auch diese digital erhobenen Gangparameter das alltägliche Aktivitätsverhalten von Patient*innen widerspiegeln. Die bisher erhobenen Parameter scheinen eher geeignet, die maximale Kapazität von Personen zu testen, als die tatsächliche Performance im Alltag (Giannouli et al., 2016). Die Auswertung der Schrittzahlen hatte auch in dieser Arbeit gezeigt, dass deren Aussagekraft bezüglich des Grades der Behinderung begrenzt ist. Es bedarf somit weiterhin der Identifikation von Parametern, die eindeutig Hinweis auf das echte Verhalten von Betroffenen geben, statt die maximal mögliche Leistung zu ermitteln (Engelhard et al., 2018).

Die vorliegende Arbeit schlägt die durchschnittliche Schrittzahl pro Walking Bout als solch einen aussagekräftigen Parameter vor.

Orendurff et al. konnten mittels Schrittzähler beobachten, dass die überwiegende Mehrzahl der täglichen Walking Bouts sehr kurz ist. Es betrugen 75 % der WB bei gesunden Erwachsenen weniger als 40 Schritte. Die Autoren folgerten hieraus, dass krankheitsspezifische Änderungen dieser kurzen Strecken sensitive Indikatoren für alltägliche Behinderung sein könnten. (Orendurff et al., 2008)

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich klinisch milder Betroffene ($EDSS \leq 3$) von moderat Betroffenen ($EDSS 3,5 - 6,5$) hinsichtlich der Charakteristik ihrer täglichen Walking Bouts signifikant unterscheiden.

Die Anzahl der detektierten Walking Bouts in der Gesamtkohorte dieser Arbeit ($259,43 \pm 122,81$) ist konsistent mit einer Studie von Shema-Shiratzky et al., die ergab, dass Personen mit MS mit durchschnittlich 215 WB pro Tag nur etwa halb so viele Gangsequenzen zeigen wie gesunde Kontrollpersonen (Shema-Shiratzky et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass in der moderat betroffenen Gruppe über sieben Tage insgesamt fast 25 % mehr Walking Bouts detektiert wurden als in der mild betroffenen Gruppe. Gleichzeitig unterscheiden sich beide Gruppen kaum in Hinblick auf die mittlere Anzahl von WB pro Tag.

Dieses Ergebnis ist auffällig, da aktuell davon ausgegangen wird, dass eine klinisch fortgeschrittene MS mit weniger körperlicher Aktivität einhergeht (Block et al., 2017; Müller et al., 2021). Eine mögliche Erklärung bietet hier die Betrachtung der Wertebereiche. In der Literatur ist eine große Variabilität quantitativer Gangparameter wie z. B. Schrittzahl bei Patient*innen mit gleichen oder sehr ähnlichen EDSS-Werten beschrieben (Block et al., 2017). Passend hierzu zeigt in dieser Arbeit die Gruppe der moderat betroffenen Patient*innen sehr große Wertebereiche. Beispielsweise unterschieden sich die Minimal- und der Maximalwert der Walking Bouts pro Woche um den Faktor Tausend. Eine vergleichbar große Streuung ist in der mild betroffenen Gruppe nicht zu beobachten. Des Weiteren gibt die Anzahl der Walking Bouts allein keinen Aufschluss über deren Länge oder die Qualität der Schrittfolge.

Diese Arbeit ergab eindrucksvoll, dass durchschnittliche Walking Bouts der moderat Betroffenen im Alltag signifikant kürzer sind, d. h. ihre WB weniger Schritte zählen als

die der milder Betroffenen (13 vs. 17 Schritte pro WB). Dieser Unterschied bestätigt statistisch signifikant die aufgestellte Hypothese, dass sich klinisch mild Betroffene von moderat Betroffenen anhand der hier untersuchten Gangparameter unterscheiden lassen. Die Relevanz dieses Unterschiedes zeigt sich auch in einer hohen Effektstärke.

Dass in dieser Arbeit die durchschnittlichen WB in der moderat betroffenen Gruppe signifikant kürzer sind, könnte ein Hinweis für die Relevanz dieses Parameters sein. Denn anders als die im EDSS erfragte maximale Gehstrecke, sind kurze Walking Bouts diejenigen Strecken, die von Patient*innen im Alltag tatsächlich zurückgelegt werden. Eine stärkere Beeinträchtigung geht also nach den Ergebnissen dieser Arbeit mit kürzeren WB im nicht-standardisierten Umfeld einher.

In einer Studie von Yildiz gaben über 70 % der befragten MS Patient*innen an, Aktivitäten des alltäglichen Lebens aufgrund ihrer Gangbeeinträchtigung bewusst zu vermeiden. Dieses Vermeidungsverhalten betraf interessanterweise besonders Aktivitäten, die mit kurzen Gehstrecken verbunden sind, wie z. B. das Putzen der eigenen Wohnung oder Überqueren einer Straße. (Yildiz, 2012)

Hieraus könnte geschlussfolgert werden, dass kürzere Walking Bouts auf eine geringere Partizipation im Alltag hinweisen.

Eine mögliche Erklärung für die Beeinträchtigung kurzer Gehstrecken im nicht-standardisierten Umfeld sind fluktuierende Symptome der MS wie Spastik oder Fatigue.

Circa ein Drittel der Patient*innen leidet unter spastischen Symptomen (Weih et al., 2020). Fatigue kommt bei fast allen MS Betroffenen vor und ist noch immer schwer objektivierbar (Flachenecker et al., 2017). Es ist aber bekannt, dass über alle Behinderungsgrade nach EDSS hinweg eine hohe Prävalenz besteht (Leone et al., 2016). Die Schwere der erlebten Fatigue fluktuiert intraindividuell im Tagesverlauf und ist unter anderem abhängig von Umweltfaktoren und physischer Anstrengung (Powell et al., 2017). Gemeinsam mit weiteren fluktuierenden Symptomen wie Schmerz, Angst oder depressiver Stimmung ist Fatigue mit geringerer Lebensqualität sowie verminderter sozialer Aktivität verbunden (Bjedov et al., 2021; Kratz et al., 2017). Verschiedene Studien konnten mittels Sensortechnik zeigen, dass subjektiv erlebte Fatigue mit einer Beeinträchtigung verschiedener Gangparameter wie z. B.

Schrittlänge oder Gehgeschwindigkeit assoziiert ist (Müller et al., 2021). Stärker veränderte Gangparameter zeigten dabei eine bessere Korrelation mit Fatigue als höhere EDSS-Scores (Ibrahim et al., 2020). In diesem Zusammenhang konnten Dujmović et al. zeigen, dass sich die aktuelle Gehstrecke bei MS Patient*innen abhängig von der situativen Erschöpfung temporär drastisch verringern, ohne dass der EDSS dies abbilden könnte (Dujmović et al., 2016).

An dieser Stelle ist als Limitation der vorliegenden Arbeit zu nennen, dass keine Informationen über Symptome der Studienteilnehmer*innen während der Messung erhoben wurden und somit eine konkrete Korrelation von Symptomatik und WB nicht möglich ist. Auch wurden zur Auswertung insbesondere statistische Mittelwerte herangezogen. Eine zeitliche Auflösung des Gehverhaltens, die Hinweise auf eine Fluktuation im Tagesverlauf oder intraindividuelle Unterschiede im Tages- und Wochenverlauf erlauben würde, ist daher in dieser explorativen Untersuchung nicht möglich. Dies könnte ein klinisch relevanter Ansatz für Folgestudien sein.

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, dass sich die durchschnittliche Schrittzahl pro Walking Bout nicht nur zwischen den mild und moderat Betroffenen signifikant unterscheidet, sondern auch mit den Scores klinischer Instrumente korreliert. Dies gilt für EDSS ($r = -0,47$; $p < 0,01$), 6MTW ($r = 0,5$, $p < 0,01$), T25FW ($r = -0,56$; $p < 0,001$) und 3MTW ($r = -0,52$; $p < 0,001$). Somit bestätigen die WB im nicht-standardisierten Umfeld die klinische Einschätzung der Behinderung. Die moderate Korrelation mit mehreren etablierten Tests kann hier als Hinweis auf die Validität gesehen werden. Insbesondere der gute Zusammenhang mit den klinisch einfach durchführbaren Geschwindigkeits-Tests 6MWT, T25FW und 3MTW hat insofern praktische Relevanz, als dass sich hier die Möglichkeit ableitet, mit einfachen Mitteln Rückschlüsse auf die tatsächliche Alltagssituation von Patient*innen zu ziehen. Vor allem für T25FW und 6MWT erscheint dies realistisch, da für diese Tests eine besonders gute Korrelation mit alltäglicher Gehfähigkeit und subjektiver Lebensqualität beschrieben ist (Goldman et al., 2013, 2008).

Außerdem konnte beobachtet werden, dass das durchschnittlich längste Walking Bout während der Messperiode, d. h. die größte detektierte Schrittzahl ohne Unterbrechung, in der mild betroffenen Gruppe deutlich länger war als in der moderat Betroffenen Gruppe (1.076 vs. 659 Schritte), wenngleich dieser Unterschied sich im T-Test nicht statistisch signifikant zeigte.

Größere Schrittzahlen im längsten detektierten WB korrelierten insgesamt signifikant mit der zurückgelegten Strecke im 6MWT ($r = 0,35$; $p < 0,05$) bzw. negativ mit dem T25FW ($r = -0,34$; $p < 0,05$) sowie dem EDSS-Wert ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Dies ist interessant, da das längste gemessene WB während der siebentägigen-Messperiode auch die längste tatsächlich zurückgelegte Gehstrecke innerhalb dieses Zeitraumes darstellt. Wenngleich für diese Arbeit die Schrittzahl der WB und nicht die metrische Strecke erhoben wurde und außerdem keine Aussage darüber getätigt werden kann, inwiefern die Teilnehmer*innen mit ihrem längsten WB auch ihre Belastungsgrenze erreicht haben, erscheint die negative Korrelation mit dem EDSS-Wert logisch, da die maximale Gehstrecke auch in der EDSS eine entscheidende Rolle spielt (Kurtzke, 1983). Eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem HALEMS-Punktwert ($r = -0,33$, $p < 0,05$), aber nicht mit dem BDI-II könnte hier für einer niedrigere subjektive Lebensqualität durch Einschränkung der Gehstrecke sprechen, ohne dass eine depressive Symptomatik als Störfaktor wahrscheinlich ist.

4.4 Ausblick

Zusammenfassend unterscheiden sich mild und moderat betroffene Patient*innen im nicht-standardisierten Umfeld hinsichtlich ihrer Walking Bouts, insbesondere in der durchschnittlichen Schrittzahl pro Walking Bout. Diese Walking Bouts entsprechen größtenteils sehr kurzen Wegstrecken im Alltag. Dieser Parameter hat somit – anders als die Betrachtung von reinen Schrittzahlen – das Potenzial alltagsrelevante Beeinträchtigungen der Patient*innen im Sinne der echten Performance darzustellen und so die klinische Diagnostik zu bereichern. Die positive Korrelation mit EDSS und klinischen Gehtests ermöglicht dabei eine grobe Abschätzung der Walking Bouts auch ohne detaillierte Analyse mittels Bewegungssensoren.

Um die Schrittzahl pro Walking Bout bzw. die Veränderung kleinster alltäglicher Gehstrecken als neuen „Biomarker“ zur Verlaufskontrolle oder Diagnostik bei MS zu etablieren, sollten Folgestudien insbesondere die Variabilität des Parameters innerhalb eines Tages sowie im Langzeitverlauf untersuchen. Weiterhin sollte der Einfluss variabler Symptome wie Spastik, Fatigue oder Gleichgewichtsstörung auf kurze Walking Bouts gezielt untersucht werden.

Essenziell wird dafür eine gute Compliance der zukünftigen Studienteilnehmer*innen bezüglich der eigenen Dokumentation von Symptomen und Aktivitäten in einem Messtagebuch sein, was sich in dieser Arbeit als Herausforderung darstellte.

Des Weiteren sollten Folgestudien ein Augenmerk auf qualitative Gangparameter während der kurzen Walking Bouts im nicht-standardisierten Umfeld legen. Denkbar wären hier die Schrittlänge und -breite sowie die Analyse von Stand- und Schwungphasen. Damit könnten im Anschluss an die hier vorliegende explorative Arbeit auch die Ursachen für die Beeinträchtigung kurzer Gehstrecken objektiver erkannt werden. Dies würde in Zukunft eine gezieltere Verlaufs- und Therapiekontrolle ermöglichen und insbesondere individuelle und alltagsrelevante (physio-)therapeutische Unterstützung der Betroffenen ermöglichen.

Auf diese Weise birgt die Analyse von Walking Bouts großes Potenzial als Ergänzung für etablierte klinische Gehtests und die auf maximale Gangkapazität ausgerichtete EDSS.

5 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine demyelinisierende entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems, die aktuell nicht kurativ therapiert werden kann. Sie tritt häufig im jungen Erwachsenenalter auf und führt zu motorischer und kognitiver Beeinträchtigung. Insbesondere die Gehfähigkeit ist betroffen. Für die Behandlung der MS ist die objektive Einschätzung der Behinderung essenziell. Der Goldstandard in der klinischen Beurteilung ist die Expanded Disability Status Scale (EDSS), die durch weitere standardisierte Funktionstests ergänzt wird. In der Fachliteratur wird die Güte dieser Tests jedoch kritisch gesehen, da sie untersucherabhängig sind und begrenzte Aussagen über die Behinderung im realen Alltag der Betroffenen zulassen. Hier könnte die kontinuierliche Messung von Gangparametern im nicht-standardisierten Umfeld mit Bewegungssensoren die klinische Diagnostik ergänzen. Bisher konnte noch kein Outcomeparameter etabliert werden.

Ziel dieser Arbeit war es daher zu überprüfen, ob Gangparameter und Aktivität im nicht-standardisierten Umfeld mit den Ergebnissen etablierter klinischer Instrumente korrelieren. Außerdem sollte überprüft werden, ob sich Gangparameter und Aktivität im nicht-standardisierten Umfeld zwischen klinisch mild und moderat Betroffenen unterscheiden.

Hierfür wurde eine Kohorte von 40 gehfähigen Patient*innen (EDSS 1,0 bis 6,5 Punkte) aus der MS Ambulanz der Klinik für Neurologie am UKSH, Campus Kiel rekrutiert. Die Teilnehmer*innen wurden mit den etablierten klinischen Gang- und Funktionstests untersucht. Mit Bewegungssensoren wurden alle Gangepisoden (sogenannte Walking Bouts) innerhalb von sieben Tagen mit einem validierten Algorithmus detektiert.

Die Auswertung zeigte, dass quantitative Gangparameter und die Zeit im Gehen mit EDSS und anderen klinischen Tests korrelieren. Eine statistisch signifikante Unterscheidung der mild (EDSS $\leq 3,0$) von den moderat Betroffenen (EDSS 3,5 – 6,5) war jedoch nur anhand der durchschnittlichen Schrittzahl pro Walking Bout möglich. Dieser Parameter unterschied sich deutlich und korrelierte mit klinischen Gangtests und der Lebensqualität. Daher schlägt diese Arbeit die ergänzende Untersuchung kurzer alltäglicher Walking Bouts in der Diagnostik bei MS vor.

Weitere Studien sollten nun untersuchen, welche Mechanismen zur Beeinträchtigung kurzer Walking Bouts führen. Insbesondere die genaue Korrelation der Walking Bouts mit MS-Symptomen durch ein detailliertes Messtagebuch war in dieser Arbeit limitiert. Auch sollte die Variabilität von Tag zu Tag ausgewertet werden.

Insgesamt hat die Untersuchung kurzer Walking Bouts im nicht-standardisierten Umfeld das Potenzial, die individuelle alltägliche Performance zu erheben und so Rückschlüsse auf die reale Beeinträchtigung zu ziehen. Dies könnte Verlaufskontrollen und Therapiekonzepte der MS langfristig bereichern.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren für Multiple Sklerose.....	3
Abbildung 2: Meilensteine der Expanded Disability Status Scale	9
Abbildung 3: Darstellung der angelegten Wearable Sensoren	18
Abbildung 4: Mittlere Schrittzahl pro Walking Bout	31
Abbildung 5: Maximale Schrittzahl pro Walking Bout	32

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die 2017 revidierten McDonald-Kriterien zur Diagnose der Multiplen Sklerose, vereinfacht nach Thompson et al. (2018)	6
Tabelle 2: Merkmale der Studienkohorte	20
Tabelle 3: Altersstruktur nach Geschlecht	21
Tabelle 4: Expanded Disability Status Scale Verteilung nach Geschlecht.....	21
Tabelle 5: Ergebnisse klinischer Scores in der Gesamtkohorte.....	22
Tabelle 6: Walking Bouts (WB) in der Gesamtkohorte	25
Tabelle 7: Schrittzahl und Zeit im Gehen in der Gesamtkohorte	26
Tabelle 8: Korrelation zwischen ausgewählten klinischen Scores und Gangparametern aus dem nicht-standardisierten Umfeld	28
Tabelle 9: Walking Bouts im nicht-standardisierten Umfeld nach EDSS-Gruppe	32
Tabelle 10: Schrittzahl und Zeit im Gehen im nicht-standardisierten Umfeld nach EDSS-Gruppe.....	33

8 Literaturverzeichnis

- Albrecht, H., Wötzel, C., Erasmus, L.P., Kleinpeter, M., König, N., Pöhlmann, W., 2001. Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Mult. Scler. J.* 7, 105–109.
- Amato, M.P., Fratiglioni, L., Groppi, C., Siracusa, G., Amaducci, L., 1988. Interrater Reliability in Assessing Functional Systems and Disability on the Kurtzke Scale in Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* 45, 746–748.
- Aminian, K., Najafi, B., 2004. Capturing human motion using body-fixed sensors: Outdoor measurement and clinical applications. *Comput. Animat. Virtual Worlds* 15, 79–94.
- Aminian, K., Najafi, B., Büla, C., Leyvraz, P.F., Robert, P., 2002. Spatio-temporal parameters of gait measured by an ambulatory system using miniature gyroscopes. *J. Biomech.* 35, 689–699.
- Anastasopoulou, P., Tansella, M., Stumpp, J., Shammas, L., Hey, S., 2012. Classification of human physical activity and energy expenditure estimation by accelerometry and barometry. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS.* pp. 6451–6454.
- Angelini, L., Carpinella, I., Cattaneo, D., Ferrarin, M., Gervasoni, E., Sharrack, B., Paling, D., Nair, K.P.S., Mazzà, C., 2019. Is a Wearable Sensor-Based Characterisation of Gait Robust Enough to Overcome Differences Between Measurement Protocols? A Multi-Centric Pragmatic Study in Patients with Multiple Sclerosis. *Sensors* 20, 79.
- Bagert, B., Camplair, P., Bourdette, D., 2002. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 16, 445–455.
- Baldassari, L.E., Fox, R.J., 2018. Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs* 78, 1549–1566.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. Manual for the Beck depression inventory-II. San Antonio, TX Psychol. Corp.

- Bentzen, J., Meulengracht Flachs, E., Stenager, E., Brønnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N., 2010. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950-2005. *Mult. Scler.*
- Berger, W., Payne, M.W.C., Morrow, S.A., 2017. Self-reported maximum walking distance in persons with MS may affect the EDSS. *J. Neurol. Sci.* 379, 77–80.
- Bjedov, B., Vidrih, B., Tudor, K.I., 2021. ANXIETY AND DEPRESSION AS COMORBIDITIES OF MULTIPLE SCLEROSIS. *Psychiatr. Danub.* 33, 480–485.
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B.C., Kuhle, J., Mina, M.J., Leng, Y., Elledge, S.J., Niebuhr, D.W., Scher, A.I., Munger, K.L., Ascherio, A., 2022. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375, 296–301.
- Block, V.J., Bove, R., Zhao, C., Garcha, P., Graves, J., Romeo, A.R., Green, A.J., Allen, D.D., Hollenbach, J.A., Olgin, J.E., Marcus, G.M., Pletcher, M.J., Cree, B.A.C., Gelfand, J.M., 2019. Association of Continuous Assessment of Step Count by Remote Monitoring With Disability Progression Among Adults With Multiple Sclerosis. *JAMA Netw. Open* 2.
- Block, V.J., Lizée, • A, Crabtree-Hartman, • E, Bevan, • C J, Graves, • J S, Bove, • R, Green, • A J, Nourbakhsh, • B, Tremblay, • M, Gourraud, P.-A., Ng, • M Y, Pletcher, • M J, Olgin, • J E, Marcus, • G M, Allen, • D D, Cree, B.A.C., Gelfand, • J M, 2017. Continuous daily assessment of multiple sclerosis disability using remote step count monitoring. *J. Neurol.* 264, 316–326.
- Busse, M.E., Pearson, O.R., Van Deursen, R., Wiles, C.M., 2004. Quantified measurement of activity provides insight into motor Function and recovery in neurological disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 884–888.
- Carcreff, L., Gerber, C.N., Paraschiv-Ionescu, A., De Coulon, G., Aminian, K., Newman, C.J., Armand, S., 2020. Walking Speed of Children and Adolescents With Cerebral Palsy: Laboratory Versus Daily Life. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8.
- Carcreff, L., Paraschiv-Ionescu, A., Gerber, C.N., Newman, C.J., Armand, S., Aminian, K., 2019. A Personalized Approach to Improve Walking Detection in Real-Life Settings: Application to Children with Cerebral Palsy. *Sensors (Basel)*. 19.
- Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis.

Lancet Neurol.

Choi, Y., Mayer, T.G., Williams, M.J., Gatchel, R.J., 2014. What is the best screening test for depression in chronic spinal pain patients? *Spine J.* 14, 1175–1182.

Clinical Trials Transformation Initiative, 2017. CTTI Recommendations: Developing novel endpoints, generated using mobile technology, for use in clinical trials: Positive Impacts of Developing Novel Endpoints Generated by Mobile Technology for Use in Clinical Trials * [WWW Document]. URL <https://www.ctti-clinicaltrials.org/files/novelendpoints-recs.pdf> (accessed 11.1.20).

Cohen, J.A., Cutter, G.R., Fischer, J.S., Goodman, A.D., Heidenreich, F.R., Jak, A.J., Kniker, J.E., Kooijmans, M.F., Lull, J.M., Sandroock, A.W., Simon, J.H., Simonian, N.A., Whitaker, J.N., 2001. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch. Neurol.* 58, 961–967.

Cohen, R.A., Kessler, H.R., Fischer, M., 1993. The extended disability status scale (EDSS) as a predictor of impairments of functional activities of daily living in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 115, 132–135.

Constant, A., Conserve, D.F., Gallopel-Morvan, K., Raude, J., 2020. Socio-Cognitive Factors Associated With Lifestyle Changes in Response to the COVID-19 Epidemic in the General Population: Results From a Cross-Sectional Study in France. *Front. Psychol.* 11.

DasMahapatra, P., Chiauzzi, E., Bhalerao, R., Rhodes, J., 2018. Free-Living Physical Activity Monitoring in Adult US Patients with Multiple Sclerosis Using a Consumer Wearable Device. *Digit. Biomarkers* 2, 47–63.

Dlugonski, D., Pilutti, L.A., Sandroff, B.M., Suh, Y., Balantrapu, S., Motl, R.W., 2013. Steps Per Day Among Persons With Multiple Sclerosis: Variation by Demographic, Clinical, and Device Characteristics. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 1534–1539.

Dujmović, I., Demetz, S., Millonig, A., Deisenhammer, F., 2016. The effect of fatigability on Expanded Disability Status Scale components in multiple sclerosis. *Srp arh Celok Lek* 144, 262–265.

Engelhard, M.M., Patek, S.D., Lach, J.C., Goldman, M.D., 2018. Real-world walking in multiple sclerosis: Separating capacity from behavior. *Gait Posture* 59, 211–216.

- Fasbender, P., Kölmel, H.W., 2008. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology*.
- Felix, F., Heiko, G., Julius, H., De-Hyung, L., Peter, F., Jürgen, W., Bjoern, E., Linker, R.A., Jochen, K., 2020. Objective sensor-based gait measures reflect motor impairment in multiple sclerosis patients: Reliability and clinical validation of a wearable sensor device. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 39.
- Firth, D., 1941. The Case of Augustus d'Este (1794–1848): The First Account of Disseminated Sclerosis. *J. R. Soc. Med.* 34, 381–384.
- Fisniku, L.K., Brex, P.A., Altmann, D.R., Miszkiel, K.A., Benton, C.E., Lanyon, R., Thompson, A.J., Miller, D.H., 2008. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131, 808–817.
- Flachenecker, P., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Gannedahl, M., 2017. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult. Scler. J.* 23, 78–90.
- Giannouli, E., Bock, O., Mellone, S., Zijlstra, W., 2016. Mobility in old age: Capacity is not performance. *Biomed Res. Int.* 2016.
- Gierk, B., Wahl, I., 2012. Depressionsfragebögen für den alltäglichen klinischen Einsatz. *PiD - Psychother. im Dialog* 13, 36–41.
- Giurgiu, M., Bussmann, J.B.J., Hill, H., Anedda, B., Kronenwett, M., Koch, E.D., Ebner-Priemer, U.W., Reichert, M., 2020. Validating Accelerometers for the Assessment of Body Position and Sedentary Behavior. *J. Meas. Phys. Behav.* 3, 253–263.
- Gold, R., Wiendl, H., Hemmer, B., 2014. DGN-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. *Aktuelle Neurol.* 41, 326–327.
- Gold, S.M., Heesen, C., Schulz, H., Guder, U., Mönch, A., Gbadamosi, J., Buhmann, C., Schulz, K.H., 2001. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult. Scler. J.* 7, 119–130.
- Goldman, M.D., Marrie, R.A., Cohen, J.A., 2008. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult. Scler.* 14, 383–390.
- Goldman, M.D., Motl, R.W., Rudick, R.A., 2010. Possible clinical outcome measures

- for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*
- Goldman, M.D., Motl, R.W., Scagnelli, J., Pula, J.H., Sosnoff, J.J., Cadavid, D., 2013. Clinically meaningful performance benchmarks in MS: Timed 25-Foot Walk and the real world. *Neurology* 81, 1856–1863.
- Goodkin, D.E., Cookfair, D., Wende, K., Bourdette, D., Pullicino, P., Scherokman, B., Whitham, R., 1992. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 42, 859–863.
- Greenfield, A.L., Hauser, S.L., 2018. B Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an Era. *Ann. Neurol.* 83, 13–26.
- Heesen C, Reich C, Borchers C, Gold SM, S.K., 2007. Patient*innenbasierte Scoringsysteme bei Multipler Sklerose-Untersuchung zur Validierung der United Kingdom Disability Scale (UNDS) und des Patient Generated Index (PGI). *Neurol. UND Rehabil.*
- Hilt Pfleger, C.C., Meulengracht Flachs, E., Koch-Henriksen, N., 2010. Social consequences of multiple sclerosis (1): Early pension and temporary unemployment-a historical prospective cohort study. *Mult. Scler.* 16, 121–126.
- Höer, A., Schiffhorst, G., Zimmermann, A., Fischaleck, J., Gehrmann, L., Ahrens, H., Carl, G., Sigel, K.O., Osowski, U., Klein, M., Bleß, H.H., 2014. Multiple sclerosis in Germany: Data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Serv. Res.*
- Ibrahim, A.A., Küderle, A., Gaßner, H., Klucken, J., Eskofier, B.M., Kluge, F., 2020. Inertial sensor-based gait parameters reflect patient-reported fatigue in multiple sclerosis. *J. Neuroeng. Rehabil.* 17, 165.
- JASP Team (2022). JASP (Version 0.16.1) [Computer Software], <https://jasp-stats.org/>.
- Kalkers, N.F., Bergers, L., De Groot, V., Lazeron, R.H.C., Van Walderveen, M.A.A., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H., Barkhof, F., 2001. Concurrent validity of the MS Functional Composite using MRI as a biological disease marker. *Neurology*.
- Kingwell, E., Marriott, J.J., Jetté, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S.A., Fisk,

- J.D., Evans, C., Béland, S.G., Kulaga, S., Dykeman, J., Wolfson, C., Koch, M.W., Marrie, R.A., 2013. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: A systematic review. *BMC Neurol.* 13, 128.
- Kluge, F., Din, S. Del, Cereatti, A., Gaßner, H., Hansen, C., Helbostad, J.L., Klucken, J., Küderle, A., Müller, A., Rochester, L., Ullrich, M., Eskofier, B.M., Mazzà, C., Consortium, on behalf of the M.-D., 2021. Consensus based framework for digital mobility monitoring. *PLoS One* 16.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Berger, K., Elias, W.G., Flachenecker, P., Freidel, M., König, N., Limmroth, V., Straube, E., 2006. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur. J. Heal. Econ.* 7, 34–44.
- Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., Eriksson, J., 2017. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult. Scler.* 23, 1123–1136.
- Kratz, A.L., Braley, T.J., Foxen-Craft, E., Scott, E., Murphy, J.F., Murphy, S.L., 2017. How do pain, fatigue, depressive, and cognitive symptoms relate to well-being and social and physical functioning in the daily lives of individuals with multiple sclerosis? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 98, 2160.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1452.
- Leone, C., Severijns, D., Doležalová, V., Baert, I., Dalgas, U., Romberg, A., Bethoux, F., Gebara, B., Santoyo Medina, C., Maamâgi, H., Rasova, K., Maertens De Noordhout, B., Knuts, K., Skjerbaek, A., Jensen, E., Wagner, J.M., Feys, P., 2016. Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: Decline in Walking Distance Induced by the 6-Minute Walk Test. *Neurorehabil. Neural Repair* 30, 373–383.
- Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., Edan, G., 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sørensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P.A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R.J., Freedman, M.S., Goodman, A.D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B.C., Lincoln, J.A., Lubetzki, C., Miller, A.E., Montalban,

- X., O'Connor, P.W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R.A., Sormani, M.P., Stüve, O., Waubant, E., Polman, C.H., 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*.
- Lucas, R.M., Ponsonby, A.L., Dear, K., Valery, P.C., Pender, M.P., Taylor, B. V., Kilpatrick, T.J., Dwyer, T., Coulthard, A., Chapman, C., Van Der Mei, I., Williams, D., McMichael, A.J., 2011. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 76, 540–548.
- Maetzler, W., Rochester, L., 2015. Body-worn sensors-the brave new world of clinical measurement? *Mov. Disord.* 30, 1203–1205.
- Mc Ardle, R., Del Din, S., Donaghy, P., Galna, B., Thomas, A.J., Rochester, L., 2021. The impact of environment on gait assessment: Considerations from real-world gait analysis in dementia subtypes. *Sensors (Switzerland)* 21, 813–828.
- Mishra, R., Park, C., York, M.K., Kunik, M.E., Wung, S.F., Naik, A.D., Najafi, B., 2021. Decrease in Mobility during the COVID-19 Pandemic and Its Association with Increase in Depression among Older Adults: A Longitudinal Remote Mobility Monitoring Using a Wearable Sensor. *Sensors (Basel)*. 21.
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A.J., Otero-Romero, S., Amato, M.P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H.P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D.H., Olsson, T., Pilling, S., Selmaj, K., Siva, A., Sorensen, P.S., Sormani, M.P., Thalheim, C., Wiendl, H., Zipp, F., 2018.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 25, 215–237.
- Müller, R., Hamacher, D., Hansen, S., Oschmann, P., Keune, P.M., 2021. Wearable inertial sensors are highly sensitive in the detection of gait disturbances and fatigue at early stages of multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 21, 337–345.
- Ness, N.H., Schriefer, D., Haase, R., Ettle, B., Cornelissen, C., Ziemssen, T., 2020. Differentiating societal costs of disability worsening in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 267, 1035–1042.
- O'Connor, K.C., Bar-Or, A., Hafler, D.A., 2001. The neuroimmunology of multiple sclerosis: Possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J. Clin.*

Immunol. 21, 81–92.

Okuda, D.T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., Keegan, B.M., Donlon, S., Hua, L.H., Vidal-jordana, A., Montalban, X., Rovira, A., Tintore, M., 2014. Radiologically Isolated Syndrome : 5-Year Risk for an Initial Clinical Event 9.

Orendurff, M.S., Schoen, J.A., Bernatz, G.C., Segal, A.D., Klute, G.K., 2008. How humans walk: Bout duration, steps per bout, and rest duration 45, 1077–1090.

Paradis, E., Sutkin, G., 2017. Beyond a good story: From Hawthorne Effect to reactivity in health professions education research. *Med. Educ.*

Patsopoulos, N.A., Baranzini, S.E., Santaniello, A., Shoostari, P., Cotsapas, C., Wong, G., Beecham, A.H., James, T., Replogle, J., Vlachos, I.S., McCabe, C., Pers, T.H., Brandes, A., White, C., Keenan, B., Cimpean, M., Winn, P., Panteliadis, I.P., Robbins, A., Andlauer, T.F.M., Zarzycki, O., Dubois, B., Goris, A., Søndergaard, H.B., Sellebjerg, F., Sorensen, P.S., Ullum, H., Thørner, L.W., Saarela, J., Cournu-Rebeix, I., Damotte, V., Fontaine, B., Guillot-Noel, L., Lathrop, M., Vukusic, S., Berthele, A., Pongratz, V., Buck, D., Gasperi, C., Graetz, C., Grummel, V., Hemmer, B., Hoshi, M., Knier, B., Korn, T., Lill, C.M., Luessi, F., Mühlau, M., Zipp, F., Dardiotis, E., Agliardi, C., Amoroso, A., Barizzzone, N., Benedetti, M.D., Bernardinelli, L., Cavalla, P., Clarelli, F., Comi, G., Cusi, D., Esposito, F., Ferrè, L., Galimberti, D., Guaschino, C., Leone, M.A., Martinelli, V., Moiola, L., Salvetti, M., Sorosina, M., Vecchio, D., Zauli, A., Santoro, S., Mancini, N., Zuccalà, M., Mescheriakova, J., Van Duijn, C., Bos, S.D., Celius, E.G., Spurkland, A., Comabella, M., Montalban, X., Alfredsson, L., Bomfim, I.L., Gomez-Cabrero, D., Hillert, J., Jagodic, M., Lindén, M., Piehl, F., Jelčić, I., Martin, R., Sospedra, M., Baker, A., Ban, M., Hawkins, C., Hysi, P., Kalra, S., Karpe, F., Khadake, J., Lachance, G., Molyneux, P., Neville, M., Thorpe, J., Bradshaw, E., Caillier, S.J., Calabresi, P., Cree, B.A.C., Cross, A., Davis, M., De Bakker, P.W.I., Delgado, S., Dembele, M., Edwards, K., Fitzgerald, K., Frohlich, I.Y., Gourraud, P.A., Haines, J.L., Hakonarson, H., Kimbrough, D., Isobe, N., Konidari, I., Lathi, E., Lee, M.H., Li, T., An, D., Zimmer, A., Madireddy, L., Manrique, C.P., Mitrovic, M., Olah, M., Patrick, E., Pericak-Vance, M.A., Piccio, L., Schaefer, C., Weiner, H., Lage, K., Compston, A., Hafler, D., Harbo, H.F., Hauser, S.L., Stewart, G.,

- D'Alfonso, S., Hadjigeorgiou, G., Taylor, B., Barcellos, L.F., Booth, D., Hintzen, R., Kockum, I., Martinelli-Boneschi, F., McCauley, J.L., Oksenberg, J.R., Oturai, A., Sawcer, S., Ivanson, A.J., Olsson, T., De Jager, P.L., 2019. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* (80-.). 365, 50.
- Patzold, T., Schwengelbeck, M., Ossege, L.M., Malin, J.P., Sindern, E., 2002. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*
- Pau, M., Porta, M., Coghe, G., Cocco, E., 2021. What gait features influence the amount and intensity of physical activity in people with multiple sclerosis? *Medicine (Baltimore)*. 100, e24931.
- Pearce, J.M.S., 2005. Historical descriptions of multiple sclerosis: The stories of Augustus d'Este and The Journal of a Disappointed Man. *Eur. Neurol.* 54, 49–53.
- Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V., Göppfarth, D., 2014. Epidemiologie der multiplen sklerose in Deutschland. Regionale unterschiede und versorgungsstruktur in abrechnungsdaten der gesetzlichen krankenversicherung. *Nervenarzt* 85, 990–998.
- Pietsch, K., Hoyler, A., Frühe, B., Kruse, J., Schulte-Körne, G., Allgaier, A.K., 2012. Früherkennung von Depressionen in der Pädiatrie: Kriteriumsvalidität des Beck Depressions-Inventar Revision (BDI-II) und des Beck Depressions-Inventar-Fast Screen for Medical Patients (BDI-FS). *PPmP Psychother. Psychosom. Medizinische Psychol.* 62, 418–424.
- Piri Cinar, B., Guven Yorgun, Y., 2018. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disease Status Scale. *Arch. Neuropsychiatry* 55, 69–75.
- Pivarnik, J.M., Reeves, M.J., Rafferty, A.P., 2003. Seasonal variation in adult leisure-time physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35, 1004–1008.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtellotte, W.W., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann.*

Neurol. 13, 227–231.

Powell, D.J.H., Liossi, C., Schlotz, W., Moss-Morris, R., 2017. Tracking daily fatigue fluctuations in multiple sclerosis: ecological momentary assessment provides unique insights. *J. Behav. Med.* 40, 772.

Rauwerda, N.L., Tovote, K.A., Peeters, A.C.T.M., Sanderman, R., Emmelkamp, P.M.G., Schroevers, M.J., Fleer, J., 2018. WHO-5 and BDI-II are acceptable screening instruments for depression in people with diabetes. *Diabet. Med.* 35, 1678–1685.

Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., Calabresi, P.A., 2018. Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 378, 169–180.

Salarian, A., Russmann, H., Vingerhoets, F.J.G., Dehollain, C., Blanc, Y., Burkhard, P.R., Aminian, K., 2004. Gait assessment in Parkinson's disease: Toward an ambulatory system for long-term monitoring. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51, 1434–1443.

Sawcer, S., Franklin, R.J.M., Ban, M., 2014. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.*

Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C.C.A., Patsopoulos, N.A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., Hunt, S.E., Edkins, S., Gray, E., Booth, D.R., Potter, S.C., Goris, A., Band, G., Oturai, A.B., Strange, A., Saarela, J., Bellenguez, C., Fontaine, B., Gillman, M., Hemmer, B., Gwilliam, R., Zipp, F., Jayakumar, A., Martin, R., Leslie, S., Hawkins, S., Giannoulatou, E., D'Alfonso, S., Blackburn, H., Boneschi, F.M., Liddle, J., Harbo, H.F., Perez, M.L., Spurkland, A., Waller, M.J., Mycko, M.P., Ricketts, M., Comabella, M., Hammond, N., Kockum, I., McCann, O.T., Ban, M., Whittaker, P., Kempainen, A., Weston, P., Hawkins, C., Widaa, S., Zajicek, J., Dronov, S., Robertson, N., Bumpstead, S.J., Barcellos, L.F., Ravindrarajah, R., Abraham, R., Alfredsson, L., Ardlie, K., Aubin, C., Baker, A., Baker, K., Baranzini, S.E., Bergamaschi, L., Bergamaschi, R., Bernstein, A., Berthele, A., Boggild, M., Bradfield, J.P., Brassat, D., Broadley, S.A., Buck, D., Butzkueven, H., Capra, R., Carroll, W.M., Cavalla, P., Celius, E.G., Cepok, S., Chiavacci, R., Clerget-Darpoux, F., Clysters, K., Comi, G., Cossburn, M., Cournu-Rebeix, I., Cox, M.B., Cozen, W., Cree, B.A.C., Cross, A.H., Cusi, D., Daly, M.J., Davis, E., De Bakker, P.I.W., Debouverie, M., D'Hooghe, M.B., Dixon, K., Dobosi, R., Dubois, B., Ellinghaus, D., Elovaara, I., Esposito, F., Fontenille, C.,

Foote, S., Franke, A., Galimberti, D., Ghezzi, A., Glessner, J., Gomez, R., Gout, O., Graham, C., Grant, S.F.A., Guerini, F.R., Hakonarson, H., Hall, P., Hamsten, A., Hartung, H.P., Heard, R.N., Heath, S., Hobart, J., Hoshi, M., Infante-Duarte, C., Ingram, G., Ingram, W., Islam, T., Jagodic, M., Kabesch, M., Kermode, A.G., Kilpatrick, T.J., Kim, C., Klopp, N., Koivisto, K., Larsson, M., Lathrop, M., Lechner-Scott, J.S., Leone, M.A., Leppä, V., Liljedahl, U., Bomfim, I.L., Lincoln, R.R., Link, J., Liu, J., Lorentzen, A.R., Lupoli, S., MacCiardi, F., MacK, T., Marriott, M., Martinelli, V., Mason, D., McCauley, J.L., Mentch, F., Mero, I.L., Mihalova, T., Montalban, X., Mottershead, J., Myhr, K.M., Naldi, P., Ollier, W., Page, A., Palotie, A., Pelletier, J., Piccio, L., Pickersgill, T., Piehl, F., Pobywajlo, S., Quach, H.L., Ramsay, P.P., Reunanen, M., Reynolds, R., Rioux, J.D., Rodegher, M., Roesner, S., Rubio, J.P., Rückert, I.M., Salvetti, M., Salvi, E., Santaniello, A., Schaefer, C.A., Schreiber, S., Schulze, C., Scott, R.J., Sellebjerg, F., Selmaj, K.W., Sexton, D., Shen, L., Simms-Acuna, B., Skidmore, S., Sleiman, P.M.A., Smestad, C., Sørensen, P.S., Søndergaard, H.B., Stankovich, J., Strange, R.C., Sulonen, A.M., Sundqvist, E., Syvänen, A.C., Taddeo, F., Taylor, B., Blackwell, J.M., Tienari, P., Bramon, E., Tourbah, A., Brown, M.A., Tronczynska, E., Casas, J.P., Tubridy, N., Corvin, A., Vickery, J., Jankowski, J., Villoslada, P., Markus, H.S., Wang, K., Mathew, C.G., Wason, J., Palmer, C.N.A., Wichmann, E., Plomin, R., Willoughby, E., Rautanen, A., Winkelmann, J., Wittig, M., Trembath, R.C., Yaouanq, J., Viswanathan, A.C., Zhang, H., Wood, N.W., Zuvich, R., Deloukas, P., Langford, C., Duncanson, A., Oksenberg, J.R., Pericak-Vance, M.A., Haines, J.L., Olsson, T., Hillert, J., Ivinson, A.J., De Jager, P.L., Peltonen, L., Stewart, G.J., Hafler, D.A., Hauser, S.L., McVean, G., Donnelly, P., Compston, A., 2011. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*.

Scalfari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D.S., Ashton, R., Ebers, G.C., 2013. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*.

Schäffler, N., Schönberg, P., Stephan, J., Stellmann, J.P., Gold, S.M., Heesen, C., 2013. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 128, 114–121.

Schumacher, G.A., Beebe, G., Kibler, R.F., Kurland, L.T., Kurtzke, J.F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W.A., Tourtellotte, W.W., Willmon, T.L., 1965. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report By the Panel on the

- Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 122, 552–568.
- Shah, V. V., McNames, J., Mancini, M., Carlson-Kuhta, P., Spain, R.I., Nutt, J.G., El-Gohary, M., Curtze, C., Horak, F.B., 2020. Laboratory versus daily life gait characteristics in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease, and matched controls. *J. Neuroeng. Rehabil.* 17.
- Shammas, L., Zentek, T., von Haaren, B., Schlesinger, S., Hey, S., Rashid, A., 2014a. Home-based system for physical activity monitoring in patients with multiple sclerosis (Pilot study). *Biomed. Eng. Online* 13, 1–15.
- Shammas, L., Zentek, T., von Haaren, B., Schlesinger, S., Hey, S., Rashid, A., 2014b. Home-based system for physical activity monitoring in patients with multiple sclerosis (Pilot study). *Biomed. Eng. Online* 13, 10.
- Sharrack, B., Hughes, R.A.C., 1997. Reliability of distance estimation by doctors and patients: Cross sectional study. *Br. Med. J.* 315, 1652–1654.
- Shema-Shiratzky, S., Hillel, I., Mirelman, A., Regev, K., Hsieh, K.L., Karni, A., Devos, H., Sosnoff, J.J., Hausdorff, J.M., 2020. A wearable sensor identifies alterations in community ambulation in multiple sclerosis: contributors to real-world gait quality and physical activity. *J. Neurol.* 267, 1912–1921.
- Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van Der Mei, I., Taylor, B., 2011. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 1132–1141.
- Simpson, S., Wang, W., Otahal, P., Blizzard, L., Van Der Mei, I.A.F., Taylor, B. V., 2019. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90, 1193–1200.
- Smith, V.M., Varsanik, J.S., Walker, R.A., Russo, A.W., Patel, K.R., Gabel, W., Phillips, G.A., Kimmel, Z.M., Klawiter, E.C., 2018. Movement measurements at home for multiple sclerosis: walking speed measured by a novel ambient measurement system. *Mult. Scler. J. - Exp. Transl. Clin.* 4, 205521731775346.
- Spain, R.I., Mancini, M., Horak, F.B., Bourdette, D., 2014. Body-worn sensors capture variability, but not decline, of gait and balance measures in multiple sclerosis over

18 months. *Gait Posture* 39, 958–974.

Sparaco, M., Miele, G., Lavorgna, L., Abbadessa, G., Bonavita, S., 2022. Association between relapses, stress, and depression in people with multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic. *Neurol. Sci.*

Storm, F.A., Nair, K.P.S., Clarke, A.J., Van der Meulen, J.M., Mazzà, C., 2018. Free-living and laboratory gait characteristics in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 13.

Stuart, C.M., Varatharaj, A., Domjan, J., Philip, S., Galea, I., Sims, ;, 2020. Physical activity monitoring to assess disability progression in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J. - Exp. Transl. Clin.* 6, 1–12.

Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162–173.

Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mörk, S., Bö, L., 1998. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 338, 278–285.

Van Lummel, R.C., Walgaard, S., Pijnappels, M., Elders, P.J.M., Garcia-Aymerich, J., Van Dieën, J.H., Beek, P.J., 2015. Physical performance and physical activity in older adults: Associated but separate domains of physical function in old age. *PLoS One* 10.

Vercellino, M., Bosa, C., Alteno, A., Schillaci, V., Petracca, M., Marasciulo, S., Cavalla, P., 2022. Impact of COVID-19 lockdown on progressive multiple sclerosis patients. *Neurol. Sci.*

Vukusic, S., Confavreux, C., 2001. The natural history of multiple sclerosis. *Handb. Mult. Sclerosis*, Third Ed. 71, 433–447.

Warmerdam, E., Hausdorff, J.M., Atrsaei, A., Zhou, Y., Mirelman, A., Aminian, K., Espay, A.J., Hansen, C., Evers, L.J.W., Keller, A., Lamothe, C., Pilotto, A., Rochester, L., Schmidt, G., Bloem, B.R., Maetzler, W., 2020. Personal View Long-

- term unsupervised mobility assessment in movement disorders. *Lancet Neurol.* 19, 462–470.
- Wasko, N.J., Nichols, F., Clark, R.B., 2020. Multiple sclerosis, the microbiome, TLR2, and the hygiene hypothesis. *Autoimmun. Rev.*
- Weih, M., Roßnagel, F., Dikow, H., Wehrle, K., Braune, S., Bergmann, A., 2020. Data on multiple sclerosis in Germany and their representation in the ambulatory registry NeuroTransData (NTD) network. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 88, 379–385.
- Weinshenker, B.G., 1996. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 14, 291–308.
- Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P.A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C., 1989. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain* 112, 133–146.
- World Medical Association, 2013. Declaration of Helsinki World Medical Association Declaration of Helsinki. *Bull. World Health Organ.*
- Yildiz, M., 2012. The impact of slower walking speed on activities of daily living in patients with multiple sclerosis. *Int J Clin Pr.* 66, 1088–1094.

9 Anhang

1. Darstellung des durch die Studienteilnehmer*innen geführten Aktivitätentagebuches:

Datum: __/__/____	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5
Sensoren NICHT getragen																								
Aktivitäten																								
Liegen (Schlafen/Ausruhen)																								
Tägliche Hygiene (Zähneputzen („Z“), Duschen,...)																								
Essen																								
Ruhige Aktivitäten im Haus (Lesen, Fernsehen, ...)																								
Intensivere Aktivitäten im Haus (Hausarbeit, Handwerken, Kochen...)																								
Gartenarbeit																								
Ruhige Aktivitäten auswärts (Freunde treffen, ...) ohne längere Fußwege																								
Intensivere Aktivitäten auswärts (Einkaufen, Spazieren gehen, ...) Mit Fußwegen >200m/ körperlicher Anstrengung																								
Job auswärts (bitte angeben): o Bürotätigkeit o Körperliche Arbeit o Anderes: _____																								
Sport (bitte Sportart angeben): _____																								
Fahrrad fahren																								
Motor. Transportmittel benutzt (Auto, Bus, Zug)																								
Anderes (bitte angeben): _____ _____																								

2. Darstellung des intern erstellten Handbuchs zur Handhabung der Sensoren durch die Studienteilnehmer*innen



Erfassung der Alltagsaktivität
Handbuch

Vielen herzlichen Dank, dass Sie sich bereit erklärt haben, an unserem Forschungsprojekt teilzunehmen. Sie werden gebeten, die Sensoren in Ihrer häuslichen Umgebung eine Woche lang so gut wie möglich durchgängig zu tragen. In diesem Handbuch wird erläutert, wie Sie das „Movisens“-System zu Hause verwenden.

Inhalt:

- 1. Inhalt der Sensorentasche 2
- 2. Tägliche Tragezeit für die Tag- und Nachtsensoren 2
- 3. Befestigung der Sensoren am Körper 2
 - 3.1. Kniechelsensor 2
 - 3.2. Handgelenk Sensor 3
 - 3.3. Unterer Rücken Sensor 3

2. Tägliche Tragezeit

- Die Movisens Sensoren sind so konfiguriert, dass Sie sie sieben Tage lang tagsüber und nachts durchgängig tragen können. Zum Umziehen, Duschen, Schwimmen, o. Ä. können Sie die Sensoren selbstverständlich ablegen. Die Messung wird dabei nicht unterbrochen. Wir bitten Sie, in Ihrem Messprotokoll zu vermerken, wann Sie die Sensoren nicht getragen haben.

3. Befestigung der Sensoren am Körper

- Sie befestigen die Sensoren an drei Stellen am Körper: Am Handgelenk Ihrer dominanten Hand (also der Hand, mit der Sie geschickter sind, mehr Dinge machen), am unteren Rücken und am Fußgelenk auf derselben Seite, wo auch der Handgelenksensor ist. Wichtig ist hierbei, dass immer **derselbe** Sensor an jeweils **demselben** Körperort angebracht wird. Damit die Sensoren nicht vertauscht werden können, sind sie wie folgt gekennzeichnet:
H: Handgelenk; F: Fußgelenk; R: Rücken.
- Die Sensoren können über oder unter der Kleidung getragen werden.
- Im Folgenden wird gezeigt wie der jeweilige Sensor getragen werden muss. Achten Sie immer darauf, dass die **beschriftete Seite nach außen** zeigt (also nicht in Richtung Haut). In stehender Position mit herunterhängenden Armen muss der **rot-graue Punkt** neben dem Schriftzug „movisens“ an jedem Sensor **immer nach oben** (Richtung Decke/Himmel) zeigen (s. Abbildung)

3.1. Kniechelsensor



Die Sensoren werden zum Anlegen auf das Armband geklickt. Der Sensor wird über dem äußeren Kniechen platziert, der rote Punkt zeigt nach oben.



Links



Rechts

3.2. Handgelenksensor



Links, der rote Punkt zeigt nach oben.



Rechts, der rote Punkt zeigt nach oben.

3.3. Unterer Rückensensor



Der Rückensensor soll mittig zwischen den Beckenknochen (Spinae iliacae post. sup.) liegen. Der Gürtel kann auch durch die Schlingen der Hose geführt werden. Die Schrift zeigt nach außen, der rote Punkt nach oben.

4. Weitere Hinweise:

- Die Sensoren sind wasserfest und abwaschbar. Bitte tragen Sie die Sensoren trotzdem **NICHT** beim Duschen, Baden, Schwimmen.
- Sollten Sie Schmerzen, Druckstellen oder Reizirritationen bemerken, legen Sie bitte die Sensoren ab und kontaktieren Sie ggf. Ihren Ansprechpartner.
- Bitte lagern Sie die Sensoren nur bei einer Umgebungstemperatur von unter 45°, d. h. nicht auf Flächen mit direkter Sonneneinstrahlung oder im Auto und tragen Sie sie nicht in der Wärme.

10 Erklärung zur Selbstständigkeit

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass meine Dissertation, abgesehen von Ratschlägen meiner Betreuerin und meiner sonstigen akademischen Lehrer*innen, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich keine anderen als die in der Arbeit aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat, weder ganz noch in Teilen.

Thorsten Beyer

Kiel, 02.01.2024

11 Danksagung

Bei Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg bedanke ich mich für die Möglichkeit, in der Klinik für Neurologie am UKSH Campus Kiel promovieren zu dürfen.

Mein größter Dank gilt Frau Priv-Doz. Dr. med. Klarissa Stürner für ihr Vorbild als Ärztin und Wissenschaftlerin. Danke für die gemeinsame Entwicklung des Themas, den fachlichen Rat sowie die engagierte Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Walter Maetzler und der gesamten Arbeitsgruppe Neurogeriatrie für die Einführung in die Welt der Bewegungssensoren. Insbesondere danke ich Dr. Clint Hansen, Elke Warmerdam und Robbin Romijnders für ihre Unterstützung bei allen technischen Fragen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Neuroimmunologischen Ambulanz danke ich für die unkomplizierte Aufnahme ins Team und die Überlassung von Räumen und Material.

Bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern dieser Studie, die die Multiple Sklerose am allerbesten kennen, bedanke ich mich herzlich für das Interesse und die Zeit, die sie in diese Forschung investiert haben.

Meinem Studienfreund Dr. Huy Duc Le danke ich als Hinweisgeber auf die Promotionsstelle.

Meiner Partnerin Dr. Sarja Stendel danke ich für ihren Scharfsinn bei der Begleitung dieser Arbeit sowie den Humor und die Energie, mit der wir uns gegenseitig begleiten.

Zuletzt und von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Christiane und Rainer und meiner Schwester Sylvia, die das Fundament gelegt haben, auf das diese Arbeit und mein Studium gebaut sind. Danke für heitere Momente, Rat in schwierigen Fragen und die Gewissheit, dass wir füreinander da sind.

12 Veröffentlichungen

1. Warmerdam E, Schumacher M, Beyer T, Nerdal PT, Schebesta L, Stürner KH, Zeuner KE, Hansen C, Maetzler W.

Postural Sway in Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis Patients During Tasks With Different Complexity.

Front Neurol. 2022 Mar 29;13:857406. doi: 10.3389/fneur.2022.857406. PMID: 35422747; PMCID: PMC9001932.

2. Thorben Beyer, Clint Hansen, Elke Warmerdam, Robin Rijminders, Walter Maetzler and Klarissa H. Stürner

Quantifying MS Disability: From EDSS to Walking Bouts as possible new Biomarkers

Postervortrag, 30th Annual Meeting of the European Charcot Foundation, 17 - 19 November 2022, Baveno

3. Elke Warmerdam, Robbin Romijnders, Johanna Geritz, Morad Elshehabi, Corina Maetzler, Jan Carl Otto, Maren Reimer, Klarissa Stürner, Ralf Baron, Steffen Paschen, Thorben Beyer, Denise Dopcke, Tobias Eiken, Hendrik Ortmann, Falko Peters, Felix von der Recke, Moritz Riesen, Gothia Rohwedder, Anna Schaade, Maïke Schumacher, Anton Sondermann, Walter Maetzler und Clint Hansen.

Mobility Assessments with Simultaneous Full-Body Inertial Measurement Units and Optical Motion Capture in Healthy Adults and Neurological Patients for Future Validation Studies: Study Protocol.

Sensors 2021, 21, 5833. <https://doi.org/10.3390/s21175833>

13 Akademischer Lebenslauf