

Bibliographische Beschreibung:

Broscheid, Kim-Charline:

Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability bei Multiple Sklerose. - 2022. – 109 BL., 1 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat

Fatigue ist eines der häufigsten und stark einschränkenden Symptome bei Multiple Sklerose (MS). Generell wird zwischen Trait und State Fatigue unterschieden. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf State Fatigue, die zum einen definiert ist als akute und reversible Reduktion der kognitiven und/oder motorischen Leistungsfähigkeit (Performance Fatigability/PF). Zum anderen umfasst State Fatigue aber auch die Erschöpfungswahrnehmung (Perceived Fatigability). Vor allem zur Quantifizierung der motorische PF gibt es bisher keinen Goldstandard. Das führt dazu, dass Studienergebnisse nur schwer vergleichbar und gezielte Therapien nur bedingt möglich sind. Das Ziel dieser Dissertation ist es, eine thematische und methodische Grundlage zur Quantifizierung motorischer PF bei MS zu schaffen. Dafür wird zunächst die bestehende Fatigue Taxonomie erläutert und ein Überblick über die Messverfahren zur Quantifizierung Gang bezogener motorischer PF gegeben. Nachfolgend werden zwei eigene Studien vorgestellt, die sich mit methodischen Aspekten der Ganganalyse (Attraktor-Methode) und der präfrontalen Gehirnaktivität während des Gehens (Inter-Session-Reliabilität der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie) beschäftigen. Die Zusammenführung der theoretischen und methodischen Grundlagen mündet in einer aus zwei Teilen bestehenden Studie zur motorische PF und deren Interdependenz mit kognitiver PF, Perceived Fatigability sowie den neuronalen Korrelaten im präfrontalen Cortex. Es wird dabei herausgearbeitet, dass das Testverfahren zur Quantifizierung motorischer PF an den Grad der Behinderung bei Personen mit MS angepasst werden sollte. In zukünftigen Studien ist es dementsprechend sinnvoll, das Anforderungsprofil der eingesetzten Tests entweder in Bezug auf die Intensität/Dauer anzupassen oder durch zusätzliche kognitive Aufgaben zu erschweren.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose, Fatigue, Performance Fatigability, Ganganalyse, funktionelle Nahinfrarotspektroskopie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einführung	4
2 Theoretischer Hintergrund	4
2.1 Fatigue und Fatigability	5
2.2 Das Gehen und Ganganalyseverfahren	6
2.3 Gangautomatizität - Exekutive Funktionen	7
2.4 Quantifizierung motorischer Performance Fatigability	9
3 Problem- und Zielstellung sowie Forschungsfragen und Hypothesen	10
3.1 Veröffentlichung 1 (methodische Grundlagen)	11
3.2 Veröffentlichung 2 (methodische Grundlagen)	11
3.3 Veröffentlichung 3 (Quantifizierung motorischer Performance Fatigability)	12
3.4 Veröffentlichung 4 (Interaktion von State Fatigue Charakteristika und PFC-Aktivierung) ...	13
4 Methodik	15
4.1 Veröffentlichung 1	16
4.2 Veröffentlichung 2	16
4.3 Veröffentlichung 3 und 4	16
5 Studienergebnisse	17
5.1 Veröffentlichung 1	17
5.2 Veröffentlichung 2	18
5.3 Veröffentlichung 3	19
5.4 Veröffentlichung 4	19
6 Diskussion	20
6.1 Gangstabilität (Attraktor-Methode)	20
6.2 Referenzminute zur Bestimmung motorischer Performance Fatigability	20
6.3 6-min Gehetest und motorische Performance Fatigability	21

6.4	Interaktion motorische Performance Fatigability mit kognitiver Performance Fatigability, Perceived Fatigability und den neuronalen Korrelaten	22
7	Fazit und Ausblick	23
	Literaturverzeichnis	26
	Danksagung	32
	Eidesstattliche Erklärung	32
	Darstellung des Bildungsweges	34
	Liste der Veröffentlichungen in Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren	35
	Anhang A: Veröffentlichungen 1-7	36

Abkürzungsverzeichnis

6MGT	6-min Gehstest
D	Absolute Variabilität der Trajektorien um einen Grenzyklus Attraktor
δD	Unterschied in der Variabilität der Trajektorien von zwei Grenzyklus Attraktoren
δM	Unterschied zwischen zwei Grenzyklus Attraktoren
DWI	Distance Walked Index
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalographie
FKS	Fatigue Index Kliniken Schmieder
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
FSMC	Fatigue-Skala für Motorik und Kognition
HbO	Oxyhämoglobinkonzentration
HbR	Deoxyhämoglobinkonzentration
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
LoA	Limits of Agreement
MFC	Minimum Foot Clearance
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MS	Multiple Sklerose
MTC	Minimum Toe Clearance
PFC	Präfrontaler Cortex
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einführung

Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurodegenerativen inflammatorischen Autoimmunerkrankung junger Erwachsener (Erstdiagnose zwischen 20–40 Jahren) in Nordamerika und Europa (Oh, Vidal-Jordana & Montalban, 2018). Die Prävalenz in Deutschland liegt laut des MS-Atlas bei 303 Fällen pro 100.000 EinwohnerInnen (The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, 2020). Die Symptome sind sehr vielfältig und von der Lokalisation der Läsion im Zentralen Nervensystem (ZNS) abhängig. Allerdings leiden ca. 65–97 % der Personen mit MS unter Fatigue (subjektiv wahrgenommene chronische Erschöpfung) (Bakshi, 2003; Fisk et al., 1994; Kos et al., 2008) und über 40 % beschreiben diese als das am meisten einschränkende Symptom (Fisk et al., 1994; Ford, Trigwell & Johnson, 1998; Minden et al., 2006). Durch die verminderte motorische und kognitive Leistungsfähigkeit ist sowohl die soziale als auch berufliche Teilhabe beeinträchtigt (Motl & McAuley, 2009; Motl et al., 2011) und die Lebensqualität reduziert (Janardhan & Bakshi, 2002), sodass häufige eine Frühverrentung daraus resultiert. Um dieser multifaktoriellen Belastung durch Fatigue entgegenzuwirken, ist es wichtig dieses Symptom zu verstehen und therapeutische Maßnahmen zu entwickeln. Bisher sind allerdings sowohl die Taxonomie als auch die Methoden zur Quantifizierung von Fatigue sehr uneinheitlich, sodass die Entwicklung adäquater Therapien nur schwer möglich ist. Beide Themenkomplexe werden im Rahmen dieser Arbeit adressiert.

2 Theoretischer Hintergrund

Voraussetzung für diese Dissertation sind eine einheitliche Fatigue-Taxonomie, Kenntnisse der wichtigsten Gangparameter und Ganganalyseverfahren, ein Verständnis zu den exekutiven Funktionen¹ und Verfahren zur Quantifizierung verschiedener akuter Fatigue Maße. In diesem Zusammenhang wurden im Rahmen der Dissertation die nachfolgend genannten theoretischen Arbeiten publiziert, die u. a. als Grundlage für dieses Kapitel genutzt werden. Die Volltexte der Publikationen befinden sich im Anhang A.

- Behrens, M.*, Broscheid, K.-C.*, & Schega, L. (2021). Taxonomie und Determinanten motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurologie & Rehabilitation*, 27(01), 3-12. <https://doi.org/10.14624/NR2101001>.

¹ Die exekutiven Funktionen beziehen sich auf eine Vielzahl von höheren kognitiven Prozessen, die Informationen aus diversen kortikalen sensorischen Systemen in den vorderen und hinteren Hirnregionen nutzen und modifizieren, um Verhalten zu modulieren und zu produzieren (Yogev, Hausdorff und Giladi, 2008). Es gibt drei zentrale exekutive Funktionen: Inhibition, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität (Diamond, 2013).

- **Broscheid, K.-C.***, Behrens, M.*, Dettmers, C., Jöbges, M., & Schega, L. (2021). Quantifizierung Motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurologie Und Rehabilitation*, 27(1), 13-22. <https://doi.org/10.14624/NR2101002>.
- Dettmers, C., **Broscheid, K.-C.**, Peters, A., Hoogerbeets, O., Sailer, S., Wolff, W. et al. (2021). Motorische Fatigue und Fatigability bei MS. In I.-K. Penner (Hrsg.), *Fatigue bei Multipler Sklerose. Grundlagen – Klinik – Diagnostik – Therapie* (2. Aufl., S. 51-61). Bad Honnef: Hippocampus.

*geteilte Erstautorenschaft

2.1 Fatigue und Fatigability

Die Definition von Fatigue ist stark abhängig von der jeweiligen Fachrichtung (z. B. Psychologie, Sportwissenschaften, Neurologie, etc.) und wird in der Literatur sehr uneinheitlich verwendet. In Hinblick auf MS wird Fatigue häufig definiert als ein subjektiver Mangel an physischer oder psychischer Energie, der von der Person selbst oder einer Bezugsperson als Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens empfunden wird (Guidelines, Multiple Sclerosis Clinical Practice, 1998). Abgesehen von der subjektiven Wahrnehmung kann Fatigue aber auch die objektiv messbare Abnahme der motorischen und/oder kognitiven Leistungsfähigkeit umfassen. Im Zuge dieser Dissertation wurde ein Artikel publiziert, der die grundlegende Taxonomie der Fatigue-Symptomatik, basierend auf den Vorarbeiten von Enoka und Duchateau (2016) sowie Kluger, Krupp und Enoka (2013), diskutiert und erweitert (Behrens, Broscheid & Schega, 2021).

Es wird grundsätzlich zwischen Trait und State Fatigue differenziert. Trait Fatigue beschreibt einen Ermüdungs-/Erschöpfungszustand über einen längeren Zeitraum (z. B. Wochen oder Monate) und wird im MS-Kontext mittels spezifischer Fragebögen, wie z. B. die Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC) (Penner et al., 2009) oder die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Fisk et al., 1994), erfasst. State Fatigue hingegen beschreibt zum einen die akute und reversible Reduktion der kognitiven und/oder motorischen Leistungsfähigkeit infolge langanhaltender und/oder intensiver motorischer und/oder kognitiver Aktivitäten (Performance Fatigability). Zum anderen umfasst die aktivitätsinduzierte State Fatigue aber auch die Erschöpfungswahrnehmung (Perceived Fatigability), die während anhaltender motorischer und/oder kognitiver Aufgaben auftreten kann. Fatigability ist dementsprechend definiert als die Änderungsrate der betrachteten Maße (Enoka & Duchateau, 2016). Das Ausmaß der durch eine physische Aufgabe induzierten motorischen Performance Fatigability ist durch Veränderungen in der Aktivierung und der kontraktile Funktion der beteiligten Muskeln determiniert. Der kognitive Performance Fatigability werden u. a. Veränderungen in der Gehirnaktivität, Neurotransmittern und Metaboliten zugeschrieben. Die motorische und kognitive Perceived Fatigability hängen dabei vom psychophysiologischen Status einer Person ab. Performance

Fatigability und Perceived Fatigability sind interdependent und sollten deshalb vorzugsweise zusammen erhoben werden (Behrens et al., 2021; Enoka & Duchateau, 2016). Eine zusammenfassende Abbildung zur motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability sowie deren Determinanten wurde von Behrens et al. (2021) veröffentlicht (Anhang A).

Trait und State Fatigue bei MS sind im Kontrast dazu eigenständige Konstrukte, denen unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen und deshalb separat betrachtet werden sollten (Linnhoff et al., 2019; Loy et al., 2017). Trait Fatigue kann durch primär MS spezifische Prozesse (z. B. Inflammation, Demyelinisierung und axonale Degeneration) und sekundäre Mechanismen bedingt sein (z. B. Depression, Medikamente und Schlafstörung) (Braley & Chervin, 2010; Zijdewind, Prak & Wolkorte, 2016). Aktivitätsinduzierte State Fatigue hingegen kann als Schutzmechanismus betrachtet werden, der bei physischer Belastung die Homöostase des Körpers und der beteiligten Muskulatur erhalten soll (Noakes, 2012). Bei Personen mit MS hängt das Ausmaß der State Fatigue unter anderem auch vom MS-Phänotyp und dem Grad der Behinderung ab (Djadjakarta et al., 2020; Zijdewind et al., 2016).

Der Schwerpunkt dieser Dissertation liegt auf der motorischen Performance Fatigability und ihrer Quantifizierung beim Gehen bei MS. Dazu wurden im Rahmen dieser Arbeit ein narratives Review (Broscheid et al., 2021) und ein Buchkapitel (Dettmers et al., 2021) zu den aktuellen Messverfahren veröffentlicht, die die wichtigsten linearen und nicht-linearen Methoden der Ganganalyse aufgreifen und diskutieren. Das nachfolgende Kapitel liefert dafür einen zusammenfassenden Überblick.

2.2 Das Gehen und Ganganalyseverfahren

Grundsätzlich kann der zeitliche Verlauf des Gehens über Gangzyklen abgebildet werden. Ein Gangzyklus ist definiert als zweimaliges Aufsetzen derselben Ferse (Doppelschritt) und wird in eine Stand- (ca. 60 % eines Gangzyklus) und Schwungphase (ca. 40 % eines Gangzyklus) eingeteilt (Lord, Galna & Rochester, 2013). Zur quantitativen und qualitativen Beurteilung des Gangbildes werden sowohl spatiale (Schrittlänge, Schrittweite, minimaler Fuß- oder Zehen-Boden-Abstand [Minimum Foot Clearance/MFC; Minimum Toe Clearance MTC]), temporale (Schrittzeit, Kadenz, Schwungzeit, etc.) als auch kombinierte Parameter (Gehgeschwindigkeit) und deren Variabilität genutzt (Lord et al., 2013). Vor allem die Gehgeschwindigkeit ist ein in der Literatur häufig verwendeter und wichtiger Parameter zur Beurteilung von Gangveränderungen z. B. zur Einschätzung des Sturzrisikos (Middleton, Fritz & Lusardi, 2015; Thomas et al., 2017). Bei Personen mit MS, auch bei nur leicht betroffenen, zeigte ein systematisches Review mit Metaanalyse, dass die spatio-temporalen Gangparameter im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen verändert sind (Comber, Galvin & Coote, 2017). Ein bisher im MS Kontext wenig untersuchter spatialer Gangparameter ist der MFC bzw. MTC. Dieser ist als minimaler Abstand des Fußes oder Zehs zum Boden in der mittleren Schwungphase definiert (Winter, 1992). Umso

geringer dieser ist und/oder größer dessen Variabilität, desto wahrscheinlicher ist der Bodenkontakt und damit verbunden ein erhöhtes Risiko zu stolpern und zu stürzen (Killeen et al., 2017). Zur Quantifizierung der spatio-temporalen Gangparametern werden häufig photoelektrische Systeme, drucksensitive Gangteppiche, markerbasierte/markerlose Bewegungserfassungssysteme und Inertialsensorik verwendet (Muro-de-la-Herran, Garcia-Zapirain & Mendez-Zorrilla, 2014).

Die Ganganalyse mittels der beschriebenen spatio-temporalen Gangparameter ist etabliert, hat aber den Nachteil, dass individuelle Gangcharakteristika aus einzelnen Gangzyklen abgeleitet und die Dynamik der kontinuierlichen Bewegung sowie deren Fluktuation bei der Beurteilung des Ganges vernachlässigt werden. Nicht-lineare dynamische Ansätze zur Beschreibung der Gangstabilität, wie z. B. die Attraktor-Methode, beziehen diese Aspekte mit ein (Veröffentlichung 1).

Generell ist ein Attraktor ein stabiler Zustand im Phasenraum, zu dem ein dynamisches System sich asymptotisch annähert. Ein komplexes zyklisches System, wie das Gehen, kann dementsprechend basierend auf 3D-Akzelerations- und Gyroskopdaten über Grenzyklus Attraktoren, also eine Art stabile geschlossene Schleife, und den Trajektorien (Gangzyklen) abgebildet werden (Perc, 2005; Vieten, Sehle & Jensen, 2013). Die Gangstabilität wird hierbei über die relative Veränderung zweier Grenzyklus Attraktoren (δM) sowie der Veränderung der relativen (δD) sowie absoluten (D) Variabilität der Trajektorien determiniert. Je größer der Unterschied zwischen zwei Grenzyklus Attraktoren und der jeweiligen Variabilität der Trajektorien zweier Messzeitpunkte ist, desto geringer ist die Gangstabilität (Vieten et al., 2013). Dabei sollte beachtet werden, dass zyklische Systeme wie das Gehen bei Bewegungsbeginn eine instabilere Einschwingphase aufweisen (Transienteneffekt) (Vieten & Weich, 2020; Winter, Ishac & Gilchrist, 1993).

2.3 Gangautomatizität - Exekutive Funktionen

Das Gehen ist grundsätzlich ein hoch automatisierter Prozess. Nach Clark (2015) ist Gangautomatizität die Fähigkeit des Nervensystems, das Gehen mit minimalem Einsatz von aufmerksamkeitsfordernden exekutiven Kontrollressourcen erfolgreich zu koordinieren. Das Zusammenwirken von Automatizität und exekutiver Kontrolle (oder auch exekutiven Funktionen) ist für die Ausführung von Bewegungen unerlässlich. Die jeweiligen Beiträge beider Einflussgrößen können durch verschiedene Faktoren, wie z. B. (motorische) Lernfortschritte (Rochester et al., 2010) oder Schädigungen des ZNS (Clark, 2015) (z. B. bei MS), verschoben werden.

Die exekutiven Funktionen beziehen sich auf übergeordnete kognitive Prozesse, die Informationen aus diversen kortikalen sensorischen Systemen nutzen und modifizieren, um Verhalten zielorientiert auszuführen (Yogev, Hausdorff & Giladi, 2008). Zu den drei Hauptkomponenten der exekutiven

Funktionen zählen die Inhibition (inhibitorische, Selbst- und Interferenz-Kontrolle), das Arbeitsgedächtnis und die kognitive Flexibilität (Diamond, 2013). Eine Beeinträchtigung dieser Komponenten kann einen negativen Einfluss auf das Gehen haben, wie z. B. reduzierte Bewegungsmotivation, Defizite in der Entscheidungsfindung während des Gehens in komplexen Situationen oder verringerte Inhibition von Störreizen (Mirelman et al., 2018; Yogev et al., 2008).

Ein zweiter wichtiger Faktor ist die Aufmerksamkeitsfähigkeit. In der Literatur gibt es keine eindeutige Definition dafür, vielmehr wird diese umschrieben als Fähigkeit interne und externe Reize aufnehmen und verarbeiten zu können. Im Kontext Gehen ist die geteilte Aufmerksamkeit von besonderem Interesse, die als die Fähigkeit mehr als eine Aufgabe gleichzeitig ausführen zu können definiert ist (Lezak, 1995).

Um den Beitrag der exekutiven Kontroll- und Aufmerksamkeitsressourcen beim Gehen zu überprüfen, wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl an motorisch-kognitiven Dual-Task-Gangstudien (z. B. Gehen + arithmetische Aufgabe) bei gesunden Menschen unterschiedlichen Alters sowie Personen mit neurologischen Erkrankungen durchgeführt. Die Grundannahme ist, dass je automatisierter das Gehen ist, desto einfacher bzw. fehlerfreier sollte eine zusätzliche kognitive Aufgabe durchführbar sein (Yogev et al., 2008). Wenn, je nach Model, die zentrale Kapazität überstiegen wird oder eine Aufgabe nicht zeitgleich mit einer anderen durchgeführt werden kann (Flaschenhalstheorie), dann kommt es zu Interferenzen bei der Ausführung der motorischen oder kognitiven Aufgabe (Welford, 1952; Wickens, 2008). Es kann z. B. bei allen Altersgruppen beobachtet werden, dass beim Gehen mit einer zusätzlichen kognitiven Aufgabe die Gehgeschwindigkeit reduziert wird (Yogev et al., 2008). Bei Personen mit MS ist bekannt, dass bereits im frühen Verlauf der Erkrankung Defizite in den exekutiven Funktionen und der Aufmerksamkeitsleistung auftreten (Chiaravalloti & Deluca, 2008) und die Leistungsfähigkeit beim Dual-Task-Gehen reduziert ist (Hernandez et al., 2016). Von besonderem Interesse ist dabei die Aktivierung des präfrontalen Cortex (PFC), dem Teile der exekutiven Funktionen und die Aufmerksamkeit zugeordnet sind. Bishnoi, Holtzer und Hernandez (2021) haben in ihrem systematischen Review aufgezeigt, dass die PFC-Aktivierung bei Personen mit MS während des Dual-Task-Gehens im Vergleich zu Single-Task-Gehen bzw. gesunden Kontrollpersonen erhöht ist.

Die PFC-Aktivierung kann während der Bewegungen mit portablen Hirnaktivitätsmesssystemen, wie z. B. der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) oder der Elektroencephalografie (EEG), erfasst werden. Besonders die fNIRS ist in diesem Kontext ein sehr vielversprechendes Messsystem, da es im Vergleich zu anderen etablierten Systemen (z. B. EEG und funktionelle Magnetresonanztomographie) einfach anzuwenden und vergleichsweise robust gegenüber

Bewegungsartefakten ist sowie eine relativ hohe temporale Auflösung (normalerweise zwischen 1-10 Hz, aber bis 100 Hz möglich) aufweist (Quaresima & Ferrari, 2019).

2.4 Quantifizierung motorischer Performance Fatigability

Aktuell gibt es zwei systematische Reviews, die sich ausführlich mit der Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability bei Personen mit MS befasst haben (Severijns et al., 2017; van Geel et al., 2020). Für die Untersuchung der motorischen Performance Fatigability einzelner Muskeln oder Muskelgruppen wurden häufig isometrische oder konzentrische Kontraktionen genutzt, so dass das Ausmaß der Ermüdung über den Abfall der gemessenen Kraft oder des Drehmomentes charakterisiert werden konnte. Im Hinblick auf alltagsrelevante Ganzkörperbewegungen, wie das Gehen, gibt es jedoch nur sehr wenige Experimentalstudien und keinen Goldstandard. Die existierenden Studien fokussierten sich größtenteils auf die Veränderung der Gehgeschwindigkeit oder die davon abgeleiteten Fatigue-Indices als Maß für motorische Performance Fatigability bei Personen mit MS. Dabei war das am häufigsten verwendete Testprotokoll der 6-min Gehtest (6MGT). Escudero-Uribe et al. (2019) wiesen z. B. bei moderat bis schwer betroffenen Personen mit MS nach, dass die Gehgeschwindigkeit, die Kadenz und die Schrittlänge reduziert und ihre entsprechende Variabilität nach dem 6MGT erhöht waren. Auch Socie et al. (2014) zeigten, dass die Schrittlängen- und Schrittzeitvariabilität während des 6MGT bei Personen mit MS, die Hilfsmittel beim Gehen benötigten, zunahm. In Bezug auf den MTC konnten Nagano et al. (2014) zumindest bei älteren gesunden Personen nachweisen, dass dessen Variabilität bei längeren Gehstrecken kleiner wird, im Gegensatz zu anderen nicht in dem Maß sturzrisikorelevanten spatio-temporalen Gangparametern (z. B. der Schrittbreite). Die Gewährleistung eines funktionell adäquaten MTCs scheint dementsprechend bei zunehmender motorischer Performance Fatigability priorisiert zu werden. Da Personen mit MS häufig eine reduzierte Kraft der Hüftflexoren aufweisen (Keller et al., 2016) und die MTC-Verlaufskurve über die Zeit (Trajektorie) während des Laufbandgehens im Vergleich zu gesunden Personen erhöht ist (Filli et al., 2018), könnte es sein, dass der MTC und dessen Variabilität ein sensibler Parameter zur Quantifizierung motorischer Performance Fatigability ist. Derzeit gibt es jedoch keine Studien zu diesem Aspekt.

Neben den spatio-temporalen Gangparameter gibt es aber auch diverse Fatigability-Indices zur Quantifizierung motorischer Performance Fatigability. Die im MS Kontext am häufigsten genutzten Fatigability-Indices sind der Distance Walked Index (DWI) (Leone et al., 2016) und der Dezelerations-Index (Phan-Ba et al., 2012). Der DWI wird aus der Abnahme der Gehstrecke von der ersten zur letzten Minute beim 6MGT in Prozent berechnet. Bei einer Reduktion von mehr als 10 % (ursprünglich 15 % (Leone et al., 2016)) wird bei Personen mit MS von einer gangspezifischen motorischen Performance

Fatigability gesprochen (van Geel et al., 2019). Die letztgenannten Studien berücksichtigen nicht nur den Grad der MS bedingten Behinderungen (Expanded Disability Status Scale/EDSS), sondern auch den MS-Phänotyp.

Ein weiteres in diesem Kontext genutztes Maß ist der Dezelerations-Index. Hier wird die Gehgeschwindigkeit auf den letzten 100 m des 500-m-Gehtests ins Verhältnis zur Gehgeschwindigkeit beim 25-Fuß-Gehtest mit dynamischem Start gesetzt. Dieses Verhältnis zwischen der Endgeschwindigkeit während des 500-m-Gehtests und der schnellstmöglichen Gehgeschwindigkeit war nur bei Personen mit MS mit einem Gesamt-EDSS zwischen 4 bis 6, einem Pyramiden- oder Kleinhirnfunktionssystem EDSS-Subindex von 3 oder einer maximal berichteten Gehstrecke von ≤ 4.000 m signifikant niedriger. Piérard et al. (2015) definierten einen Dezelerations-Index Schwellenwert von 0,8 für Gang bezogene motorische Performance Fatigability. Darüber hinaus wiesen sie nach, dass Personen mit MS mit einem Dezelerations-Index $\leq 0,8$, je nach Grad der Behinderung, unterschiedliche Indikatoren für die Gang bezogene motorische Performance Fatigability aufwiesen. Personen mit MS mit einem EDSS ≤ 3 zeigten überwiegend Schwankungen in der Schrittweite auf, das als eingeschränktes dynamisches Gleichgewicht interpretiert werden kann, während bei Personen mit MS mit einem EDSS > 3 eine Verringerung der Gehgeschwindigkeit beim 500-Meter-Gehtest deutlich wurde.

Darüber hinaus gibt es den Fatigue Index Klinken Schmieder (FKS), der basierend auf der Attraktor-Methode zur Quantifizierung Gang bezogener motorischer Performance Fatigability bei Personen mit MS herangezogen werden kann. Hierfür gehen die Personen mit MS bis zu 60 min oder bis zur Erschöpfung (17 auf einer Borg-Skala) mit erhöhter Geschwindigkeit auf dem Laufband (Wohlfühlgeschwindigkeit + 10 %). Die erste und letzte Minute wird jeweils zur Berechnung von δM und δD bzw. D herangezogen. Der FKS ergibt sich aus der Multiplikation von δM und δD . Ein FKS von 4 wurde als Grenzwert für Gang bezogene motorische Performance Fatigability definiert (Sehle et al., 2014).

3 Problem- und Zielstellung sowie Forschungsfragen und Hypothesen

Die inhaltliche Ausrichtung der Dissertation ist zweigeteilt. Zum einen wurden messmethodische Grundlagen untersucht (Veröffentlichung 1 und 2) und zum anderen wurden diese Messmethoden zur Quantifizierung der Performance Fatigability und deren neuronale Korrelate genutzt (Veröffentlichung 3 und 4). Nachfolgend werden die Problem- und Zielstellungen sowie Forschungsfragen und Hypothesen der jeweiligen Veröffentlichungen kurz dargestellt. Eine Übersichtstabelle zu den Fragestellungen sowie den entsprechenden Publikationen befindet sich am Ende dieses Kapitels (Tab. 1).

3.1 Veröffentlichung 1 (methodische Grundlagen)

Broscheid, K.-C., Dettmers, C., & Vieten, M. (2018). Is the Limit-Cycle-Attractor an (almost) invariable characteristic in human walking? *Gait & Posture*, 63, 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.05.015>.

Bisher gibt es nur sehr wenige Studien, die akute sowie langfristige Auswirkungen von Bewegungsinterventionen auf die Gangstabilität, die mittels Attraktor-Methode berechnet wurde, untersucht haben. Byrnes et al. (2018) konnten z. B. bei Personen mit symptomatischer lumbaler Spinalkanalstenose und einer gesunden Kontrollgruppe keine Veränderungen des δM und δD (basierend auf der ersten und letzten Minute des 6MGT) nach einer operativen Behandlung und 10 Wochen bzw. 12 Monate postoperativ feststellen. Demnach waren der individuelle Grenzyklus Attraktor und die Variabilität der Trajektorien auch über diese lange Zeitspanne sehr stabil. Trotzdem können scheinbar akute anhaltende motorische Aufgaben (Gehen auf dem Laufband mit erhöhter Geschwindigkeit) die Gangstabilität deutlich verschlechtern bzw. motorische Performance Fatigability bei Personen mit MS provozieren (Sehle et al., 2014). Das Ziel dieser Veröffentlichung war es dementsprechend eine methodische Grundlage bezüglich der Attraktor-Methode entlang der nachfolgenden Fragestellungen zu schaffen:

- Kann eine Veränderung der Gangstabilität durch eine aktive oder passive (Beine werden durchbewegt) Bewegungsintervention an einem Sitzergometer bei Personen mit MS induziert und mittels Attraktor-Methode gemessen werden?
- Kann eine Veränderung der Gangstabilität durch eine stationäre Rehabilitation von 5 Wochen bei Personen mit MS evoziert und mittels Attraktor-Methode nachgewiesen werden?

Es wurde hypothetisch angenommen, dass beide Interventionen (akut und langfristig) die Grenzyklus Attraktoren und die jeweilige relative sowie absolute Variabilität der Trajektorien bei Personen mit MS verändern.

3.2 Veröffentlichung 2 (methodische Grundlagen)

Broscheid, K.-C., Hamacher, D., Lamprecht, J., Sailer, M., & Schega, L. (2020). Inter-Session Reliability of Functional Near-Infrared Spectroscopy at the Prefrontal Cortex While Walking in Multiple Sclerosis. *Brain Sciences*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/brainsci10090643>.

Die fNIRS wurde bisher vielversprechend in ersten Studien zur Untersuchung der Gehirnaktivität während des Single-Task und Dual-Task-Gehens eingesetzt. Allerdings wurden Grundlagenstudien zur

Überprüfung der Inter-Session-Reliabilität der fNIRS im Bereich des PFC während des Gehens bisher nur bei Schlaganfall-PatientInnen durchgeführt (Stuart et al., 2019). Dies ist aber vor allem für Interventionsstudien von zentraler Bedeutung, um einen systematischen Fehler bei der Beurteilung der Ergebnisse ausschließen und Anpassungseffekte detektieren zu können. Deshalb war es das Ziel der zweiten Experimentalstudie dieser Dissertation, die Inter-Session-Reliabilität der Oxy- und Deoxyhämoglobinkonzentrationen (HbO/HbR) im PFC während des Single-Task-Gehens bei Personen mit MS zu überprüfen. Dabei wurde der folgenden Fragestellung nachgegangen:

- Ist die Messung der PFC-Aktivität während des Single-Task-Gehens mit fNIRS bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS und einer gesunden Kontrollgruppe reliabel?

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die HbO und HbR im PFC während des Gehens auf normalem Untergrund an zwei aufeinander folgenden Tagen bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS relativ und absolut reliabel sind. Die relative Reliabilität wurde mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass Correlation Coefficient/ICC) überprüft, während die absolute Reliabilität über die mittlere Differenz zwischen beiden Tagen und den entsprechenden Limits of Agreement (LoA) (Bland und Altman) bestimmt wurde.

3.3 Veröffentlichung 3 (Quantifizierung motorischer Performance Fatigability)

Broscheid, K.-C., Behrens, M., Bilgin-Egner, P., Peters, A., Dettmers, C., Jöbges, M., & Schega, L. Instrumented assessment of motor performance fatigability during the 6-min walk test in mildly affected people with Multiple Sclerosis. *Front. Neurol. - Multiple Sclerosis and Neuroimmunology*. 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.802516>.

Es gibt bisher keinen Goldstandard, um motorische Performance Fatigability während des Gehens bei Personen mit MS zu quantifizieren. Die meisten Messverfahren basieren auf einzelnen spatio-temporalen Gangparametern, wie der Gehgeschwindigkeit, und nutzen zumeist den 6MGT als Testprotokoll (Broscheid et al., 2021; Severijns et al., 2017). Bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS scheint die Dauer und/oder Intensität des 6MGT allerdings nicht immer ausreichend, um eine Reduktion der Gehgeschwindigkeit und damit motorische Performance Fatigability zu bewirken (Burschka et al., 2012). Zudem wird häufig die erste Minute eines Gehetests als Referenzwert zur letzten Minute genutzt, um eine Veränderung des Gangbildes und damit motorische Performance Fatigability zu beschreiben (Leone et al., 2016; Sehle et al., 2014). Allerdings ist bekannt, dass sich dynamische zyklische Systeme, wie das Gehen, einschwingen müssen (Transienteneffekt) (Vieten & Weich, 2020; Winter et al., 1993). Deshalb war das erste Ziel dieser Veröffentlichung zu überprüfen, ob die erste Minute als Referenzwert für die Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability

herangezogen werden kann. Darüber hinaus wurden verschiedene Maße zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability (Veränderung der spatio-temporalen Gangparameter und deren Variabilität sowie der DWI) während des 6MGT bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS erfasst. Dabei wurde erstmalig der MTC und seine Variabilität quantifiziert und untersucht, ob sich diese Parameter zur Detektion der motorischen Performance Fatigability eignen. Dies führte zu den anschließenden Fragestellungen:

- Ist die erste Minute des 6MGT als Referenzwert zur Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability geeignet?
- Ist eine Gang bezogene motorische Leistungsminderung und damit motorische Performance Fatigability über den 6MGT bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS quantifizierbar?

Die Hypothese war, dass der Unterschied zwischen den Grenzyklus Attraktoren und der Variabilität der Trajektorien bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zwischen der ersten und zweiten Minute des 6MGTs größer ist als zwischen der zweiten und dritten Minute. Deshalb wurde erwartet, dass die erste Minute des 6MGTs weniger stabil ist, als die zweite und dritte Minute.

Des Weiteren wurde hypothetisch angenommen, dass motorische Performance Fatigability anhand einer Verschlechterung der spatio-temporalen Gangparameter (Abnahme Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge, Schrittzeit, etc.) und einer Zunahme deren Variabilität, sowie eine kompensatorische Zunahme des MTCs und eine Abnahme dessen Variabilität über den 6MGT bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS quantifiziert werden kann.

3.4 Veröffentlichung 4 (Interaktion von State Fatigue Charakteristika und PFC-Aktivierung)

Broscheid, K.-C., Behrens, M., Dettmers, C., Jöbges, M. & Schega, L. Effects of a 6-min treadmill walking test on dual-task gait performance and prefrontal haemodynamics in people with multiple sclerosis. *Front. Neurol. - Multiple Sclerosis and Neuroimmunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.822952>

Eine erste Studie von Claros-Salinas et al. (2013) konnte nachweisen, dass eine intensive physische Belastung auf dem Laufband eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit (Zunahme der Reaktionszeit bei einer Wachsamkeitsaufgabe) verursacht. Behrens et al. (2018) wiederum konnten zeigen, dass eine anhaltende kognitive Aufgabe einen negativen Effekt auf die Gehfähigkeit während des Dual-Task-Gehens bei älteren gesunden Personen hat. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es eine

Überschneidung von motorischen und kognitiven Funktionen gibt, die durch die psychophysiologischen Veränderungen im Zusammenhang mit der State Fatigue moduliert wird.

Zudem gibt es nur sehr wenige Studien, die die Interaktion von motorischer Performance Fatigability und Perceived Fatigability evaluiert haben. Ein Beispiel ist die Studie von Karpatkin et al. (2015), die Perceived Fatigability nach einem kontinuierlichen und einem intermittierenden 6MGT bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS erfassten. Sie fanden heraus, dass Personen mit MS während des kontinuierlichen 6MGT eine geringere Distanz zurücklegten und eine höhere Perceived Fatigability aufwiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Quantifizierung der Perceived Fatigability im Zusammenhang mit anhaltender motorischer Aktivität sensitiv für Übungsdauervariationen bei Personen mit MS ist. Des Weiteren berichten Andreopoulou et al. (2021) zumindest deskriptiv von einer Zunahme der Perceived Fatigability nach einer 20 min Laufbandintervention bei MS und einer gesunden Kontrollgruppe.

Darüber hinaus gibt es bisher keine Information darüber, ob eine erschöpfende physische Aktivität eine Umverteilung der Aufmerksamkeitsressourcen und/oder kompensatorische Prozesse während des Dual-Task-Gehens bei Personen mit MS sowie gesunden Kontrollpersonen auslöst. Die Ergebnisse von Vuillerme et al. (2002) weisen beispielsweise in diese Richtung und zeigten, dass die motorische Performance Fatigability der Wadenmuskulatur bei gesunden jungen Erwachsenen zu einer verminderten kognitiven Leistung (auditive Reaktionszeitaufgabe) führte, während sie eine motorische Aufgabe (Aufrechterhaltung der statischen Haltungskontrolle) ausführten.

All diese Aspekte zusammenfassend, ist die Studienlage zu den Interaktionen von motorischer Performance Fatigability mit kognitiver Performance Fatigability, der Perceived Fatigability sowie den präfrontalen neuronalen Korrelaten bei Personen mit MS sehr gering. Dies führte zu der folgenden Fragestellung und Hypothesen der vierten Veröffentlichung:

- Induziert der 6MGT mit erhöhter Gehgeschwindigkeit (Wohlfühlgeschwindigkeit + 15 %) auf dem Laufband eine quantifizierbare Verschlechterung des Gangbildes und der kognitiven Leistung sowie eine veränderte hämodynamische Antwort im PFC während des Dual-Task-Gehens (Gehen + arithmetische Aufgabe) auf dem Laufband bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS und einer gesunden Kontrollgruppe?

Hier war die hypothetische Annahme, dass der schnelle 6MGT auf dem Laufband eine Verschlechterung der motorischen (spatio-temporalen Gangparameter) und/oder kognitiven Leistung (Genauigkeit beim Rückwärtsrechnen in Dreierschritten) sowie eine Erhöhung der Perceived Fatigability (Erschöpfungswahrnehmung mittels Borg-Skala) bei Personen mit MS, nicht aber bei der

gesunden Kontrollgruppe hervorruft. Zudem wurde vermutet, dass die motorische Leistungsabnahme bei Personen mit MS mit einer Veränderung der PFC-Aktivierung (HbO/HbR) aufgrund einer eingeschränkten Aufmerksamkeitskapazität und/oder kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden ist.

Table 1. Übersichtsdarstellung der Forschungsfragen und den entsprechenden Veröffentlichungen

Forschungsfrage	Veröffentlichung (Anhang A)
<p><u>Forschungsfrage 1</u> Kann eine Veränderung der Gangstabilität durch eine aktive oder passive (Beine werden durchbewegt) Bewegungsintervention an einem Sitzergometer bei Personen mit MS induziert und mittels Attraktor-Methode gemessen werden?</p> <p><u>Forschungsfrage 2</u> Kann eine Veränderung der Gangstabilität durch eine stationäre Rehabilitation von 5 Wochen bei Personen mit MS evoziert und mittels Attraktor-Methode nachgewiesen werden?</p>	<p><u>Veröffentlichung 1</u> Is the Limit-Cycle-Attractor an (almost) invariable characteristic in human walking?</p>
<p><u>Forschungsfrage 3</u> Ist die Messung der PFC-Aktivität während des Single-Task-Gehens mit fNIRS bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS und einer gesunden Kontrollgruppe reliabel?</p>	<p><u>Veröffentlichung 2</u> Inter-Session Reliability of Functional Near-Infrared Spectroscopy at the Prefrontal Cortex While Walking in Multiple Sclerosis.</p>
<p><u>Forschungsfrage 4</u> Ist die erste Minute des 6MGT als Referenzwert zur Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability geeignet?</p> <p><u>Forschungsfrage 5</u> Ist eine Gang bezogene motorische Leistungsminderung und damit motorische Performance Fatigability über den 6MGT bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS quantifizierbar?</p>	<p><u>Veröffentlichung 3</u> Instrumented assessment of motor performance fatigability during the 6-min walk test in mildly affected people with Multiple Sclerosis.</p>
<p><u>Forschungsfrage 6</u> Induziert der 6MGT mit erhöhter Gehgeschwindigkeit (Wohlfühlgeschwindigkeit + 15 %) auf dem Laufband eine quantifizierbare Verschlechterung des Gangbildes und der kognitiven Leistung sowie eine veränderte hämodynamische Antwort im PFC während des Dual-Task-Gehens (Gehen + arithmetische Aufgabe) auf dem Laufband bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS und einer gesunden Kontrollgruppe?</p>	<p><u>Veröffentlichung 4</u> Effects of a 6-min treadmill walking test on dual-task gait performance and prefrontal haemodynamics in people with multiple sclerosis.</p>

4 Methodik

Die wichtigsten Aspekte des experimentellen Vorgehens werden nachfolgend kurz zusammengefasst. Abbildungen und weiterführende Informationen, die zusätzlich ein besseres Verständnis der experimentellen Testprotokolle vermitteln, befinden sich in den entsprechenden Veröffentlichungen im Anhang A.

4.1 Veröffentlichung 1

Die Veröffentlichung 1 basiert auf zwei experimentelle Studien. Die erste Studie zum akuten Effekt einer aktiven und passiven 15 min Sitzergometer-Session (MOTOmed, RECK-Technik GmbH & Co. KG, Deutschland) auf die Gangstabilität wurde randomisiert an zwei Tagen mit mindestens 48 h Abstand durchgeführt. Die Personen mit MS sollten vor und nach (aktiver Modus) sowie vor, direkt danach, nach 10 min und nach 20 min (passiver Modus) der Ergometerintervention mit Wohlfühlgeschwindigkeit auf dem Laufband für 1 min gehen.

In der zweiten Studie wurde die Veränderung der Gangstabilität bei Personen mit MS einmal pro Woche über fünf Wochen im Verlauf der stationären Rehabilitation überprüft. Das experimentelle Protokoll bestand aus einer 2 min Einlaufphase und zwei randomisierten Gangmessungen (1 min mit und 1 min ohne Festhalten an den Handläufen) auf dem Laufband.

In beiden Studien wurde die Ganganalyse mittels lateral an den Füßen befestigten Inertialsensoren (RehaWatch sensors, Hasomed GmbH, Deutschland; Abtastfrequenz 300 Hz) umgesetzt. Die Berechnung der Grenzyklus Attraktoren wurde wie beschrieben in Vieten et al. (2013) mit Hilfe der frei zugänglichen StatFree Software (version 8.4.0.0 by VietenDynamics, Germany) durchgeführt.

4.2 Veröffentlichung 2

Im Rahmen der Studie sind die Teilnehmenden morgens an zwei aufeinander folgenden behandlungsfreien Tagen (ca. 24 h Abstand) in ihrer selbst gewählten Gehgeschwindigkeit eine Strecke von 12 m auf ebenen Boden hin und her gegangen. Dabei wurden sie angewiesen, sich ausschließlich auf das Gehen zu konzentrieren. Aufgrund der Anforderungen des fNIRS-Systems wurde hierfür ein Block-Design gewählt. Die Messung begann dementsprechend im Stehen (Baseline) für 30 s und wechselte dann alle 30 s zwischen Stehen und Gehen. Die Gesamtdauer der Gehintervalle wurde entsprechend der Zeit des 6MGT gewählt. Insgesamt umfasste die Dauer des Testprotokolls damit 12:30 min.

4.3 Veröffentlichung 3 und 4

Die Veröffentlichungen 3 und 4 basieren auf zwei Teilaspekten einer experimentellen Studie. Insgesamt hatten die Teilnehmenden drei Termine: (I) Anamnese, Erfassung klinisch relevanter Parameter und 6MGT (Veröffentlichung 3), (II) Eingewöhnung sowie (III) die Hauptmessungen (Veröffentlichung 4). Alle Messungen wurden morgens im ausgeruhten Zustand durchgeführt, wobei mindestens 24 h zwischen den Sitzungen lagen.

Der initiale 6MGT wurde auf ebenem Untergrund auf einer kreisförmigen Strecke in einem wenig frequentierten Klinikflur durchgeführt. Die Teilnehmenden sollten 6 min lang so schnell wie möglich ohne Gehilfe mit Begleitung einer Physiotherapeutin gehen. Dafür wurden im Vorfeld zwei Inertialsensoren (MTw, Xsens Technologies B.V., Niederlande) dorsal auf den Füßen angebracht (Abtastfrequenz 120 Hz). Die spatio-temporalen Gangparameter wurden im Nachgang basierend auf den Algorithmen von Hamacher et al. (2014) in Matlab (The Mathworks, Version R2019b, USA) berechnet. Die Berechnung der Grenzyklus Attraktoren wurde, wie beschrieben in Vieten et al. (2013), mit Hilfe der freizugänglichen Attractor Software (Version 2.7 vom 15.02.2019 - FKS Version von VietenDynamics, Deutschland) erstellt.

In der Eingewöhnungssitzung wurde die Wohlfühlgehggeschwindigkeit auf dem Laufband bestimmt, das Testprotokoll im Detail erklärt, die Messgeräte (Inertialsensoren, 3-Kanal Elektrokardiogram (SOMNOtouchTM 170 NIBP, SOMNOmedics GmbH, Deutschland), fNIRS-System (NIRSport, NIRx Medical Technologies, 150 NY, USA)) angelegt und der erste Block des Messprotokolls (motorisch-kognitives Dual-Task Gehen) durchgeführt. In der Hauptmessung wurde dieser Block dann vor und nach einem schnellen 6MGT (Single-Task Gehen) auf demselben Laufband mit Wohlfühlgehggeschwindigkeit plus 15 % durchgeführt. Vor und nach dem schnellen 6MGT wurde zudem die Erschöpfung (Perceived Fatigability) über eine Borg-Skala erfasst.

5 Studienergebnisse

Die zentralen Ergebnisse der Veröffentlichungen werden im Weiteren kurz zusammengefasst. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse ist in der jeweiligen Publikation nachlesbar (Anhang A).

5.1 Veröffentlichung 1

Für die Akutintervention wurden 61 Personen mit MS (34 weiblich/27 männlich) und 21 gesunde Kontrollpersonen (6 weiblich/15 männlich) mit einem Durchschnittsalter von $51,2 \pm 9,2$ Jahren bzw. $32,2 \pm 12,6$ Jahren in die Studie eingeschlossen. Dabei zeigten 24 Personen mit MS den schubförmig remittierenden, 28 den primär und 11 den sekundär progredienten MS-Typ. Der durchschnittliche EDSS lag bei 4.6 ± 1.0 .

Insgesamt wurde gezeigt, dass sich δM (Unterschied zwischen zwei Grenzyklus Attraktoren) und δD (relativer Unterschied in der Variabilität zweier Grenzyklus Attraktoren) durch die Akutinterventionen nicht signifikant verändern. Nur die absolute Gangstabilität war direkt nach der passiven Ergometerintervention sowie nach 10 min Erholung signifikant reduziert.

Für die langfristige rehabilitative Intervention wurden 31 Personen mit MS (23 weiblich/9 männlich) mit einem durchschnittlichen EDSS von 3.1 ± 1.3 eingeschlossen. Zweiundzwanzig Personen mit MS wiesen den schubförmig remittierenden MS-Typ auf, drei den primär und fünf den sekundär progredienten MS-Typ.

Auch hier blieben δM und δD über die fünf Wochen stabil. Nur die absolute Variabilität während des Gehens mit Festhalten wies eine signifikante Reduktion von Woche 1 zu Woche 5 auf.

5.2 Veröffentlichung 2

Die Daten von 16 Personen mit MS (14 weiblich/2 männlich; schubförmig remittierender MS-Typ) und 19 gesunde Personen (15 weiblich/4 männlich) mit einem Durchschnittsalter von $41,0 \pm 12,0$ Jahren bzw. $42,1 \pm 9,8$ Jahren konnten ausgewertet werden. Vier Personen mit MS mussten wegen eines akuten Schubs während des Studienzeitraums und aufgrund von Atemproblemen (allergische Rhinitis) während der Messung ausgeschlossen werden. Zwei Personen konnten wegen des Abbruchs der Messung nicht in die Auswertung eingeschlossen werden.

Insgesamt war die relative Inter-Session Reliabilität von HbO (Mittelwert/Steigungskoeffizient und Integral) bei Personen mit MS sehr gering. Bei der gesunden Kontrollgruppe hingegen konnte für HbO eine mittelmäßige bis hervorragende Reliabilität nachgewiesen werden. Für die meisten Subareale des PFCs zeigten die ICCs der HbR bei beiden Kohorten eine bessere Reliabilität. Dabei wiesen die gemittelte HbR und das Integral der HbR eine höhere Reliabilität auf als der entsprechende Steigungskoeffizient.

Die absolute Inter-Session-Reliabilität ist aufgrund eines Mangels an Vergleichsstudien nur schwer zu beurteilen. Die mittlere Differenz bzw. der Bias lag gemittelt über alle Subareale des PFC (nachträglich berechnet auf Grundlage der Veröffentlichung 4) für HbO bei $0.03 \mu\text{mol/l}$ für Personen mit MS (Kontrollgruppe: $0.02 \mu\text{mol/l}$) und für HbR bei $0.02 \mu\text{mol/l}$ (Kontrollgruppe: $0.01 \mu\text{mol/l}$). Der LoA-Bereich über alle Subareale lag für HbO bei $1.013 \mu\text{mol/l}$ für Personen mit MS (Kontrollgruppe: $0.833 \mu\text{mol/l}$) und für HbR bei $0.278 \mu\text{mol/l}$ (Kontrollgruppe: $0.228 \mu\text{mol/l}$). Einzelne Subareale des PFCs, wie z. B. der linke dorsolaterale präfrontale Cortex (Brodmann Areal 46), der besonders heterogen in der gemittelten HbO war, wies einen deutlich größeren Bias ($0.10 \mu\text{mol/l}$) und LoA-Bereich ($1.106 \mu\text{mol/l}$) für Personen mit MS und auch für die gesunde Kontrollgruppe (Bias: $0.05 \mu\text{mol/l}$; LoA: $0.926 \mu\text{mol/l}$) auf.

5.3 Veröffentlichung 3

Insgesamt wurden für diese Querschnittsstudie Daten von 19 Personen mit MS (12 Frauen/7 Männer; $47,8 \pm 9,0$ Jahre) analysiert. Die eingeschlossenen Personen mit MS waren leicht betroffen (EDSS von $2,7 \pm 1,0$). Fünfzehn Personen mit MS wiesen den schubförmig remittierenden, zwei den primär und zwei den sekundär progredienten MS-Typ auf. Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 24 Teilnehmenden (15 Frauen/9 Männer; $48,8 \pm 7,6$ Jahre). Ein Teilnehmer wurde wegen fehlender Daten von der Analyse ausgeschlossen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass (I) die Gangparameter der Personen mit MS und der gesunden Kontrollgruppe in der zweiten Minute des 6MGT stabiler waren als in der ersten Minute (angezeigt durch δM und δD bzw. die Variabilität der spatio-temporalen Gangparameter). Darüber hinaus konnte (II) keine signifikante gangspezifische motorische Performance Fatigability auf Grundlage der spatio-temporalen Gangparameter, einschließlich des MTCs und seiner Variabilität, während des 6MGT bei leicht betroffenen Personen mit MS festgestellt werden.

5.4 Veröffentlichung 4

Zwanzig Personen mit MS (13 Frauen/7 Männer; $48,3 \pm 9,0$ Jahre) und 24 gesunde Kontrollpersonen (17 Frauen/7 Männer; $48,6 \pm 7,9$ Jahre) wurden in die Datenanalyse eingeschlossen. Die Personen mit MS waren leicht bis mittelschwer betroffen (EDSS von $2,7 \pm 1,0$). Sechzehn Personen mit MS wurden dem schubförmig remittierenden MS-Typ zugeordnet, zwei dem sekundären und zwei dem primär progredienten MS-Typ. Insgesamt unterscheidet sich die Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmenden beider Kohorten für den jeweiligen Studienteil zu den Veröffentlichung 3 und 4 aufgrund von vielfältigen Termin- oder Sensorproblemen und daraus resultierenden fehlenden Datensätzen.

Während des kognitiven Dual-Task-Gehens konnte (I) eine leichte Veränderung der spatio-temporalen Gangparameter in Richtung eines verringerten MTCs und einer verringerten Schrittlängenvariabilität sowie einer erhöhten Schrittzeit bei Personen mit MS nach dem schnellen 6MGT beobachtet werden. Die gesunden Kontrollpersonen zeigten eine leichte Veränderung hin zu kürzeren und schnelleren Schritten mit geringerer Variabilität sowie einem kleineren MTC. Zudem nahm (II) die kognitive Leistung während des Dual-Task-Gehens bei Personen mit MS ab (erhöhte Fehlerrate) und (III) die Hämodynamik im PFC veränderte sich in beiden Gruppen nicht. Darüber hinaus war bei der gesunden Kontrollgruppe nach dem schnellen 6MWT (IV) die Herzfrequenz höher und die Herzfrequenzvariabilität niedriger. Während des schnellen 6MWT waren (V) die Schrittlängen- und Schrittzeitvariabilität in der zweiten Minute am niedrigsten und in der fünften Minute am höchsten bei den Personen mit MS. Bei der gesunden Kontrollgruppe waren beide Parameter in der ersten Minute

signifikant höher als in der zweiten. Darüber hinaus (VI) berichteten beide Gruppen über einen leichten, aber signifikanten Anstieg der Perceived Fatigability.

6 Diskussion

Ausgehend von dem initial formulierten Ziel der Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability bei Personen mit MS, wurde in dieser Arbeit sowohl eine definitorische (Fatigue Taxonomie, siehe Kapitel 2) als auch eine messmethodische Grundlage (Stabilität der Grenzyklus Attraktoren und der Inter-Session-Reliabilität der fNIRS, siehe Kapitel 3.1 und 3.2) geschaffen. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde dann eine finale Experimentalstudie durchgeführt, die die Interdependenz der verschiedenen Konstrukte der State Fatigue (motorisch und kognitive Performance Fatigability, Perceived Fatigability und neuronale Korrelate) nach anhaltenden motorischen Aufgaben untersuchte (siehe Kapitel 3.3 und 3.4). Nachfolgend werden die Ergebnisse der einzelnen Veröffentlichungen unter Zugrundelegung des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses in einen Zusammenhang gebracht.

6.1 Gangstabilität (Attraktor-Methode)

Die Ergebnisse der ersten Veröffentlichung verdeutlichen, wie stabil die Grenzyklus Attraktoren und die Variabilität der Trajektorien bei Personen mit MS bei sowohl akuten als auch langfristigen Bewegungsinterventionen sind. Beide Teilstudien (Veröffentlichung 1) haben gezeigt, dass die individuellen Grenzyklus Attraktoren und die relative Variabilität der Trajektorien als sehr zuverlässiges Maß für die Beurteilung der Gangstabilität herangezogen werden können. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den Resultaten von Byrnes et al. (2018), die vergleichbare Befunde bei Personen mit symptomatischer lumbaler Spinalkanalstenose und einer gesunden Kontrollgruppe zeigen konnten. Byrnes et al. (2018) wiesen nach, dass sich δM und δD (basierend auf dem Unterschied zwischen 1. und letzter Minute des 6MGTs) über die Zeit nicht signifikant veränderten (vor operativer Versorgung versus 10 Wochen und 12 Monate post operativ). Grenzyklus Attraktoren scheinen dementsprechend sehr stabile Konstrukte zu sein und eignen sich zur Determinierung von Gangstabilität. Nur unter lang anhaltenden akuten Belastungen treten Veränderung im Sinne von motorischer Performance Fatigability auf (Sehle et al., 2014).

6.2 Referenzminute zur Bestimmung motorischer Performance Fatigability

Unter Zugrundelegung der Studie zur Grenzyklus Attraktor-Stabilität (Veröffentlichung 1) wurde untersucht, wie stabil die erste Minute des 6MGT zur Einschätzung der motorischen Performance Fatigability bei MS ist. Viele Verfahren zur Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability bei Personen mit MS gehen auf den Vergleich von Gangparametern zurück, die über die erste und letzte Minute eines bestimmten Gehstest (6MGT, 12-min Gehstest, FKS, etc.) kalkuliert werden. Die

Ergebnisse der zweiten Veröffentlichung haben gezeigt, dass δM und δD zwischen der ersten und zweiten Minute des 6MGTs größer als zwischen der zweiten und dritten Minute waren. Die erste Minute ist damit, wie hypothetisch angenommen, weniger stabil. Außerdem war die Variabilität der spatio-temporalen Gangparameter in der ersten Minute im Vergleich zu den restlichen Minuten des 6MGTs deutlich erhöht. Diese erhöhte Variabilität wurde auch in der ersten Minute während des schnellen 6MGTs auf dem Laufband für beide Gruppen (Personen mit MS und gesunde Kontrollgruppe) nachgewiesen (Veröffentlichung 4). Das könnte darin begründet sein, dass bei Initiierung der Bewegung Einschwingprozesse eine große Rolle spielen (Vietsen & Weich, 2020; Winter et al., 1993). Ein bestätigendes Indiz dafür könnten z. B. die Ergebnisse der Studie von Aldughmi et al. (2017) sein, die evaluiert haben, dass die Gehgeschwindigkeit in der ersten Minute des 6MGTs deutlich und in den folgenden 5 min nur sehr diskret abnahm. Darüber hinaus haben Burschka et al. (2012) gezeigt, dass die Veränderung der Gehgeschwindigkeit einen U-förmigen Verlauf bei leicht betroffenen Personen mit MS und gesunden Kontrollpersonen aufweist und nur bei mäßig betroffenen Personen mit MS eine signifikante Abnahme im Verlauf des 6MGTs zu beobachten war. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Dissertation und der genannten Studien sind Messverfahren zur Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability, die sich auf die erste Minute als Referenz stützen, kritisch zu betrachten. Um diesem Problem entgegenzuwirken scheint der Dezelerations-Index ein vielversprechender Ansatz zu sein, bei dem der 25-Fuß Gehstest mit dynamischem Start durchgeführt wird und somit mögliche Einschwingeffekte reduziert werden könnten (Phan-Ba et al., 2012).

6.3 6-min Gehstest und motorische Performance Fatigability

Während des 6MGT (Single-Task) auf ebenem Boden (Veröffentlichung 3) sowie vor und nach (Dual-Task) und während (Single-Task) des schnellen 6MGT auf dem Laufband (Veröffentlichung 4) konnten anders als angenommen kaum Veränderungen der spatio-temporalen Gangparameter bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS beobachtet werden. Diese Ergebnisse werden auch von anderen Studien gestützt (Burschka et al., 2012; Escudero-Urbe et al., 2019). Weiterhin wiesen die dargelegten Veränderungen im Gangbild eher auf einen Einlaufeffekt oder einen Gewöhnungseffekt an das Laufbandgehen hin. Meyer et al. (2019) z. B. untersuchten die Veränderung von spatio-temporalen Gangparametern über einen Zeitraum von 10 min beim Dual-Task-Gehen auf einem Laufband. Sie fanden heraus, dass die Variabilität der Zehenhöhe über dem Boden und der Schrittlänge abnahmen, während die Schrittzeit in den ersten 5 min zunahm. Danach blieben diese Gangparameter stabil. Die gleichen Veränderungen der spatio-temporalen Gangparameter konnte ebenfalls im Rahmen der Untersuchung beim Dual-Task-Gehen gemessen werden (Veröffentlichung 4) und spiegeln damit eher eine Laufbandgewöhnung als motorische Performance Fatigability wider. Dennoch ist diese Schlussfolgerung auch kritisch zu betrachten, da dieser vermeintliche

Gewöhnungseffekt während des schnellen 6MGTs nicht bei beiden Gruppen beobachtet werden konnte.

Des Weiteren zeigte der erstmalig in diesem Kontext untersuchte MTC und dessen Variabilität während des 6MGT auf ebenem Boden vielversprechende Tendenzen ohne jedoch signifikante Veränderungen aufzuweisen. Demnach zeigte ein Teil der Personen mit MS einen Trend zur Abnahme der MTC Variabilität von der 5. zur 6. min. Während des schnellen 6MGTs auf dem Laufband konnte bei den Personen mit MS auch eine leichte nicht signifikante Zunahme des MTCs, vor allem ab der 4. min, aber keine Veränderung der MTC-Variabilität festgestellt werden. Dies könnte, wie durch Nagano et al. (2014) beschrieben, eine zentrale Priorisierung bedeuten, um das durch motorische Performance Fatigability erhöhte Sturzrisiko zu reduzieren. Allerdings ist dies nur ein Trend und sollte deshalb in weiterführenden Studien mit längeren und/oder intensiveren Gehprotokollen untersucht werden.

Zudem ist fraglich, ob die häufig verwendete Gehgeschwindigkeit alleine als Indikator für motorische Performance Fatigability ausreicht. In unserer Studie (Veröffentlichung 3) konnte keine signifikante Veränderung bzw. Abnahme über den 6MGT festgestellt werden. Auch Shema-Shiratzky et al. (2019) beispielsweise konnte bei 58 Personen mit MS verschiedener Behinderungsgrade (EDSS) keine Veränderung der Gehgeschwindigkeit über den 6MGT feststellen, aber Veränderungen z. B. der Kadenz, Schrittzeitvariabilität und Schrittregelmäßigkeit. Die Gang bezogene motorische Performance Fatigability sollte dementsprechend umfassender beurteilt werden und nicht an einzelnen Parametern fest gemacht werden.

6.4 Interaktion motorische Performance Fatigability mit kognitiver Performance Fatigability, Perceived Fatigability und den neuronalen Korrelaten

Die Ergebnisse zeigten anders als in den Hypothesen angenommen keine deutliche Abnahme der motorischen Leistungsfähigkeit durch den schnellen 6MGT auf dem Laufband (Veröffentlichung 4). Allerdings konnte eine signifikante Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit (höhere Fehlerrate bei der Subtraktionsaufgabe) gemessen werden. Ein ähnliches Ergebnis lässt sich auch in der Studie von Claros-Salinas et al. (2013) finden. Generell könnte dies auf die mit MS assoziierten kognitiven Einschränkungen (besonders in den exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeitsleistung) zurückzuführen sein (Rogers & Panegyres, 2007). Die kognitive Performance Fatigability ohne einhergehende motorische Performance Fatigability, könnte aber auch bedeuten, dass die Personen mit MS der motorischen Aufgabe des Gehens eine höhere Priorität beimessen als der kognitiven Aufgabe. Diese „posture first“ Hypothese wurde von Holtzer et al. (2016) während des motorisch-

kognitiven Dual-Task-Gehens bei gesunden älteren Personen bereits beschrieben. Es wird aber auch berichtet, dass diese Priorisierung mit einer erhöhten PFC-Aktivierung einherging. Im Rahmen unserer Untersuchung konnten wir allerdings keine signifikanten Veränderungen in der PFC-Aktivierung feststellen.

Diese Ergebnisse könnten durch mehrere Faktoren bedingt sein. Holtzer et al. (2016) haben das Single- und Dual-Task-Gehen, anders als in der vorliegenden Studie, auf ebenem Untergrund mit selbstgewählter Gehgeschwindigkeit durchgeführt. Es gibt einige Studien, die nachgewiesen haben, dass der PFC vor allem bei Ganginitiation und Geschwindigkeitsänderungen involviert wird. Auf dem Laufband wird jedoch die Gehgeschwindigkeit vorgegeben und laut Thumm et al. (2018) ist die PFC-Aktivierung während des Single-Task-Gehens auf dem Laufband geringer als auf ebenem Boden bei Personen mit Parkinson. Dieses Ergebnis ist konträr zu den Befunden von Herold et al. (2019), die eine erhöhte PFC-Aktivierung während des Gehens auf dem Laufband im Vergleich zum Gehen auf ebenem Boden bei gesunden jungen Erwachsenen berichteten. Allerdings sind diese Ergebnisse nur begrenzt vergleichbar, da die Zielgruppen sowie das Testsetting sehr unterschiedlich waren.

Darüber hinaus ist ein Einfluss des Druckschmerzes, durch die am Kopf aufliegenden Optoden des fNIRS Systems, auf die PFC-Aktivierung nicht auszuschließen. Zudem ist bekannt, dass Schmerzen die Aktivierung des PFCs verändern können (Moriarty, McGuire & Finn, 2011), wobei insbesondere der dorsolaterale PFC für die Schmerzprozessierung verantwortlich ist (Bunk et al., 2019).

Außerdem könnte die im Rahmen der Dissertation nachgewiesene geringe Inter-Session-Reliabilität der fNIRS während des Gehens bei Personen mit MS (Veröffentlichung 2) dazu beigetragen haben, dass keine Veränderung in der PFC-Aktivierung (Veröffentlichung 4) nachgewiesen werden konnte. Allerdings muss weiterhin bedacht werden, dass in der Studie zur zweiten Veröffentlichung die fNIRS-Kappe nach der Messung ab- und am nächsten Tag wieder aufgesetzt wurde und dass Personen mit MS zum Teil starke Schwankungen in der Tagesperformance aufweisen (Powell et al., 2017). Beides war in der Studie zur Veröffentlichung 4 nicht gegeben.

7 Fazit und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine theoretische Grundlage zur Fatigue Taxonomie und deren Determinanten geschaffen, die verwendeten Methoden überprüft (Attraktor-Methode und Inter-Session-Reliabilität der fNIRS) und in experimentellen Studien zur Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability angewendet. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der individuelle Grenzyklus Attraktor sehr stabil gegenüber kurzzeitigen akuten aber auch langfristigen Interventionen ist (Veröffentlichung 1) und die Inter-Session-Reliabilität bei leicht betroffenen Personen mit MS gering

ausfällt (Veröffentlichung 2). Zudem konnte keine signifikante Veränderung in der motorischen Leistungsfähigkeit (Veröffentlichung 3 und 4) und den neuronalen Korrelaten im PFC (Veröffentlichung 4) gezeigt werden. Nur die kognitive Performance Fatigability sowie Perceived Fatigability konnten nachgewiesen werden (Veröffentlichung 4).

Diese Ergebnisse könnten in dem relativ niedrigen Behinderungsgrad der eingeschlossenen Personen mit MS begründet sein. Dies wird auch durch den DWI (Abnahme Gehstrecke 6MGT von der 2. zur 6. min höher als 10 %) gestützt, da auf dieser Basis nur eine der eingeschlossenen Personen mit MS motorische Performance Fatigability aufwies (Veröffentlichung 3 und 4). In weiterführenden Studien sollte dementsprechend die Intensität und/oder Dauer der Testprotokolle gesteigert werden, um motorische Performance Fatigability bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS zu provozieren. Dies könnte zum einen über einen längeren Gehstest wie den 12-min Gehstest (Burschka et al., 2012) erreicht werden, aber auch durch die Nutzung eines Laufbands mit Steigung oder eines inkrementellen Shuttle-Gehstests (Almodhy et al., 2014).

Da bekannt ist, dass es eine Interaktion zwischen kognitiver und motorischer Leistungsfähigkeit gibt (Behrens et al., 2018; Claros-Salinas et al., 2013), wäre es auch möglich die kognitive Zusatzaufgabe schwerer zu machen und dadurch motorische und/oder kognitive Performance Fatigability zu forcieren. In der letzten Studie wurde z. B. während des 6MGTs auf ebenem Boden (Veröffentlichung 3) keine kognitive Zusatzaufgabe durchgeführt und auf dem Laufband nur in Dreierschritten rückwärts gerechnet (Veröffentlichung 4). Durch das motorisch anspruchsvollere und zum Teil für die Teilnehmenden unbekanntere Laufbandgehen, wurde hier die kognitiv relativ einfache arithmetische Aufgabe (Dreierschritte) genutzt. Einige Studien verwendeten allerdings Siebenerschnitte beim motorisch-kognitiven Dual-Task Gehen bei Personen mit MS (Gunn et al., 2013; Leone, Patti & Feys, 2015). Insgesamt sollte die Interdependenz von Motorik und Kognition im Hinblick auf Performance Fatigability bei Personen mit MS in zukünftigen Studien gezielt untersucht werden, da es relativ wenige Studien dazu gibt.

Bezüglich der Interaktion von motorischer Performance Fatigability mit Perceived Fatigability bei Personen mit MS fokussieren die meisten Studien entweder die Korrelationen zwischen Trait Fatigue und motorischer Performance Fatigability (Loy et al., 2017) oder sind ungenau in ihrer Formulierung (Anstrengung und nicht Erschöpfung), wenn sie nach der Perceived Fatigability vor und nach einer motorischen Aufgabe fragen (Veränderung der subjektiven Wahrnehmung von Fatigue/Erschöpfung durch die motorische Aktivität) (Drebinger et al., 2020). Ein Beispiel ist die Studie von Karpatkin et al. (2015), in der die Erschöpfung/Perceived Fatigability nach einem kontinuierlichen und einem intermittierenden 6MGT bei leicht bis moderat betroffenen Personen mit MS erfasst wurde. Sie fanden

heraus, dass Personen mit MS während des kontinuierlichen 6MGTs eine geringere Distanz zurücklegten und eine höhere Perceived Fatigability aufwiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Quantifizierung der Perceived Fatigability im Zusammenhang mit anhaltender motorischer Aktivität sensitiv gegenüber Variationen in der Übungsdauer bei Personen mit MS ist. Im Kontrast dazu konnten Andreopoulou et al. (2021) während eines 20-minütigen Laufbandgehens keinen Unterschied zwischen einer gesunden Kontrollgruppe und Personen mit MS in der Perceived Fatigability feststellen. Besonders relevant scheint in diesem Kontext zudem die wahrgenommene Anstrengung zu sein, da diese bei Personen mit MS bei submaximalen motorischen Aufgaben (z. B. das Gehen) erhöht ist (Thickbroom et al., 2006). Das Anstrengungsempfinden während der motorischen Aufgabe kann zur Veränderung des Bewegungsverhalten, zur Leistungsreduktion und auch zum Abbruch führen (Staiano et al., 2018; Venhorst, Micklewright & Noakes, 2018) und es ist deshalb wichtig diese im Zusammenhang mit der Performance und Perceived Fatigability zu erfassen. Das bedeutet zum einen, dass für zukünftige Studien die Wortwahl zur Abfrage der Perceived Fatigability entscheidend ist und zum anderen aber auch, dass neben der Perceived Fatigability/Erschöpfung auch das Anstrengungsempfinden mit untersucht werden sollte.

Abgesehen von den Interaktionen der verschiedenen Komponenten der State Fatigue, ist ein weiterer wichtiger Aspekt den Zusammenhang von State und Trait Fatigue bei Personen mit MS besser zu verstehen. Die existierenden Studien zu diesem Thema sind kontrovers, was zum Teil auf die sehr unterschiedlichen Testmethoden/-protokolle zurückzuführen ist (Loy et al., 2017). Drebinger et al. (2020) konnten beispielsweise keine Korrelation zwischen der Veränderung der Gehleistung über den 6MGT und der Trait Fatigue (FSMC Fragebogen) bei Personen mit MS feststellen. Im Gegensatz dazu ergaben Studien, die sich auf die oberen Extremitäten konzentrierten, Korrelationen zwischen motorischer Performance Fatigability und Trait Fatigue (Loy et al., 2017). Hierbei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass durch die MS-Erkrankung die oberen und unteren Extremitäten unterschiedlich beeinträchtigt sind (Schwid et al., 1999). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es keine eindeutige Korrelation zwischen der motorischen Performance Fatigability in den unteren Extremitäten und der Trait Fatigue gibt. Beide scheinen separate Konzepte darzustellen und sollten in zukünftigen Studien getrennt voneinander betrachtet werden.

Diese Dissertation gibt einen ersten Einblick in die komplexen Zusammenhänge von Motorik, Kognition und neuronalen Korrelaten in Bezug auf motorische Performance Fatigability und deren Determinanten. Weiterführende Zusammenhänge und Interdependenzen müssen in künftigen Studien beleuchtet und untersucht werden, um Therapiemaßnahmen zur Reduktion von State Fatigue gezielter einsetzen und dadurch die Lebensqualität von Personen mit MS nachhaltig verbessern zu können.

Literaturverzeichnis

1. Aldughmi, M., Bruce, J. & Siengsukon, C. F. (2017). Relationship Between Fatigability and Perceived Fatigue Measured Using the Neurological Fatigue Index in People with Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*, 19 (5), 232-239. doi:10.7224/1537-2073.2016-059
2. Almodhy, M., Beneke, R., Cardoso, F., Taylor, M. J. D. & Sandercock, G. R. H. (2014). Pilot investigation of the oxygen demands and metabolic cost of incremental shuttle walking and treadmill walking in patients with cardiovascular disease. *BMJ open*, 4 (9), e005216. doi:10.1136/bmjopen-2014-005216
3. Andreopoulou, G., Mercer, T. H., Enriquez, J. G., Justin, M., MacLeod, N., Harrison, E. et al. (2021). Exercise-induced changes in gait kinematics in multiple sclerosis with minimal neurological disability. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 47, 102630. doi:10.1016/j.msard.2020.102630
4. Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 9 (3). doi:10.1191/1352458503ms904oa
5. Behrens, M., Broscheid, K.-C. & Schega, L. (2021). Taxonomie und Determinanten motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurologie & Rehabilitation*, 27 (01), 3-12. doi:10.14624/NR2101001
6. Behrens, M., Mau-Moeller, A., Lischke, A., Katlun, F., Gube, M., Zschorlich, V. et al. (2018). Mental Fatigue Increases Gait Variability During Dual-task Walking in Old Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73 (6), 792-797. doi:10.1093/gerona/glx210
7. Bishnoi, A., Holtzer, R. & Hernandez, M. E. (2021). Brain Activation Changes While Walking in Adults with and without Neurological Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Functional Near-Infrared Spectroscopy Studies. *Brain sciences*, 11 (3). doi:10.3390/brainsci11030291
8. Braley, T. J. & Chervin, R. D. (2010). Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*, 33 (8), 1061-1067. doi:10.1093/sleep/33.8.1061
9. Broscheid, K.-C., Behrens, M., Dettmers, C., Jöbges, M. & Schega, L. (2021). Quantifizierung Motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurologie und Rehabilitation*, 27 (1), 13-22. doi:10.14624/NR2101002
10. Bunk, S., Preis, L., Zuidema, S., Lautenbacher, S. & Kunz, M. (2019). Executive Functions and Pain. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 30 (3), 169-196. doi:10.1024/1016-264X/a000264
11. Burschka, J. M., Keune, P. M., Menge, U., Hofstadt-van Oy, U., Oschmann, P. & Hoos, O. (2012). An exploration of impaired walking dynamics and fatigue in multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 12, 161. doi:10.1186/1471-2377-12-161
12. Byrnes, S. K., Nüesch, C., Loske, S., Leuenberger, A., Schären, S., Netzer, C. et al. (2018). Inertial Sensor-Based Gait and Attractor Analysis as Clinical Measurement Tool: Functionality and Sensitivity in Healthy Subjects and Patients With Symptomatic Lumbar Spinal Stenosis. *Frontiers in physiology*, 9, 1095. doi:10.3389/fphys.2018.01095
13. Chiaravalloti, N. D. & Deluca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7 (12), 1139-1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X
14. Clark, D. J. (2015). Automaticity of walking. Functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 246. doi:10.3389/fnhum.2015.00246
15. Claros-Salinas, D., Dittmer, N., Neumann, M., Sehle, A., Spiteri, S., Willmes, K. et al. (2013). Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychological rehabilitation*, 23 (2), 182-201. doi:10.1080/09602011.2012.726925

16. Comber, L., Galvin, R. & Coote, S. (2017). Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait & posture*, *51*, 25-35. doi:10.1016/j.gaitpost.2016.09.026
17. Dettmers, C., Broscheid, K.-C., Peters, A., Hoogerbeets, O., Sailer, S., Wolff, W. et al. (2021). Motorische Fatigue und Fatigability bei MS. In I.-K. Penner (Hrsg.), *Fatigue bei Multipler Sklerose. Grundlagen – Klinik – Diagnostik – Therapie* (2. Aufl., S. 51-61). Bad Honnef: Hippocampus.
18. Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, *64*, 135-168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
19. Djajadikarta, Z. J., Dongés, S. C., Brooks, J., Kennedy, D. S., Gandevia, S. C. & Taylor, J. L. (2020). Impaired central drive to plantarflexors and minimal ankle proprioceptive deficit in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *46*, 102584. doi:10.1016/j.msard.2020.102584
20. Drebinger, D., Rasche, L., Kroneberg, D., Althoff, P., Bellmann-Strobl, J., Weygandt, M. et al. (2020). Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis-a Prospective Study. *Frontiers in neurology*, *11*, 208. doi:10.3389/fneur.2020.00208
21. Enoka, R. M. & Duchateau, J. (2016). Translating Fatigue to Human Performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *48* (11), 2228-2238. doi:10.1249/MSS.0000000000000929
22. Escudero-Uribe, S., Hochsprung, A. & Izquierdo-Ayuso, G. (2019). Gait pattern changes after six-minute walk test in persons with multiple sclerosis. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy*, *24* (1), e1741. doi:10.1002/pri.1741
23. Filli, L., Sutter, T., Easthope, C. S., Killeen, T., Meyer, C., Reuter, K. et al. (2018). Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time. *Scientific Reports*, *8*. doi:10.1038/s41598-018-22676-0
24. Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J. & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, *21* (1), 9-14.
25. Ford, H., Trigwell, P. & Johnson, M. (1998). The nature of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research*, *45* (1), 33-38. doi:10.1016/S0022-3999(98)00004-X
26. Guidelines, Multiple Sclerosis Clinical Practice. (1998). *Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis*. Washington D.C.: Paralyzed Veterans of America.
27. Gunn, H., Creanor, S., Haas, B., Marsden, J. & Freeman, J. (2013). Risk factors for falls in multiple sclerosis: an observational study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *19* (14), 1913-1922. doi:10.1177/1352458513488233
28. Hamacher, D., Hamacher, D., Taylor, W. R., Singh, N. B. & Schega, L. (2014). Towards clinical application. Repetitive sensor position re-calibration for improved reliability of gait parameters. *Gait and Posture*, *39* (4), 1146-1148. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.01.020
29. Hernandez, M. E., Holtzer, R., Chaparro, G., Jean, K., Balto, J. M., Sandroff, B. M. et al. (2016). Brain activation changes during locomotion in middle-aged to older adults with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *370*, 277-283. doi:10.1016/j.jns.2016.10.002
30. Herold, F., Aye, N., Hamacher, D. & Schega, L. (2019). Towards the Neuromotor Control Processes of Steady-State and Speed-Matched Treadmill and Overground Walking. *Brain Topography*, *32* (3), 472-476. doi:10.1007/s10548-019-00699-8
31. Holtzer, R., Verghese, J., Allali, G., Izzetoglu, M., Wang, C. & Mahoney, J. R. (2016). Neurological Gait Abnormalities Moderate the Functional Brain Signature of the Posture First Hypothesis. *Brain Topography*, *29* (2), 334-343. doi:10.1007/s10548-015-0465-z

32. Janardhan, V. & Bakshi, R. (2002). Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 205 (1), 51-58. doi:10.1016/S0022-510X(02)00312-X
33. Karpatkin, H., Cohen, E. T., Rzetelny, A., Parrott, J. S., Breismeister, B., Hartman, R. et al. (2015). Effects of Intermittent Versus Continuous Walking on Distance Walked and Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: A Randomized Crossover Trial. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*, 39 (3), 172-178. doi:10.1097/NPT.0000000000000091
34. Keller, J. L., Fritz, N., Chiang, C. C., Jiang, A., Thompson, T., Cornet, N. et al. (2016). Adapted Resistance Training Improves Strength in Eight Weeks in Individuals with Multiple Sclerosis. *Journal of visualized experiments : JoVE* (107), e53449. doi:10.3791/53449
35. Killeen, T., Easthope, C. S., Demkó, L., Filli, L., Lőrincz, L., Linnebank, M. et al. (2017). Minimum toe clearance: probing the neural control of locomotion. *Scientific Reports*, 7 (1), 1922. doi:10.1038/s41598-017-02189-y
36. Kluger, B. M., Krupp, L. B. & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses. Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80 (4), 409-416. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f07be
37. Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'hooghe, M. B. & Ilsbrouckx, S. (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22 (1), 91-100. doi:10.1177/1545968306298934
38. Leone, C., Patti, F. & Feys, P. (2015). Measuring the cost of cognitive-motor dual tasking during walking in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21 (2), 123-131. doi:10.1177/1352458514547408
39. Leone, C., Severijns, D., Doležalová, V., Baert, I., Dalgas, U., Romberg, A. et al. (2016). Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis. Decline in Walking Distance Induced by the 6-Minute Walk Test. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30 (4), 373-383. doi:10.1177/1545968315597070
40. Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3. ed.). New York, NY: Oxford Univ. Press.
41. Linnhoff, S., Fiene, M., Heinze, H.-J. & Zaehle, T. (2019). Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis: An Objective Approach to Diagnosis and Treatment by Transcranial Electrical Stimulation. *Brain sciences*, 9 (5). doi:10.3390/brainsci9050100
42. Lord, S., Galna, B. & Rochester, L. (2013). Moving forward on gait measurement: toward a more refined approach. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28 (11), 1534-1543. doi:10.1002/mds.25545
43. Loy, B. D., Taylor, R. L., Fling, B. W. & Horak, F. B. (2017). Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, 100, 1-7. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.06.017.
44. Meyer, C., Killeen, T., Easthope, C. S., Curt, A., Bolliger, M., Linnebank, M. et al. (2019). Familiarization with treadmill walking: How much is enough? *Scientific Reports*, 9 (1), 5232. doi:10.1038/s41598-019-41721-0
45. Middleton, A., Fritz, S. L. & Lusardi, M. (2015). Walking speed: the functional vital sign. *Journal of aging and physical activity*, 23 (2), 314-322. doi:10.1123/japa.2013-0236
46. Minden, S. L., Frankel, D., Hadden, L., Perloff, J., Srinath, K. P. & Hoaglin, D. C. (2006). The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12 (1), 24-38. doi:10.1191/135248506ms1262oa
47. Mirelman, A., Shema, S., Maidan, I. & Hausdorff, J. M. (2018). Gait. *Handbook of clinical neurology*, 159, 119-134. doi:10.1016/B978-0-444-63916-5.00007-0

48. Moriarty, O., McGuire, B. E. & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Progress in neurobiology*, 93 (3), 385-404. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.01.002
49. Motl, R. W. & McAuley, E. (2009). Symptom cluster as a predictor of physical activity in multiple sclerosis: preliminary evidence. *Journal of pain and symptom management*, 38 (2), 270-280. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.08.004
50. Motl, R. W., McAuley, E., Wynn, D., Suh, Y. & Weikert, M. (2011). Effects of change in fatigue and depression on physical activity over time in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychology, health & medicine*, 16 (1), 1-11. doi:10.1080/13548506.2010.521569
51. Muro-de-la-Herran, A., Garcia-Zapirain, B. & Mendez-Zorrilla, A. (2014). Gait analysis methods: an overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 14 (2), 3362-3394. doi:10.3390/s140203362
52. Nagano, H., James, L., Sparrow, W. A. & Begg, R. K. (2014). Effects of walking-induced fatigue on gait function and tripping risks in older adults. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 11, 155. doi:10.1186/1743-0003-11-155
53. Noakes, T. D. (2012). Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Frontiers in physiology*, 3, 82. doi:10.3389/fphys.2012.00082
54. Oh, J., Vidal-Jordana, A. & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*, 31 (6), 752-759. doi:10.1097/WCO.0000000000000622
55. Penner, I.-K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L. & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC). Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15 (12), 1509-1517. doi:10.1177/1352458509348519
56. Perc, M. (2005). The dynamics of human gait. *European Journal of Physics*, 26 (3), 525-534. doi:10.1088/0143-0807/26/3/017
57. Phan-Ba, R., Calay, P., Grodent, P., Delrue, G., Lommers, E., Delvaux, V. et al. (2012). Motor fatigue measurement by distance-induced slow down of walking speed in multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 7 (4), e34744. doi:10.1371/journal.pone.0034744
58. Piérard, S., Phan-Ba, R. & van Droogenbroeck, M. (2015, Oktober). *Understanding how people with MS get tired while walking*, Barcelona, Spain. Zugriff am 16. Dezember 2020 unter https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/184207/2/Pierard2015Understanding_poster_812.pdf
59. Powell, D. J., Lioffi, C., Schlotz, W. & Moss-Morris, R. (2017). Tracking daily fatigue fluctuations in multiple sclerosis: ecological momentary assessment provides unique insights. *Journal of Behavioral Medicine*, 40 (5), 772-783. doi:10.1007/s10865-017-9840-4
60. Quaresima, V. & Ferrari, M. (2019). Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) for Assessing Cerebral Cortex Function During Human Behavior in Natural/Social Situations: A Concise Review. *Organizational Research Methods*, 22 (1), 46-68. doi:10.1177/1094428116658959
61. Rochester, L., Baker, K., Hetherington, V., Jones, D., Willems, A.-M., Kwakkel, G. et al. (2010). Evidence for motor learning in Parkinson's disease. Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain research*, 1319, 103-111. doi:10.1016/j.brainres.2010.01.001
62. Rogers, J. M. & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 14 (10), 919-927. doi:10.1016/j.jocn.2007.02.006

63. Schwid, S. R., Thornton, C. A., Pandya, S., Manzur, K. L., M. Sanjak, Petrie, M. D. et al. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*, 53 (4), 743. doi:10.1212/WNL.53.4.743
64. Sehle, A., Vieten, M. M., Sailer, S., Mündermann, A. & Dettmers, C. (2014). Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis. The Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *Journal of Neurology*, 261 (9), 1752-1762. doi:10.1007/s00415-014-7415-7
65. Severijns, D., Zijdewind, I., Dalgas, U., Lamers, I., Lismont, C. & Feys, P. (2017). The Assessment of Motor Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31 (5), 413-431. doi:10.1177/1545968317690831
66. Socie, M. J., Motl, R. W. & Sosnoff, J. J. (2014). Examination of spatiotemporal gait parameters during the 6-min walk in individuals with multiple sclerosis. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*, 37 (4), 311-316. doi:10.1097/mrr.0000000000000074
67. Staiano, W., Bosio, A., Morree, H. M. de, Rampinini, E. & Marcora, S. (2018). The cardinal exercise stopper: Muscle fatigue, muscle pain or perception of effort? *Progress in brain research*, 240, 175-200. doi:10.1016/bs.pbr.2018.09.012
68. Stuart, S., Belluscio, V., Quinn, J. F. & Mancini, M. (2019). Pre-frontal Cortical Activity During Walking and Turning Is Reliable and Differentiates Across Young, Older Adults and People With Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, 10, 536. doi:10.3389/fneur.2019.00536
69. The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS (2022, 27. Januar) (3rd ed), Multiple Sclerosis International Federation. Zugriff unter <https://www.atlasofms.org>
70. Thickbroom, G. W., Sacco, P., Kermodie, A. G., Archer, S. A., Byrnes, M. L., Guilfoyle, A. et al. (2006). Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253 (8), 1048-1053. doi:10.1007/s00415-006-0159-2
71. Thomas, K. S., Russell, D. M., van Lunen, B. L., Colberg, S. R. & Morrison, S. (2017). The impact of speed and time on gait dynamics. *Human movement science*, 54, 320-330. doi:10.1016/j.humov.2017.06.003
72. Thumm, P. C., Maidan, I., Brozgol, M., Shustak, S., Gazit, E., Shema Shiratzki, S. et al. (2018). Treadmill walking reduces pre-frontal activation in patients with Parkinson's disease. *Gait & posture*, 62, 384-387. doi:10.1016/j.gaitpost.2018.03.041
73. Van Geel, F., Moumdjian, L., Lamers, I., Bielen, H. & Feys, P. (2020). Measuring walking-related performance fatigability in clinical practice: a systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 56 (1), 88-103. doi:10.23736/S1973-9087.19.05878-7
74. Van Geel, F., Veldkamp, R., Severijns, D., Dalgas, U. & Feys, P. (2019). Day-to-day reliability, agreement and discriminative validity of measuring walking-related performance fatigability in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458519872465. doi:10.1177/1352458519872465
75. Venhorst, A., Micklewright, D. & Noakes, T. D. (2018). Perceived Fatigability: Utility of a Three-Dimensional Dynamical Systems Framework to Better Understand the Psychophysiological Regulation of Goal-Directed Exercise Behaviour. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 48 (11), 2479-2495. doi:10.1007/s40279-018-0986-1
76. Vieten, M. M., Sehle, A. & Jensen, R. L. (2013). A Novel Approach to Quantify Time Series Differences of Gait Data Using Attractor Attributes. *PLOS ONE*, 8 (8), e71824. doi:10.1371/journal.pone.0071824
77. Vieten, M. M. & Weich, C. (2020). *The kinematics of cyclic human movement*. Konstanz: KOPS Universität Konstanz.

78. Vuillerme, N., Forestier, N. & Nougier, V. (2002). Attentional demands and postural sway: the effect of the calf muscles fatigue. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34 (12), 1907-1912. doi:10.1097/00005768-200212000-00008
79. Welford, A. T. (1952). The 'psychological refractory period' and the timing of high-speed performance-a review and a theory. *British Journal of Psychology. General Section*, 43 (1), 2-19. doi:10.1111/j.2044-8295.1952.tb00322.x
80. Wickens, C. D. (2008). Multiple resources and mental workload. *Human factors*, 50 (3), 449-455. doi:10.1518/001872008X288394
81. Winter, D. A. (1992). Foot trajectory in human gait: a precise and multifactorial motor control task. *Physical therapy*, 72 (1), 45-53; discussion 54-6. doi:10.1093/ptj/72.1.45
82. Winter, D. A., Ishac, M. & Gilchrist, L. (1993). Trajectory of the body COG and COP during initiation and termination of gait. *Gait and Posture*, 1 (1), 9-22. doi:10.1016/0966-6362(93)90038-3
83. Yogev, G., Hausdorff, J. M. & Giladi, N. (2008). The Role of Executive Function and Attention in Gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23 (3), 329-472. doi:10.1002/mds.21720
84. Zijdwind, I., Prak, R. F. & Wolkorte, R. (2016). Fatigue and Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis. *Exercise and sport sciences reviews*, 44 (4), 123-128. doi:10.1249/JES.0000000000000088

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Quantifizierung motorischer Performance Fatigability bei Multiple Sklerose“

im Institut III, Bereich Sportwissenschaft, Lehrstuhl Gesundheit und Körperliche Aktivität

mit Unterstützung durch

Prof. Dr. phil. habil. Lutz Schega & Univ.-Prof. Dr. med. Aiden Haghikia

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Liste der Veröffentlichungen in Fachzeitschriften mit Peer-Review-Verfahren

1. **Broscheid, K.-C.**, Behrens, M., Bilgin-Egner, P., Peters, A., Dettmers, C., Jöbges, M., & Schega, L. Instrumented assessment of motor performance fatigability during the 6-min walk test in mildly affected people with Multiple Sclerosis. *Front. Neurol. - Multiple Sclerosis and Neuroimmunology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.802516> [IF₂₀₂₀: 4.003]
2. **Broscheid, K.-C.**, Behrens, M., Dettmers, C., Jöbges, M., & Schega, L. Effects of a 6-min treadmill walking test on dual-task gait performance and prefrontal haemodynamics in people with multiple sclerosis. *Front. Neurol. - Multiple Sclerosis and Neuroimmunology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.822952> [IF₂₀₂₀: 4.003]
3. Schega, L., Kaps, B., **Broscheid, K.-C.**, Bielitzki, R., Behrens, M., Meiler, K., Drange, S. & Franke, J. (2021). Effects of a multimodal exercise intervention on physical and cognitive functions in patients with chronic low back pain (MultiMove): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 21(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02093-1>. [IF₂₀₂₀: 3.921]
4. Behrens, M.*, **Broscheid, K.-C.***, & Schega, L. (2021). Taxonomie und Determinanten motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurologie & Rehabilitation*, 27(01), 3–12. <https://doi.org/10.14624/NR2101001>. *geteilte Erstautorenschaft [IF₂₀₂₀: -]
5. **Broscheid, K.-C.***, Behrens, M.*, Dettmers, C., Jöbges, M., & Schega, L. (2021). Quantifizierung Motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurologie Und Rehabilitation*, 27(1), 13–22. <https://doi.org/10.14624/NR2101002>. *geteilte Erstautorenschaft [IF₂₀₂₀: -]
6. **Broscheid, K.-C.**, Hamacher, D., Lamprecht, J., Sailer, M., & Schega, L. (2020). Inter-Session Reliability of Functional Near-Infrared Spectroscopy at the Prefrontal Cortex While Walking in Multiple Sclerosis. *Brain Sciences*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/brainsci10090643>. [IF₂₀₂₀: 3.394]
7. **Broscheid, K.-C.**, Behrendt, T., Hamacher, D., Böker, S., Gagelmann, T., Schmidt, C., Caspari, C., Meiler, K., Napiontek, A., Franke, J. & Schega, L. (2020). Effect of a Multimodal Movement Intervention in Patients With Neurogenic Claudication Based on Lumbar Spinal Stenosis and/or Degenerative Spondylolisthesis-A Pilot Study. *Frontiers in Medicine*, 7, 540070. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.540070>. [IF₂₀₂₀: 5.093]
8. **Broscheid, K.-C.**, Dettmers, C., & Vieten, M. (2018). Is the Limit-Cycle-Attractor an (almost) invariable characteristic in human walking? *Gait & Posture*, 63, 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.05.015>. [IF₂₀₂₀: 3.900]
9. **Broscheid, K.-C.**, & Zech, A. (2016). Influence of Barefoot, Minimalist, and Standard Footwear Conditions on Gait and Balance in Healthy Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(2), 435–437. <https://doi.org/10.1111/jgs.13980> [IF₂₀₂₀: 2.840]

Anhang A: Veröffentlichungen 1-7

Taxonomie und Determinanten motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose

Neurol Rehabil 2021; 27(1): 3–12
© Hippocampus Verlag 2021
DOI 10.14624/NR2101001

M. Behrens*, K.-C. Broscheid*, L. Schega

Zusammenfassung

Fatigue wurde in Abhängigkeit vom Forschungsfeld (z. B. Neurologie, Psychologie, Bewegungswissenschaft, Physiologie) unterschiedlich definiert. Das führte zu einer uneinheitlichen Verwendung des Begriffes, die den wissenschaftlichen Fortschritt einschränkt. Deshalb wird in diesem Beitrag eine Taxonomie vorgeschlagen, die ein besseres Verständnis von *Fatigue* bei Personen mit Multipler Sklerose (PmMS) befördert und somit eine eindeutige Charakterisierung des Phänomens und die Applikation effektiver Interventionen zulässt.

Zunächst sollte zwischen *Trait Fatigue* und *State Fatigue* unterschieden werden. *Trait Fatigue* beschreibt die Ermüdung/Erschöpfung eines Individuums über einen längeren Zeitraum, z. B. Wochen und Monate. *State Fatigue* hingegen bezeichnet die akute und transiente Veränderung der motorischen und/oder kognitiven Leistungsfähigkeit sowie verschiedener Wahrnehmungsqualitäten, die im Rahmen einer definierten anhaltenden motorischen und/oder kognitiven Aufgabe auftreten.

Die in diesem Beitrag thematisierte motorisch induzierte *State Fatigue* kann als ein beeinträchtigendes psychophysiologisches Symptom definiert werden, das durch die Abnahme der motorischen Leistungsfähigkeit (motorische *Performance Fatigability*) und/oder die erhöhte Wahrnehmung von Ermüdung/Erschöpfung (*Perceived Fatigability*) charakterisiert ist. Diese beiden Dimensionen sind interdependent, nicht separierbar und sollten deshalb simultan quantifiziert werden. Das Ausmaß der motorisch induzierten *State Fatigue* hängt von den Änderungsraten der motorischen *Performance Fatigability* sowie *Perceived Fatigability* ab und wird dadurch auf die Anforderungen der motorischen Aufgabe normalisiert. Die motorische *Performance Fatigability* wird durch neuronale (Muskelaktivierung) und muskuläre Faktoren (kontraktile Funktion) determiniert, während die *Perceived Fatigability* vom psychologischen Status des Individuums sowie der Homöostase abhängig ist. Durch den Bezug auf die zugrundeliegenden Mechanismen der motorisch induzierten *State Fatigue* kann die Analyse der Ursachen der belastungsinduzierten Veränderungen sowie die gezielte Beeinflussung der Mechanismen durch verschiedene Interventionen bei PmMS optimiert werden.

Schlüsselwörter: *Fatigue*, MS, Erschöpfung, Ermüdung, *Perceived Fatigability*

Bereich für Sportwissenschaft,
Otto-von-Guericke Universität
(OvGU), Magdeburg

* geteilte Erstautorenschaft

Fatigue, which »at first sight might appear an imperfection of our body, is on the contrary one of its most marvellous perfections. The fatigue increasing more rapidly than the amount of work done saves us from injury [...]«

Physiologie-Professor Angelo Mosso, 1904

Einführung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische inflammatorische neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die zu einer axonalen Demyelinisierung und Degeneration führt. Dadurch kommt es unter anderem zu einer veränderten Aktionspotentialweiterleitung und Synchronisation neuronaler Inputs an postsynaptischen Neuronen. Im Verlauf der Krankheit führt MS zu strukturellen Veränderungen der weißen und grauen Substanz auf kortikaler, subkortikaler und spinaler

Ebene [36, 94], die die motorische, sensorische und kognitive Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen können [16, 23, 24, 70, 76]. Zusätzlich zu diesen Einschränkungen leiden über 75% der Personen mit MS (PmMS) unter der *Fatigue*-Symptomatik. Diese wird als das am stärksten limitierende Symptom wahrgenommen, das vor allem mit den Aktivitäten des täglichen Lebens konfligiert und die Lebensqualität von PmMS einschränkt [18]. Dabei wird *Fatigue* im MS-Kontext häufig als subjektiver Mangel an physischer und/oder mentaler Energie, der von der betroffenen oder der betreuenden Person als Beeinträchtigung üblicher und gewünschter Aktivitäten empfunden wird, definiert [39]. In Abhängigkeit vom Forschungsfeld (z. B. Neurologie, Psychologie, Bewegungswissenschaft, Physiologie) wurde *Fatigue* in der Vergangenheit jedoch sehr unterschiedlich charakterisiert. Einige Fachrichtungen haben primär auf die sub-

jektive Wahrnehmung von Fatigue reflektiert, während andere Fachdisziplinen Fatigue als Abnahme der motorischen oder kognitiven Leistungsfähigkeit definiert haben [30, 49, 90]. Die Vielzahl der unterschiedlichen Definitionen führte und führt immer noch zu einer uneinheitlichen Verwendung des Begriffes Fatigue, die eine eindeutige Charakterisierung des Phänomens erschwert und damit den wissenschaftlichen Fortschritt sowie die Entwicklung effektiver Interventionen einschränkt [49].

Deshalb ist das Ziel dieses Beitrages, eine einheitliche Taxonomie zu etablieren, die ein differenziertes Verständnis von Fatigue bei PmMS befördert, eine eindeutige Charakterisierung des Phänomens zulässt und damit den wissenschaftlichen Fortschritt sowie die Entwicklung effektiver Interventionen unterstützt.

Taxonomie Fatigue und Fatigability

Definition Trait Fatigue und State Fatigue

Um Fatigue präzise definieren zu können, sollte zunächst zwischen *Trait Fatigue* und *State Fatigue* unterschieden werden. Dabei beschreibt Trait Fatigue die Ermüdung/ Erschöpfung eines Individuums über einen längeren Zeitraum, z.B. Wochen und Monate, die relativ stabil ist. Konträr dazu bezeichnet State Fatigue die akute und zeitlich begrenzte Veränderung der motorischen und/ oder kognitiven Leistungsfähigkeit sowie verschiedener Wahrnehmungsqualitäten, die im Rahmen einer definierten anhaltenden Aufgabe auftreten. Dabei kann die anhaltende Aufgabe beispielsweise motorischer und/ oder kognitiver Natur sein [14, 35, 38].

In der Vergangenheit haben diverse Fatigue-Studien im MS-Kontext sowohl die subjektiv wahrgenommene Trait Fatigue mittels Fragebögen (z.B. Modified Fatigue Impact Scale) als auch die akute Veränderung der motorischen oder kognitiven Leistungsfähigkeit quantifiziert, die der State Fatigue zugeordnet wird [5, 20, 29, 78, 83]. Diese Experimente gewährten zwar Einblick in die Assoziation zwischen der überdauernden Wahrnehmung von Fatigue als Trait-Charakteristik und der akuten Änderung der motorischen oder kognitiven Leistungsfähigkeit als State-Variable. Sie berücksichtigten dabei jedoch häufig nicht, dass Trait Fatigue und State Fatigue verschiedene Aspekte von Fatigue darstellen, die unterschiedliche physiologische Mechanismen involvieren. Wahrscheinlich sind deshalb Trait Fatigue und die motorisch sowie kognitiv induzierte State Fatigue bei PmMS nicht hoch miteinander korreliert [52, 53]. Es wird vermutet, dass die Trait Fatigue bei PmMS multifaktoriell bedingt ist. Dabei spielen krankheitsspezifische Prozesse eine Rolle, wie z.B. Inflammation, Demyelinisierung, axonale Degeneration und Veränderungen in Neurotransmittersystemen (primäre Trait Fatigue). Hinzu kommen sekundäre Trait Fatigue-Mechanismen, die unter anderem mit Schlafproblemen,

Depressionen, Schmerzen und der Einnahme von Medikamenten verbunden sind [18, 94].

Auch wenn diese Mechanismen der Trait Fatigue zum Teil zur Ausprägung der State Fatigue beitragen, sind andere physiologische Prozesse für die belastungsinduzierten akuten und kurzweiligen Veränderungen verantwortlich. Demnach erlaubt die Quantifizierung der subjektiv wahrgenommenen Trait Fatigue keine Aussage über die akuten Veränderungen im Rahmen verschiedener motorischer und/oder kognitiver Aktivitäten.

Im Folgenden werden wir ausschließlich auf die State Fatigue eingehen, die durch anhaltende motorische Aufgaben ausgelöst wird. Generell kann die motorisch induzierte State Fatigue als Schutzmechanismus interpretiert werden, der maßgeblichen Einfluss auf die Regulation des menschlichen Bewegungsverhaltens hat, um die Integrität der Homöostase des gesamten Körpers und vor allem der Arbeitsmuskulatur zu bewahren [17, 50, 65]. In Anlehnung an Kluger et al. [49], Enoka und Duchateau [31] sowie Gruet [38] wird die motorisch induzierte State Fatigue in diesem Beitrag als ein beeinträchtigendes psychophysiologisches Symptom definiert, das durch die Abnahme der motorischen Leistungsfähigkeit und/oder die erhöhte Perzeption von Fatigue charakterisiert ist. Die akute, durch motorische Aktivität induzierte Abnahme der physischen Leistungsfähigkeit wird dabei als motorische *Performance Fatigability* und die durch motorische Aktivität bedingte Modulation der Ermüdungs-/ Erschöpfungswahrnehmung als *Perceived Fatigability* bezeichnet. Diese beiden Formen der State Fatigue sind interdependent und nicht separierbar (**Abb. 1A**). Aufgrund des Bezuges auf Fatigability hängt das Ausmaß der State Fatigue von den Änderungsraten der motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability ab und wird dadurch auf die Anforderungen der ausgeführten motorischen Aufgabe normalisiert. Damit wird eine klare Abgrenzung von Trait Fatigue möglich. Die Ausprägung und Gewichtung der motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability ist von multiplen Einflüssen abhängig (z.B. Charakteristika des Individuums, Dauer und Intensität der Belastung) (**Abb. 1B**). Das Ausmaß der motorisch induzierten State Fatigue bestimmt wiederum die Reduktion der *motorischen Kapazität* und kann negative Konsequenzen für das *psychosoziale Wohlbefinden* von PmMS haben (**Abb. 1C**). Zur Verbesserung dieser Symptomatik können *akute und chronische Interventionen* genutzt werden (**Abb. 1D**).

Motorische Performance Fatigability

Die motorische Performance Fatigability äußert sich als Abnahme der willkürlichen Kraftproduktionsfähigkeit im Verlauf körperlicher Belastungen, die durch neuronale und muskuläre Faktoren determiniert wird. In Abhängigkeit von der motorischen Aufgabe und von weiteren Faktoren, wie z.B. Krankheiten, können die zugrundelie-

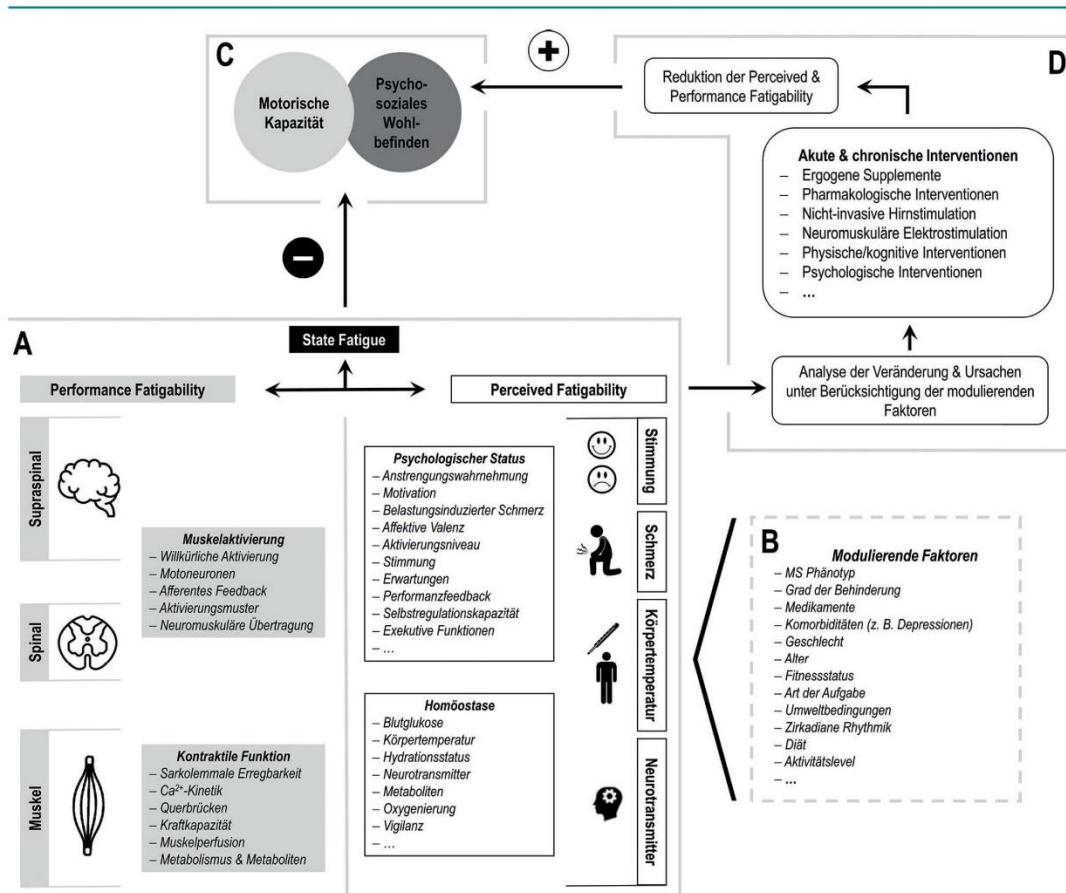


Abb. 1:

A: Modifiziertes Fatigue-Konstrukt nach Kluger et al. [49], Enoka und Duchateau [31] sowie Gruet [38]. Die Ausführung motorischer Aufgaben über einen längeren Zeitraum führt zu State Fatigue, die als ein beeinträchtigendes psychophysiologisches Symptom definiert werden kann. Motorisch induzierte State Fatigue kann sich als Abnahme der motorischen Leistungsfähigkeit und/oder als Veränderung der Wahrnehmung von Fatigue äußern und ergibt sich aus der Interaktion der Determinanten von Performance Fatigability und Perceived Fatigability. Durch den Bezug auf Fatigability hängt das Ausmaß der State Fatigue von den Änderungs-raten der motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability ab und wird dadurch auf die Anforderungen der ausgeführten motorischen Aufgabe normalisiert. Dadurch wird eine klare Abgrenzung von Trait Fatigue möglich.

Im Hinblick auf die Performance Fatigability tragen Veränderung im zentralen Nervensystem (hier als spinal und supraspinal definiert) zur Modulation der Muskelaktivierung bei, die von den darunter aufgeführten modulierenden Faktoren abhängig ist und die Abnahme der motorischen Leistungsfähigkeit befördert. Darüber hinaus führen anhaltende motorische Aufgaben zur Reduktion der kontraktile Funktion, die ebenfalls zur motorischen Leistungsminderung beiträgt und von den darunter gelisteten Faktoren abhängig ist. Die Perceived Fatigability ist vom psychologischen Status des Individuums abhängig, der durch diverse Faktoren moduliert wird. Zudem spielen in dieser Hinsicht homöostatische Faktoren eine große Rolle, die wiederum auf den psychologischen Status des Individuums zurückwirken. Die Auflistung der verschiedenen Faktoren erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern stellt eine Auswahl von bekannten Faktoren dar, die zu Performance Fatigability und Perceived Fatigability beitragen. Diese Liste sollte erweitert werden, sobald neue experimentelle Erkenntnisse vorliegen

B: Modulierende Faktoren, die die jeweilige Gewichtung der Fatigue-Kontributoren beeinflussen können

C: Potentielle Folgen von State Fatigue für das Leben der PmMS

D: Das Wissen um die Determinanten von State Fatigue ermöglicht die Anwendung gezielter und/oder die Entwicklung neuer Interventionen, die sich positiv auf das Leben der PmMS auswirken können

genden Mechanismen der motorischen Performance Fatigability verschiedene Schaltstellen im neuromuskulären System betreffen, die an der muskulären Kraftproduktion und damit an Bewegungen beteiligt sind. Dazu gehören unter anderem: (I) die Exzitabilität des motorischen Kortex, (II) die deszendierende kortikospinale Reizweiterleitung, (III) die Exzitabilität der spinalen α -Motoneuronen, (IV) die neuromuskuläre Übertragung, (V) die sarkomere Erregbarkeit, (VI) die Reizweiterleitung in die transversalen Tubuli, (VII) die intrazelluläre Calciumionen- (Ca^{2+}) -Kinetik und (VIII) die Kraftproduktionen im Rahmen des Querbrückenzyklus [1, 21, 34]. Anhaltende motorische Aktivitäten können die Funktionsfähigkeit dieser physiologischen Prozesse einschränken und damit die motorische Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Um die Lokalisation der Modulationen feststellen zu können, hat sich eine Unterteilung in neuronale (zentrale) und muskuläre (periphere) Determinanten der motorischen Performance Fatigability etabliert.

Die neuronalen Faktoren umfassen Aspekte der *Muskelaktivierung*, die sich im Laufe einer anhaltenden motorischen Aufgabe ändern können (Abb. 1A). Dazu gehören Veränderungen der *willkürlichen Aktivierung* individueller Muskeln, die mit Modulationen auf der Ebene des motorischen Kortex und/oder der spinalen α -Motoneuronen assoziiert sind. Diese führen zu einer aufgabenspezifischen Anpassung der Feuerfrequenz und/oder Rekrutierung motorischer Einheiten. In diesem Zusammenhang spielen weitere Prozesse eine Rolle, die unter anderem die Modifikation der intrinsischen Eigenschaften von Motoneuronen, die Erhöhung des inhibitorischen *afferenten Feedbacks* von Gruppe III und IV-Muskelaferenzen, die Abnahme von *faszilitatorischem afferentem Feedback* und die Veränderung von Neuromodulatoren umfassen. Darüber hinaus kann es auch zur Veränderung von *Aktivierungsmustern* kommen, die die intermuskuläre Koordination und damit die muskuläre Kraftproduktionsfähigkeit negativ beeinflussen [26, 33] (siehe Taylor et al. [85] für ein umfassendes Review zu den neuronalen Mechanismen der motorischen Performance Fatigability).

Zudem tragen muskuläre Faktoren, die die *kontraktile Funktion* betreffen, zum Ausmaß der motorischen Performance Fatigability bei (Abb. 1A). Die Beeinträchtigung der kontraktile Funktion hängt dabei maßgeblich vom *Metabolismus* und der *Muskelperfusion* ab. Wenn die aerobe Kapazität nicht mehr ausreicht, um den Energiebedarf für die Muskelarbeit zu decken, muss die Energiebereitstellung zunehmend durch den anaeroben Metabolismus gewährleistet werden. Dabei kommt es zur verstärkten Akkumulation von Stoffwechselend- und Zwischenprodukten (z. B. anorganisches Phosphat, Laktat und Wasserstoffionen), die die Kontraktionskraft eines Muskels beeinträchtigen können. Unter physiologischen Bedingungen ist jedoch primär das anorganische Phosphat und nicht Laktat und Wasserstoffionen für die

Reduktion der kontraktile Funktion verantwortlich [1, 2, 93]. Die wichtigsten Prozesse, die die Abnahme der kontraktile Funktion und damit der Kontraktionskraft eines Muskels determinieren, sind die reduzierte *sarkomere Erregbarkeit*, die verminderte Ca^{2+} -Ausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, die verringerte myofibrilläre Ca^{2+} -Sensitivität sowie die Abnahme der Kraftproduktionsfähigkeit der *Querbrücken* per se [1, 21, 31, 34, 44] (siehe Allen et al. [1] und Cheng et al. [21] für umfassende Reviews zu den muskulären Mechanismen der motorischen Performance Fatigability).

Nach anhaltenden motorischen Aufgaben weisen PmMS häufig eine stärker ausgeprägte Performance Fatigability als gesunde Menschen auf, die zusätzlich vom Grad der Behinderung und den MS-Phänotypen beeinflusst wird (Abb. 1B). Die erhöhte motorische Performance Fatigability äußert sich beispielsweise als größere belastungsinduzierte Abnahme der maximalen willkürlichen Kraft [77], die die maximale willkürliche Leistungsfähigkeit des neuromuskulären Systems repräsentiert. Wie oben beschrieben, wird diese Reduktion der motorischen Leistungsfähigkeit durch neuronale Faktoren (Muskelaktivierung) und muskuläre Faktoren (kontraktile Funktion) determiniert.

Die Muskelaktivierung kann valide durch die Kombination von Dynamometrie (Kraft- oder Drehmomentmessung) und neurophysiologischen Techniken quantifiziert werden. Eine der etabliertesten Techniken ist die *Interpolated Twitch Technique*, mit der die willkürliche Aktivierung von Muskeln in Prozent messbar wird. Dafür wird ein oberflächlich verlaufender peripherer Nerv während einer maximalen willkürlichen Kontraktion eines Muskels oder einer Muskelgruppe elektrisch stimuliert. Können die elektrischen Stimuli einen zusätzlichen Kraftanstieg produzieren, ist die willkürliche Aktivierung suboptimal [13]. Mittels dieser Technik wurde nachgewiesen, dass die Reduktion der willkürlichen Aktivierung nach einer anhaltenden motorischen Aufgabe bei PmMS häufig deutlich stärker ausgeprägt ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass die belastungsinduzierte Abnahme der willkürlichen Aktivierung partiell vom Grad der Behinderung und dem MS-Phänotyp abhängig ist. Die Ursache für diese Beobachtungen wird in den krankheitsbedingten Veränderungen im zentralen Nervensystem gesehen, die die supraspinale und/oder spinale Ebene betreffen [24, 94].

Neben der Muskelaktivierung bestimmt jedoch auch die kontraktile Funktion die Abnahme der Leistungsfähigkeit während und nach anhaltenden motorischen Aktivitäten mit. Diese kann ebenfalls mithilfe der peripheren Nervenstimulation quantifiziert werden. Dazu wird ein oberflächlich verlaufender peripherer Nerv elektrisch stimuliert, während der Muskel inaktiv ist. In Kombination mit der Dynamometrie kann somit die Kontraktionskraft einer Muskelgruppe als Antwort auf einen definierten elektrischen Reiz erfasst werden

[12]. Unter Verwendung dieser Technik konnte gezeigt werden, dass anhaltende motorische Aufgaben generell eine Reduktion der kontraktiven Funktion induzierten. Die Ergebnisse sind jedoch heterogen und zeigten eine stärkere [40], gleiche [24] oder geringere [78] Abnahme der kontraktiven Funktion bei PmMS im Vergleich zu der jeweiligen gesunden Kontrollgruppe.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die häufig beobachtete stärkere Leistungsreduktion nach anhaltender körperlicher Aktivität bei PmMS primär durch neuronale und weniger durch muskuläre Faktoren bedingt ist.

Perceived Fatigability

Die Perceived Fatigability bezieht sich auf die Veränderung der subjektiven Ermüdungs-/Erschöpfungswahrnehmung im Rahmen einer motorischen Tätigkeit und kann mittels Skalen abgefragt werden [6, 14, 35, 43, 59]. Das Ausmaß der Perceived Fatigability ist dabei vom *psychologischen Status* des Individuums sowie von *homöostatischen Faktoren* abhängig (Abb. 1A) [31, 38]. Im Hinblick auf den psychologischen Status einer Person und dessen Auswirkungen auf die Perceived Fatigability sind diverse Faktoren relevant. Es wird angenommen, dass die ermüdungsbedingten Wahrnehmungsprozesse maßgeblich zur Regulation der selbstgewählten Belastungsintensität beitragen und damit einen limitierenden Faktor für die motorische Leistungsfähigkeit des Menschen darstellen [91].

Ein sehr wichtiger Faktor ist die *Anstrengungswahrnehmung* (effort perception) im Verlauf einer motorischen Tätigkeit, die mit der Perceived Fatigability assoziiert ist und diese beeinflusst [37, 85]. Zudem wird die bewegungsinduzierte Anstrengungswahrnehmung als wichtige Determinante für die Leistungsfähigkeit bei anhaltenden motorischen Aufgaben gesehen. Sie beeinflusst das Bewegungsverhalten, die Leistungsreduktion und den Abbruch einer motorischen Aktivität mit, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt wird [54, 82, 91]. Die Anstrengungswahrnehmung ist neben der *Motivation* das Kernelement des psychobiologischen Modells der Ausdauerleistungsfähigkeit [54, 55]. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass Interventionen, die die Anstrengungswahrnehmung während einer motorischen Aufgabe reduzierten, die motorische Belastungstoleranz von Menschen erhöhten [15, 25, 46, 57, 79, 87].

Ein weniger untersuchter Faktor, der der Perceived Fatigability zugeordnet wird und diese beeinflussen kann, ist der *belastungsinduzierte Schmerz*. Dieser ist vor allem dann präsent, wenn eine motorische Tätigkeit intensiver ist und zur Akkumulation von Metaboliten in der Arbeitsmuskulatur führt. Neben weiteren Faktoren führt vor allem die Metabolitenakkumulation zur Aktivierung von Gruppe III und IV Muskelaferenzen, die zur

Taxonomy and determinants of motor performance fatigability in multiple sclerosis

M. Behrens, K.-C. Broscheid, L. Schega

Abstract

»Fatigue« has been defined differently depending on the field of research (e.g., neurology, psychology, exercise physiology), which has led to an inconsistent use of the term, limiting scientific progress. Therefore, this article proposes a taxonomy that promotes a better understanding of fatigue in people with multiple sclerosis (pwMS), allowing a clear characterization of the phenomenon and the application of effective interventions.

First, a distinction should be made between trait and state fatigue. Trait fatigue describes the fatigue experienced by an individual over a longer period of time, e.g. weeks and months. State fatigue, on the other hand, describes the acute and temporary change in motor and/or cognitive performance, as well as various perceptual qualities that emerge in the context of a defined sustained motor and/or cognitive task.

State fatigue, induced by sustained physical activity, can be defined as a disabling psychophysiological symptom characterized by a decrease in motor performance (motor performance fatigability) and/or an increased perception of fatigue (perceived fatigability). These two dimensions are interdependent, not separable, and should be quantified simultaneously. The magnitude of exercise-induced state fatigue depends on the rates of change in motor performance fatigability as well as perceived fatigability and is thus normalized to the demands of the motor task. Motor performance fatigability is determined by neural (muscle activation) and muscular (contractile function) factors, whereas perceived fatigability depends on the psychological status of the individual as well as the body's homeostasis. By referring to the underlying mechanisms of exercise-induced state fatigue, analysis of the etiology of the activity-dependent changes can be optimized. This knowledge can be used to apply acute and chronic interventions that specifically influence these mechanisms.

Keywords: fatigue, perceived fatigability, MS

Neurol Rehabil 2021; 27(1): 3–12, DOI 10.14624/NR2101001
© Hippocampus Verlag 2021

belastungsinduzierten Schmerzwahrnehmung beitragen [56]. Es konnte gezeigt werden, dass Interventionen zur Reduktion des belastungsinduzierten Schmerzes die Leistungsfähigkeit bei anhaltenden submaximalen motorischen Aufgaben verbessern konnten [7, 46], während die artifizielle Erhöhung des belastungsinduzierten Schmerzes das Gegenteil bewirkte [81]. Diese Beispiele belegen eindrucksvoll die Interdependenz von Anstrengungswahrnehmung sowie belastungsinduziertem Schmerz und der motorischen Performance Fatigability.

Des Weiteren trägt der affektive Zustand einer Person ebenfalls zur Perceived Fatigability bei und bestimmt das Bewegungsverhalten, die Leistungsreduktion und den Abbruch einer anhaltenden motorischen Aufgabe mit [37, 42, 91]. Dieser wird über die beiden Dimensionen *affektive Valenz* und *Aktivierungsniveau* quantifiziert. Die affektive Valenz spiegelt wider, wie sich ein Mensch aktuell im Allgemeinen fühlt, d.h. von sehr gut bis sehr schlecht [28]. Es wird angenommen, dass diese Zustände subjektive Indikatoren des Homöostasestatus während einer motorischen Tätigkeit sind. Generell werden homöostatische Perturbationen interozeptiv aufgenommen und intrinsisch valenziert [22, 51]. Demzufolge

tragen homöostatische Perturbationen in den jeweiligen an der motorischen Aufgabe beteiligten physiologischen Subsystemen zur Ausprägung akuter negativer affektiver Valenz bei. Das passiert z. B. beim Übergang vom aeroben zum anaeroben Metabolismus [27, 72]. Aber auch andere homöostatische Perturbationen, wie z. B. Glykogen-depletion, können die Entwicklung einer negativen affektiven Valenz während einer konstanten Ausdauerbelastung akzelerieren und die Zeit bis zum Abbruch einer submaximalen motorischen Aufgabe verkürzen. Interessanterweise war dabei die Abnahmerate der affektiven Valenz hoch mit der Zeit bis zum Abbruch der motorischen Aufgabe korreliert [42]. Dies untermauert wiederum die Interdependenz zwischen Aspekten der Perceived Fatigability und der motorischen Performance Fatigability und zeigt, dass diese beiden Dimensionen nicht separierbar sind.

Neben den zuvor genannten Kernelementen der Perceived Fatigability gibt es weitere Aspekte, die den psychologischen Status eines Individuums mitbestimmen und Auswirkungen auf die motorische Belastungstoleranz von Menschen haben können. Dazu gehören unter anderem die *Stimmung*, die *Erwartungen* und die Präsenz von *Performanzfeedback* [31, 56] sowie die *Selbstregulationskapazität* eines Individuums, die mit der Integrität der *exekutiven Funktionen* assoziiert ist [46]. Außerdem werden zunehmend weitere Faktoren untersucht und bekannt, die jedoch nicht Bestandteil dieses Artikels sind.

Die Regulation der Homöostase in den unterschiedlichen physiologischen Subsystemen hat ebenfalls Auswirkungen auf die verschiedenen Wahrnehmungsaspekte im Verlauf einer anhaltenden motorischen Aufgabe und somit auch auf die motorische Performance Fatigability (**Abb. 1A**) [31, 38]. Zu den wichtigsten Prozessen gehört die Regulation der intramuskulären Homöostase mittels Feedback der Gruppe III und IV Muskelfaserentzungen, die unter anderem zur Schmerzwahrnehmung beitragen [4, 17]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Modulation homöostatischer Regulationsprozesse die Wahrnehmung von Beanspruchungsreaktionen sowie die motorische Leistungsfähigkeit bei anhaltenden motorischen Aufgaben negativ beeinflusste, z. B. durch Hypoglykämie [67], Hyperthermie [66], Dehydratation [10], Hypoxie [73] und Schlafentzug [86]. In diesem Zusammenhang wird davon ausgegangen, dass die Interzeption der Beanspruchungsreaktionen über afferente Nervenfasern vermittelt wird, die den mechanischen, thermischen, chemischen, metabolischen und hormonellen Zustand verschiedener Gewebe detektieren. Durch ihre Projektionen zu verschiedenen Hirnarealen (z. B. anteriore Insula, anteriorer zingulärer Kortex) wird eine bewusste Wahrnehmung dieser Reize ermöglicht [22]. Diese Prozesse können als Schutzmechanismus des Körpers interpretiert werden.

Die belastungsinduzierte Perceived Fatigability sowie ihre Determinanten sind bei PmMS weniger gut unter-

sucht. Einige Forschungsgruppen haben jedoch bereits eine Unterscheidung zwischen Trait Fatigue und State Fatigue auf der perzeptuellen Ebene vorgenommen. Beispielsweise haben Karpatkin et al. [48] die akute Veränderung der Ermüdungs-/Erschöpfungswahrnehmung bei PmMS quantifiziert, die einen kontinuierlichen und einen intermittierenden 6-Minuten-Gehtest absolvieren mussten. Sie stellten fest, dass die PmMS beim kontinuierlichen 6-Minuten-Gehtest weniger Strecke zurücklegten und eine höhere belastungsinduzierte Perceived Fatigability aufwiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Quantifizierung der Perceived Fatigability im Rahmen von anhaltenden motorischen Aktivitäten bei PmMS sensitiv für Belastungsvariationen ist. Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat ebenfalls die mit der motorischen Aufgabe assoziierte Perceived Fatigability quantifiziert [6]. In dieser Studie mussten PmMS und eine gesunde Kontrollgruppe 20 Minuten auf dem Laufband gehen. Die Autoren haben die Ergebnisse zwar nur deskriptiv beschrieben, aber auf Basis der Mittelwerte kann kein Unterschied in der Perceived Fatigability zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Wie oben beschrieben und in **Abbildung 1A** ersichtlich, gibt es verschiedene Wahrnehmungsaspekte, die zur Perceived Fatigability beitragen. Einer der wichtigsten Faktoren ist die Anstrengungswahrnehmung, die bei PmMS während submaximaler motorischer Aufgaben erhöht zu sein scheint [88]. Aufgrund der Tatsache, dass die belastungsinduzierte Anstrengungswahrnehmung das Bewegungsverhalten, die Leistungsreduktion und den Abbruch einer anhaltenden motorischen Aktivität mitbestimmt [54, 82, 91], könnte sie ein wichtiger Kontributor zur erhöhten motorischen Performance Fatigability bei PmMS sein. Eine neuere Studie hat neben der Anstrengungswahrnehmung auch die affektive Valenz bei einem 20-Minuten-Gehtest auf dem Laufband quantifiziert. Leider haben die Autoren diese Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt, sodass keine statistisch gesicherte Aussage über die Unterschiede zwischen PmMS und der gesunden Kontrollgruppe vorliegt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die belastungsinduzierte Perceived Fatigability und ihre Determinanten bei PmMS wenig untersucht sind. PmMS können jedoch eine erhöhte Anstrengungswahrnehmung während submaximaler Belastungen aufweisen. Diese wiederum könnte zur stärkeren Ausprägung der Performance Fatigability bei PmMS im Vergleich zu gesunden Menschen beitragen.

Modulierende Faktoren der motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability

Wie in **Abbildung 1B** zu sehen ist, gibt es diverse modulierende Faktoren, die das Ausmaß der durch anhaltende motorische Aufgaben induzierten motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability beeinflus-

sen. Auf diese Faktoren wird aufgrund des engen Fokus dieses Beitrages nur selektiv und in geringem Umfang eingegangen.

Im Hinblick auf PmMS haben die krankheitsbezogenen Aspekte, wie z. B. der *MS-Phänotyp*, der *Grad der Behinderung*, *Medikamente* sowie *Komorbiditäten*, einen Einfluss auf die motorische Performance Fatigability und Perceived Fatigability [88, 94]. Darüber hinaus spielen weitere Charakteristika des jeweiligen Individuums eine Rolle (z. B. *Geschlecht*, *Alter*, *Fitness-Status*) sowie die *Art der motorischen Aufgabe* (z. B. Belastungsdauer und -intensität, Kontraktionsform und -geschwindigkeit), die *Umweltbedingungen* (z. B. Temperatur, Sauerstoffverfügbarkeit), der Kontext (z. B. Wettbewerb) als auch akute und chronische Interventionen (z. B. Supplemente, Trainingsmaßnahmen) [31, 38, 44, 46, 85].

Einer der wichtigsten und gut untersuchten Einflussfaktoren für die aufgabenspezifische Ausprägung der motorischen Performance Fatigability ist die Art der motorischen Aktivität. Das ist darin begründet, dass unterschiedliche Bewegungen differente Beanspruchungen der verschiedenen physiologischen Subsysteme mit sich bringen. Im Hinblick auf die motorische Performance Fatigability ist das Ausmaß der Leistungsreduktion sowie der relative Beitrag der Veränderungen der Muskelaktivierung und kontraktilen Funktion von der Belastungsdauer und -intensität, der Kontraktionsform und -geschwindigkeit sowie der eingesetzten Muskelmasse abhängig [44, 45, 62, 69, 85].

Ein genereller Befund ist, dass hochintensive Belastungen von kurzer Dauer primär die kontraktile Funktion einschränken und mit einer geringen Reduktion der Muskelaktivierung einhergehen. Im Gegensatz dazu provozieren niedrigintensive Belastungen eher eine Abnahme der Muskelaktivierung und eine weniger starke Verringerung der kontraktilen Funktion [84, 85, 89]. Diese Intensitätsabhängigkeit ist unter anderem auf muskelmetabolische Faktoren, die sich bei hoch- und niedrigintensiven Belastungen unterscheiden, zurückzuführen (siehe Taylor et al. [84] und Taylor et al. [85] für umfassende Reviews zur Intensitätsabhängigkeit der motorischen Performance Fatigability).

Die Kontraktionsform eines Muskels moduliert ebenfalls den relativen Beitrag neuronaler und muskulärer Faktoren zur Leistungsreduktion nach anhaltenden motorischen Aktivitäten. Konzentrische Kontraktionen induzieren beispielsweise eine stärkere initiale Reduktion der kontraktilen Funktion als exzentrische Kontraktionen. Das kann auf die höhere Metabolitenakkumulation während konzentrischer Muskelarbeit zurückgeführt werden [69, 80]. Dagegen sind exzentrische Muskelaktionen häufig mit mikroskopischen Muskelschäden assoziiert, die die Kontraktionskraft längerfristig beeinträchtigen können [11].

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die Kontraktionsgeschwindigkeit. Es konnte gezeigt werden,

dass schnelle konzentrische Kontraktionen eine stärkere Reduktion der kontraktilen Funktion der Muskulatur, aber eine geringere Abnahme der Muskelaktivierung induzieren als langsame. Auch hier werden metabolische Faktoren als Ursache diskutiert [62].

Zudem ist das Ausmaß der eingesetzten Muskelmasse relevant. Es wurde nachgewiesen, dass die Reduktion der kontraktilen Funktion weniger und die der Muskelaktivierung größer ist, je mehr Muskelmasse zur Bewältigung der motorischen Aufgabe erforderlich wird. Es wird spekuliert, dass dieser Befund unter anderem auf das inhibitorische afferente Feedback von Gruppe III und IV Muskelafferenzen zurückzuführen ist, das beim Einsatz größerer Muskelmassen zunimmt [45, 75].

Die verschiedenen Determinanten der Perceived Fatigability unterliegen ebenfalls diversen Einflussfaktoren [57, 92]. Dabei spielen die homöostatischen Regulationsprozesse, die unter anderem stark von der Belastungsintensität abhängig sind, die größte Rolle. Eine Modulation dieser Regulationsprozesse, z. B. durch Supplemente wie Koffein oder diätetisches Nitrat, kann sich jedoch positiv auf die verschiedenen belastungsbegleitenden Wahrnehmungen (z. B. Anstrengungswahrnehmung und belastungsinduzierter Schmerz) auswirken [8, 46]. Darüber hinaus kann die Präsenz externer Stimuli (z. B. verbale Motivation, monetäre Anreize, Rückmeldung über die erbrachte Leistung oder auditive und visuelle Stimuli) sowie interner Stimuli (z. B. Selbstgespräche, Zwischenzielsetzung, Visualisierungsstrategien) die Interpretation sensorischer Signale und somit die Perceived Fatigability beeinflussen [57, 71, 87].

Diskussion und Fazit

Die hier vorgestellte Taxonomie erlaubt es, Trait Fatigue und die belastungsinduzierte State Fatigue bei PmMS besser voneinander abzugrenzen. Dadurch wird das Verständnis von motorisch induzierter State Fatigue bei PmMS befördert und eine eindeutige Charakterisierung des Phänomens möglich. Durch die Dimensionen motorische Performance Fatigability und Perceived Fatigability werden sowohl Veränderungen der motorischen Leistungsfähigkeit als auch der perzeptuellen Qualitäten berücksichtigt. Diese beiden Dimensionen beeinflussen sich gegenseitig, sind nicht separierbar und sollten deshalb simultan quantifiziert werden. Die Auflistung der jeweiligen Determinanten der motorischen Performance Fatigability (Muskelaktivierung und kontraktile Funktion) und der Perceived Fatigability (psychologischer Status und Homöostase) erlaubt eine zielgerichtete Analyse der Ursachen der belastungsinduzierten Veränderungen bei PmMS (**Abb. 1A**). Dabei müssen jedoch die modulierenden Faktoren berücksichtigt werden (**Abb. 1B**). Die wichtigsten krankheitsspezifischen Aspekte, wie der MS-Phänotyp sowie der Grad der Behinderung, haben einen großen Einfluss auf die belastungsinduzierte State

Fatigue. Darüber hinaus sind weitere Personencharakteristika von Bedeutung, wie z.B. die Einnahme von Medikamenten und Komorbiditäten.

Im Hinblick auf die Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability ist vor allem die Art der motorischen Aufgabe von hoher Relevanz. Das Ausmaß der Leistungsreduktion sowie der relative Beitrag der Veränderungen der Muskelaktivierung und kontraktiven Funktion sind stark von der Belastungsdauer und -intensität, der Kontraktionsform und -geschwindigkeit sowie der eingesetzten Muskelmasse abhängig [44, 45, 62, 69, 85]. Deshalb ist die Auswahl eines geeigneten Belastungsprotokolls zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability bei PmMS von enormer Bedeutung. Welche Protokolle bis dato verwendet wurden, stellen Broscheid et al. [19] in dieser Ausgabe der *Neurologie & Rehabilitation* vor. Zur Quantifizierung der zugrundeliegenden Mechanismen der Leistungsreduktion müssen weitere Methoden herangezogen werden. Für die Analyse neuronaler Veränderungen bieten sich z.B. die transkranielle Magnetstimulation, periphere Nervenstimulation, Elektromyographie, funktionelle Nahinfrarotspektroskopie und Elektroenzephalographie an [15, 60, 63, 74]. Die kontraktile Funktion lässt sich lediglich mittels der peripheren Nervenstimulation valide quantifizieren [60]. Es gibt jedoch weitere Methoden, die ein Monitoring muskulärer Veränderungen zulassen. Dazu gehören beispielsweise die muskuläre Nahinfrarotspektroskopie sowie die ³¹-Phosphor-Magnetresonanztomographie [32, 58].

Neben der Quantifizierung der motorischen Leistung sollten auch perzeptuelle Qualitäten erhoben werden, um ein besseres Verständnis der Interdependenz von motorischer Performance Fatigability und Perceived Fatigability bei PmMS zu generieren. Zu den Kernelementen gehören die Ermüdungs-/Erschöpfungswahrnehmung (Perceived Fatigability), die Anstrengungswahrnehmung, die Motivation, der belastungsinduzierte Schmerz sowie die affektive Valenz. Diese Aspekte haben nachweislich einen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit bei anhaltenden motorischen Aufgaben. Zudem spiegeln sie die belastungsinduzierte homöostatische Perturbation in verschiedenen physiologischen Subsystemen wider und sind somit ein Indikator für die körperliche Beanspruchung. Des Weiteren sollten Studien, die Zusammenhangsmaße zwischen Trait Fatigue und belastungsinduzierter State Fatigue bei PmMS quantifizieren wollen, nicht nur die motorische Performance Fatigability, sondern ebenfalls die Perceived Fatigability berücksichtigen. Es könnte möglich sein, dass die perzeptuellen Veränderungen im Rahmen einer anhaltenden motorischen Aufgabe ebenfalls oder eventuell sogar höher mit der subjektiv wahrgenommenen Trait Fatigue von PmMS korrelieren.

Das Wissen um die jeweiligen Determinanten der motorischen Performance Fatigability und Perceived

Fatigability erlaubt es, *akute und chronische Interventionen* zielgerichtet zu applizieren. Dadurch können die motorische Kapazität und das psychosoziale Wohlbefinden von PmMS verbessert werden (**Abb. 1C und D**). Akute Interventionen umfassen beispielsweise *ergogene Supplemente* wie Koffein oder diätetisches Nitrat. Koffein wirkt primär im zentralen Nervensystem und diätetisches Nitrat moduliert hauptsächlich Regulationsprozesse auf Muskelebene. Beide sind jedoch in der Lage, die Leistungsfähigkeit bei submaximalen anhaltenden motorischen Aufgaben zu verbessern und die Anstrengungswahrnehmung sowie die belastungsinduzierte Schmerzempfindung bei gesunden Menschen zu reduzieren [8, 46, 64]. Chronische Interventionen hingegen umfassen die repetitive Applikation von Maßnahmen. Dazu gehören z.B. *pharmakologische Interventionen* [61], *nichtinvasive Hirnstimulation* [68], *neuromuskuläre Elektrostimulation* [3], *physisches Training* [41] und *kognitives Training* [9] (**Abb. 1D**). Je nach Wirkungsweise der jeweiligen Intervention werden andere Determinanten der motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability angesprochen und können somit eine Verbesserung der Symptomatik bei PmMS induzieren. Generell könnten multimodale Ansätze vielversprechend sein, die versuchen, verschiedene Determinanten simultan anzusprechen (z.B. die Kombination von motorischem und kognitivem Training).

Literatur

1. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2008; 88: 287–332.
2. Allen DG, Clugston E, Petersen Y, Röder IV, Chapman B, Rudolf R. Interactions between intracellular calcium and phosphate in intact mouse muscle during fatigue. *J Appl Physiol* 2011; 111: 358–66.
3. Almklass AM, Davis L, Hamilton LD, Hebert JR, Alvarez E, Enoka RM. Pulse Width Does Not Influence the Gains Achieved With Neuromuscular Electrical Stimulation in People With Multiple Sclerosis: Double-Blind, Randomized Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2018; 32: 84–93.
4. Amann M, Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, Venturelli M. Autonomic responses to exercise: group III/IV muscle afferents and fatigue. *Auton Neurosci* 2015; 188: 19–23.
5. Andreassen AK, Jakobsen J, Petersen T, Andersen H. Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Mult Scler* 2009; 15: 818–27.
6. Andreopoulou G, Mercer TH, Enriquez JG, Justin M, MacLeod N, Harrison E et al. Exercise-induced changes in gait kinematics in multiple sclerosis with minimal neurological disability. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 47: 102630.
7. Astokorki AHY, Mauger AR. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces exercise-induced perceived pain and improves endurance exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 483–92.
8. Backhouse SH, Biddle SJH, Bishop NC, Williams C. Caffeine ingestion, affect and perceived exertion during prolonged cycling. *Appetite* 2011; 57: 247–52.
9. Barbarulo AM, Lus G, Signoriello E, Trojano L, Grossi D, Esposito M et al. Integrated Cognitive and Neuromotor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Pragmatic Study. *Front Behav Neurosci* 2018; 12: 196.
10. Barley OR, Chapman DW, Blazevich AJ, Abbiss CR. Acute Dehydration Impairs Endurance Without Modulating Neuromuscu-

- lar Function. *Front Physiol* 2018; 9: 1562.
11. Behrens M, Mau-Moeller A, Bruhn S. Effect of exercise-induced muscle damage on neuromuscular function of the quadriceps muscle. *Int J Sports Med* 2012; 33: 600–6.
 12. Behrens M, Brown N, Bollinger R, Bubeck D, Mau-Moeller A, Weippert M et al. Relationship between muscle volume and contractile properties of the human knee extensors. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41: 110–3.
 13. Behrens M, Husmann F, Gube M, Felser S, Weippert M, Bruhn S et al. Inter-session reliability of the interpolated twitch technique applied during isometric, concentric, and eccentric actions of the human knee extensor muscles. *Muscle Nerve* 2017; 56: 324–7.
 14. Behrens M, Mau-Moeller A, Lischke A, Katlun F, Gube M, Zschorlich V et al. Mental Fatigue Increases Gait Variability During Dual-task Walking in Old Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 792–7.
 15. Behrens M, Zschorlich V, Mittlmeier T, Bruhn S, Husmann F. Ischemic Preconditioning Did Not Affect Central and Peripheral Factors of Performance Fatigability After Submaximal Isometric Exercise. *Front Physiol* 2020; 11: 371.
 16. Benedict RHB, Holtzer R, Motl RW, Foley FW, Kaur S, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B. Upper and lower extremity motor function and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 643–53.
 17. Blain GM, Mangum TS, Sidhu SK, Weavil JC, Hureau TJ, Jessop JE et al. Group III/IV muscle afferents limit the intramuscular metabolic perturbation during whole body exercise in humans. *J Physiol* 2016; 594: 5303–15.
 18. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 2010; 33: 1061–7.
 19. Broscheid KC, Behrens M, Dettmers C, Jöbges M, Schega L. Quantifizierung Motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurol Rehabil* 2021; 27(1): 13–22.
 20. Burschka JM, Keune PM, Menge U, Oy UH-v, Oschmann P, Hoos O. An exploration of impaired walking dynamics and fatigue in Multiple Sclerosis. *BMC Neurol* 2012; 12: 1–8.
 21. Cheng AJ, Place N, Westerblad H. Molecular Basis for Exercise-Induced Fatigue: The Importance of Strictly Controlled Cellular Ca²⁺ Handling. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018.
 22. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 655–66.
 23. DeLuca GC, Ebers GC, Esiri MM. Axonal loss in multiple sclerosis: a pathological survey of the corticospinal and sensory tracts. *Brain* 2004; 127: 1009–18.
 24. Djajadikarta ZJ, Dongés SC, Brooks J, Kennedy DS, Gandevia SC, Taylor JL. Impaired central drive to plantarflexors and minimal ankle proprioceptive deficit in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 46: 102584.
 25. Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2005; 15: 69–78.
 26. Ebenbichler GR, Kollmitzer J, Glckler L, Bochdansky T, Kopf A, Fialka V. The role of the biarticular agonist and cocontracting antagonist pair in isometric muscle fatigue. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1706–13.
 27. Ekkekakis P, Hall EE, Petruzzello SJ. Variation and homogeneity in affective responses to physical activity of varying intensities: an alternative perspective on dose-response based on evolutionary considerations. *J Sports Sci* 2005; 23: 477–500.
 28. Ekkekakis P, Zenko Z. Measurement of Affective Responses to Exercise. In: *Emotion Measurement*: Elsevier; 2016: p. 299–321.
 29. Engelhard MM, Dandu SR, Patek SD, Lach JC, Goldman MD. Quantifying six-minute walk induced gait deterioration with inertial sensors in multiple sclerosis subjects. *Gait Posture* 2016; 49: 340–5.
 30. Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol* 2008; 586: 11–23.
 31. Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 2228–38.
 32. Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011; 369: 4577–90.
 33. Gagnon D, Bertrand Arsenault A, Smyth G, Kemp F. Cocontraction changes in muscular fatigue at different levels of isometric contraction. *International Journal of Industrial Ergonomics* 1992; 9: 343–8.
 34. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001; 81: 1725–89.
 35. Genova HM, Rajagopalan V, Deluca J, Das A, Binder A, Arjunan A et al. Examination of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *PLoS ONE* 2013; e78811.
 36. Giorgio A, Stefano N de. Advanced Structural and Functional Brain MRI in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36: 163–76.
 37. Greenhouse-Tucknott A, Wrightson JG, Raynsford M, Harrison NA, Dekeler J. Interactions between perceptions of fatigue, effort, and affect decrease knee extensor endurance performance following upper body motor activity, independent of changes in neuromuscular function. *Psychophysiology* 2020; 57: e13602.
 38. Gruet M. Fatigue in Chronic Respiratory Diseases: Theoretical Framework and Implications For Real-Life Performance and Rehabilitation. *Front Physiol* 2018; 9: 1285.
 39. Guidelines, Multiple Sclerosis Clinical Practice. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington D.C.: Paralyzed Veterans of America; 1998.
 40. Haan A de, Ruiter CJ de, van der Woude LHV, Jongen PJH. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1534–41.
 41. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol* 2017; 17: 185.
 42. Hartman ME, Ekkekakis P, Dicks ND, Pettitt RW. Dynamics of pleasure-displeasure at the limit of exercise tolerance: conceptualizing the sense of exertional physical fatigue as an affective response. *J Exp Biol* 2019.
 43. Hu M, Muhler N, Robertson N, Winter M. Perceived fatigue and cognitive performance change in multiple sclerosis: Uncovering predictors beyond baseline fatigue. *MultScler Relat Disord* 2019; 32: 46–53.
 44. Hunter SK. Performance Fatigability: Mechanisms and Task Specificity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018.
 45. Husmann F, Gube M, Felser S, Weippert M, Mau-Moeller A, Bruhn S, Behrens M. Central Factors Contribute to Knee Extensor Strength Loss after 2000-m Rowing in Elite Male and Female Rowers. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49: 440–9.
 46. Husmann F, Bruhn S, Mittlmeier T, Zschorlich V, Behrens M. Dietary Nitrate Supplementation Improves Exercise Tolerance by Reducing Muscle Fatigue and Perceptual Responses. *Front Physiol* 2019; 10: 404.
 47. Hyland-Monks R, Cronin L, McNaughton L, Marchant D. The role of executive function in the self-regulation of endurance performance: A critical review. *Prog Brain Res* 2018; 240: 353–70.
 48. Karpatkin H, Cohen ET, Rzetelny A, Parrott JS, Breismeister B, Hartman R et al. Effects of Intermittent Versus Continuous Walking on Distance Walked and Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: A Randomized Crossover Trial. *J Neurol Phys Ther* 2015; 39: 172–8.
 49. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013; 80: 409–16.
 50. Laurin J, Peticci V, Dousset E, Marqueste T, Decherchi P. Group III and IV muscle afferents: role on central motor drive and clinical implications. *Neuroscience* 2015; 290: 543–51.
 51. Lindquist KA, Satpute AB, Wager TD, Weber J, Barrett LF. The Brain Basis of Positive and Negative Affect: Evidence from a Meta-Analysis of the Human Neuroimaging Literature. *Cereb Cortex* 2016; 26: 1910–22.
 52. Linnhoff S, Fiene M, Heinze H-J, Zaehle T. Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis: An Objective Approach to Diagnosis and Treatment by Transcranial Electrical Stimulation. *Brain Sci* 2019.
 53. Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB. Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J*

- Psychosom Res 2017; 100: 1–7.
54. Marcora SM. Do we really need a central governor to explain brain regulation of exercise performance? *Eur J Appl Physiol* 2008; 104: 929–31; author reply 933–5.
 55. Marcora SM, Staiano W. The limit to exercise tolerance in humans: mind over muscle? *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 763–70.
 56. Mauger AR. Fatigue is a pain—the use of novel neurophysiological techniques to understand the fatigue-pain relationship. *Front Physiol* 2013; 4: 104.
 57. McCormick A, Meijen C, Marcora S. Psychological Determinants of Whole-Body Endurance Performance. *Sports Med* 2015; 45: 997–1015.
 58. Meyerspeer M, Boesch C, Cameron D, Dezortová M, Forbes SC, Heerschap A, et al. 31 P magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed* 2020; e4246.
 59. Micklewright D, St Clair Gibson A, Gladwell V, Al Salman A. Development and Validity of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports Med* 2017; 47: 2375–93.
 60. Millet GY, Martin V, Martin A, Vergès S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2489–500.
 61. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96–120.
 62. Morel B, Cléménçon M, Rota S, Millet GY, Bishop DJ, Brosseau O et al. Contraction velocity influence the magnitude and etiology of neuromuscular fatigue during repeated maximal contractions. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25: e432–41.
 63. Morree HM de, Klein C, Marcora SM. Cortical substrates of the effects of caffeine and time-on-task on perception of effort. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 117: 1514–23.
 64. Motl RW, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of caffeine on perceptions of leg muscle pain during moderate intensity cycling exercise. *The Journal of Pain* 2003; 4: 316–21.
 65. Noakes TD. Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Front Physiol* 2012; 3: 82.
 66. Nybo L, Nielsen B. Hyperthermia and central fatigue during prolonged exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2001; 91: 1055–60.
 67. Nybo L. CNS fatigue and prolonged exercise: effect of glucose supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 589–94.
 68. Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur J-P. Non-invasive brain stimulation therapy in multiple sclerosis: a review of tDCS, rTMS and ECT results. *Brain Stimul* 2014; 7: 849–54.
 69. Pasquet B, Carpentier A, Duchateau J, Hainaut K. Muscle fatigue during concentric and eccentric contractions. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1727–35.
 70. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 2–8.
 71. Robertson CV, Marino FE. A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J Appl Physiol* 2016; 120: 464–6.
 72. Roloff ZA, Dicks ND, Krynski LM, Hartman ME, Ekkekakis P, Pettitt RW. Ratings of affective valence closely track changes in oxygen uptake: Application to high-intensity interval exercise. *Performance Enhancement & Health* 2020; 7: 100158.
 73. Romer LM, Haverkamp HC, Amann M, Lovering AT, Pegelow DF, Dempsey JA. Effect of acute severe hypoxia on peripheral fatigue and endurance capacity in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R598–606.
 74. Rooks CR, Thom NJ, McCully KK, Dishman RK. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 134–50.
 75. Rossman MJ, Garten RS, Venturelli M, Amann M, Richardson RS. The role of active muscle mass in determining the magnitude of peripheral fatigue during dynamic exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306: R934–40.
 76. Scherder RJ, Kant N, Wolf ET, Pijnenburg BCM, Scherder EJA. Sensory Function and Chronic Pain in Multiple Sclerosis. *Pain Res Manag* 2018; 2018: 1924174.
 77. Severijns D, Zijdwind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The Assessment of Motor Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; 31: 413–31.
 78. Skurvydas A, Brazaitis M, Andrejeva J, Mickeviciene D, Streckis V. The effect of multiple sclerosis and gender on central and peripheral fatigue during 2-min MVC. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 767–76.
 79. Smirmaul BPC, Moraes AC de, Angius L, Marcora SM. Effects of caffeine on neuromuscular fatigue and performance during high-intensity cycling exercise in moderate hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 27–38.
 80. Smith ICH, Di Newham J. Fatigue and functional performance of human biceps muscle following concentric or eccentric contractions. *J Appl Physiol* 2007; 102: 207–13.
 81. Smith SA, Micklewright D, Winter SL, Mauger AR. Muscle pain induced by hypertonic saline in the knee extensors decreases single-limb isometric time to task failure. *Eur J Appl Physiol* 2020; 120: 2047–58.
 82. Staiano W, Bosio A, Morree HM de, Rampinini E, Marcora S. The cardinal exercise stopper: Muscle fatigue, muscle pain or perception of effort? *Prog Brain Res* 2018; 240: 175–200.
 83. Surakka J, Romberg A, Ruutinen J, Virtanen A, Aunola S, Mäentaka K. Assessment of muscle strength and motor fatigue with a knee dynamometer in subjects with multiple sclerosis: a new fatigue index. *Clin Rehabil* 2004; 18: 652–9.
 84. Taylor JL, Gandevia SC. A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. *J Appl Physiol* 2008; 104: 542–50.
 85. Taylor JL, Amann M, Duchateau J, Meeusen R, Rice CL. Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 2294–306.
 86. Temesi J, Arnal PJ, Davranche K, Bonnefoy R, Levy P, Vergès S, Millet GY. Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 2243–53.
 87. Terry PC, Karageorghis CI, Curran ML, Martin OV, Parsons-Smith RL. Effects of music in exercise and sport: A meta-analytic review. *Psychol Bull* 2020; 146: 91–117.
 88. Thickbroom GW, Sacco P, Kermode AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, Mastaglia FL. Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 1048–53.
 89. Thomas K, Elmeua M, Howatson G, Goodall S. Intensity-Dependent Contribution of Neuromuscular Fatigue after Constant-Load Cycling. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 1751–60.
 90. Tommasin S, Luca F de, Ferrante I, Gurreri F, Castelli L, Ruggieri S et al. Cognitive fatigability is a quantifiable distinct phenomenon in multiple sclerosis. *J Neuropsychol* 2020; 14: 370–83.
 91. Venhorst A, Micklewright D, Noakes TD. Perceived Fatigability: Utility of a Three-Dimensional Dynamical Systems Framework to Better Understand the Psychophysiological Regulation of Goal-Directed Exercise Behaviour. *Sports Med* 2018; 48: 2479–95.
 92. Venhorst A, Micklewright D, Noakes TD. Towards a three-dimensional framework of centrally regulated and goal-directed exercise behaviour: a narrative review. *Br J Sports Med* 2018; 52: 957–66.
 93. Westerblad H. Acidosis Is Not a Significant Cause of Skeletal Muscle Fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 2339–42.
 94. Zijdwind I, Prak RF, Wolkorte R. Fatigue and Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis. *Exerc Sport Sci Rev* 2016; 44: 123–8.

Interessenvermerk

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse:

Dr. Martin Behrens
Bereich für Sportwissenschaft, Institut III
Otto-von-Guericke Universität (OvGU) Magdeburg
Zschokkestraße 32
39104 Magdeburg
martin.behrens@ovgu.de

Quantifizierung motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose

Neurol Rehabil 2021; 27(1): 13–22
© Hippocampus Verlag 2021
DOI 10.14624/NR2101002

K.-C. Broscheid^{1*}, M. Behrens^{1*}, C. Dettmers², M. Jöbges², L. Schega¹

Zusammenfassung

Der Fokus dieser Übersichtsarbeit liegt auf der *motorischen Performance Fatigability* bei Personen mit Multiple Sklerose (PmMS), die die akute Reduktion der physischen Leistungsfähigkeit im Rahmen einer anhaltenden motorischen Aufgabe beschreibt. Das Ziel ist es, einen Einblick in die aktuell genutzten Testprotokolle zur Quantifizierung motorischer Performance Fatigability bei PmMS zu geben. Die bisher genutzten Testprotokolle können in isolierte Muskel- und Ganzkörperbelastungen untergliedert werden. Bei isolierten Muskelbelastungen ist das am häufigsten verwendete Testprotokoll eine isometrisch gehaltene maximale Kontraktion mit definierter Dauer. Der Parameter zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability ist zumeist die Kraftabnahme, die sich aus dem Verhältnis zwischen maximal willkürlicher initialer und finaler Kraft ergibt. Bei Ganzkörperbelastungen wird vor allem der 6-min-Gehtest verwendet. Hier werden verschiedene Gangvariabilitäts- und Gangstabilitätsmaße zur Beurteilung der Leistungsabnahme herangezogen. Mit den meisten isolierten Muskel- und Ganzkörperprotokollen konnte bei PmMS und gesunden Personen ein Leistungsabfall nachgewiesen und zwischen den Gruppen unterschieden werden. Zudem wurde die Bedeutung verschiedener Kontextfaktoren, wie z. B. der Grad der Behinderung oder der MS-Phänotyp, betrachtet. Allerdings ist die Diversität der Testprotokolle groß und somit kein Goldstandard zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability vorhanden. Für zukünftige Studien ist es entscheidend, zusätzliche Kontextfaktoren zu betrachten und die Veränderung der wahrgenommenen Ermüdung/Erschöpfung (*Perceived Fatigability*) stärker in die Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability einzubeziehen.

Schlüsselwörter: Erschöpfung, Ermüdung, Fatigue, Assessment

¹ Bereich für Sportwissenschaft, Otto-von-Guericke Universität (OvGU) Magdeburg

² Kliniken Schmieder Konstanz
* geteilte Erstautorenschaft

Einleitung

Bisher haben die uneinheitlichen Taxonomien, die kaum bekannte Ätiologie und die vagen klinischen Beschreibungen die Quantifizierung der Fatigue-Symptomatik bei Personen mit Multipler Sklerose (PmMS) besonders im klinischen Kontext erschwert. Daher ist es nicht überraschend, dass aktuelle Behandlungen unspezifisch sind und zum Teil unbefriedigende Ergebnisse liefern [65].

Im ersten Teil »Taxonomie und Determinanten motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose« (Behrens et al. [5]) wurde in Anlehnung an Kluger et al. [40], Enoka und Duchateau [20] sowie Gruet [27] eine aktualisierte Taxonomie für Fatigue vorgeschlagen. Diese erlaubt eine bessere Systematisierung von Fatigue, die den wissenschaftlichen sowie auch klinischen Diskurs vereinfachen kann und die zugrundeliegenden Mechanismen in den Fokus stellt. Die Basis dieser Taxonomie ist zunächst die Unterscheidung zwischen *Trait Fatigue* und *State Fatigue*, wobei *Trait Fatigue* die Fatigue-Perzeption eines Menschen über einen längeren Zeitraum abbildet, z. B. Wochen und Monate, die relativ stabil ist. Im klinischen Kontext wird diese häufig mittels

Fragebögen (z. B. Fatigue-Skala für Motorik und Kognition [55]) erfasst und in primäre (direkt MS-bedingt) sowie sekundäre (bedingt durch Zusatzfaktoren wie z. B. Depressionen und Medikamente) Fatigue eingeteilt [8]. Im Gegensatz dazu bezeichnet *State Fatigue* akute und transiente Veränderungen, die durch motorische und/oder kognitive Aufgaben induziert werden [3, 16, 25, 46].

In diesem Überblicksbeitrag beziehen wir uns auf *State Fatigue*, die im Rahmen der Ausführung einer anhaltenden motorischen Aufgabe auftritt. Dabei kann die motorisch induzierte *State Fatigue* als ein beeinträchtigendes psychophysiologisches Symptom charakterisiert werden, das durch die Abnahme der motorischen Leistungsfähigkeit und/oder die erhöhte Wahrnehmung von Fatigue gekennzeichnet ist. Die akute, durch anhaltende motorische Aufgaben induzierte Reduktion der physischen Leistungsfähigkeit wird dabei als *motorische Performance Fatigability* und die durch motorische Aktivität bedingte Veränderung der Wahrnehmung von Fatigue als *Perceived Fatigability* bezeichnet. Diese beiden Dimensionen der motorisch induzierten *State Fatigue* sind interdependent und nicht separierbar [20, 27]. Durch die Bezugnahme auf *Fatigability* ist das Ausmaß der *State Fatigue* von der Zustandsänderung der

Quantification of motor performance fatigability in multiple sclerosis

K.-C. Broscheid, M. Behrens, C. Dettmers, M. Jöbges, L. Schega

Abstract

This article focuses on motor performance fatigability in people with multiple sclerosis (pwMS), which can be defined as the acute and temporary reduction in physical performance induced by a sustained motor task. Here, we provide an overview of the exercise protocols currently used to quantify motor performance fatigability in pwMS. The protocols used to date can be subdivided into isolated muscle and whole-body exercise protocols. The most commonly used isolated muscle exercise protocol is a sustained isometric maximal voluntary contraction of a defined duration. The parameter used to quantify motor performance fatigability is most often the force decrease, which is the ratio between initial and final maximal voluntary contraction force. For whole-body exercise protocols, the 6-min walk test is most often applied. Here, various gait variability and stability measures are used to assess motor performance fatigability in pwMS. By using isolated muscle and whole-body exercise protocols, a performance decline was demonstrated in pwMS as well as healthy subjects, and a differentiation between groups was possible. In addition, we considered the importance of different contextual factors, such as disability level or multiple sclerosis phenotype. However, the testing protocols used here are heterogeneous; no gold standard for analyzing motor performance fatigability is currently available. Future studies should consider additional contextual factors and should quantify perceived fatigability as well as its determinants. This knowledge could help to comprehensively understand motor performance fatigability in pwMS and to develop specific interventions.

Keywords: exhaustion, MS, fatigue, assessment

Neurol Rehabil 2021; 27(1): 13–22, DOI 10.14624/NR2101002
© Hippocampus Verlag 2021

motorischen Performance Fatigability und Perceived Fatigability abhängig. Dadurch wird eine Normalisierung auf die Anforderungen der ausgeführten motorischen Aufgabe und eine klare Abgrenzung von Trait Fatigue möglich (vergleiche **Abbildung 1** in Behrens et al. 2021 [5]).

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den aktuellen Stand des Wissens in Bezug auf die Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability bei PmMS aufzuarbeiten. Die reliable und valide Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability bei PmMS ist essenziell, um Interventionen (z. B. Bewegungstherapien und Medikationen) zu entwickeln, diese zu überprüfen und damit eine Verbesserung der Symptomatik zu schaffen.

Generell weist die motorische Performance Fatigability einen starken Kontextbezug auf und ist unter anderem von den Charakteristika des jeweiligen Menschen (z. B. Geschlecht, Alter, Fitness-Status), der motorischen Aufgabe (z. B. Belastungsdauer und -intensität, Kontraktionsform und -geschwindigkeit), den Umweltbedingungen (z. B. Temperatur, Sauerstoffverfügbarkeit) sowie akuten und chronischen Interventionsmaßnahmen (z. B. Supplemente, Trainingsinterventionen) abhängig [27, 32]. Speziell bei PmMS kommen hier noch weitere Faktoren hinzu, wie der Grad der Behinderung, zumeist wiedergegeben durch die Expanded Disability Status Scale

(EDSS) und ihre Subkategorien [41], sowie der Phänotyp der Erkrankung. Letzterer wird je nach Quelle in rezidivierend-remittierende MS (RRMS), sekundär progressive MS (SPMS), primär progressive MS (PPMS) [47] oder in überwiegend schubförmige bzw. überwiegend progressive MS untergliedert [48]. Deshalb ist es in Abhängigkeit von der Zielstellung wichtig, ein adäquates Testprotokoll zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability zu wählen. In der Vergangenheit wurden sowohl isolierte motorische Aufgaben einer Muskelgruppe als auch komplexe alltagsnähere funktionelle Ganzkörperbewegungen, wie z. B. das Gehen, zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability genutzt. Für beide Herangehensweisen wird im Folgenden eine Übersicht gegeben.

Verfahren zur Quantifizierung motorischer Performance Fatigability**Isolierte Muskelgruppenbelastungen**

In einem Review von Severijns et al. [69] wurden die verschiedenen Methoden zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability bei PmMS mittels isolierter Muskelgruppenbelastungen zusammengestellt. Diese Belastungsprotokolle haben den Vorteil, dass der Einfluss der kardiorespiratorischen Kapazität auf die motorische Performance Fatigability minimiert wird und spezifische neurophysiologische Techniken appliziert werden können. Für diese Art der Quantifizierung von motorischer Performance Fatigability sind Dynamometer erforderlich, die die Messung der produzierten Kraft oder des generierten Drehmomentes eines Muskels bzw. einer Muskelgruppe ermöglichen (im Folgenden wird nur noch der Begriff Kraft verwendet, auch wenn das Drehmoment gemessen wurde). Bisher wurden zum einen isometrische (gehaltene und intermittierende) sowie zum anderen konzentrische und vor allem isokinetische Kontraktionsformen von Muskeln und Muskelgruppen der unteren sowie oberen Extremitäten verwendet. Beide Kontraktionsformen wurden je nach Zielstellung mit maximaler oder submaximaler Belastungsintensität durchgeführt. In diesem Kontext wird als Parameter zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability zumeist die Kraftabnahme nach einer motorischen Aufgabe verwendet, die sich aus dem Verhältnis von maximal willkürlicher initialer und finaler Kraft ergibt. Dazu gehören unter anderem der absolute und prozentuale Kraftabfall, die Rate des Kraftabfalls sowie das Integral und die Steigung der Kraft-Zeit-Kurve, die das Ausmaß der motorischen Performance Fatigability beschreiben. Auf Basis dieser Parameter können zusätzlich verschiedene Fatigue-Indizes berechnet werden. Im Folgenden wird ein Überblick über die Studienlage zu den verschiedenen Testprotokollen und Ergebnisparametern gegeben.

Isometrische Testprotokolle

Die meisten Studien zu motorischer Performance Fatigability bei PmMS basieren auf isometrischen gehaltenen maximalen Testprotokollen. Die Dauer der maximalen willkürlichen Kontraktion variierte von Studie zu Studie zwischen 15 [1] bis 180 Sekunden [56, 80]. Des Weiteren wurden Belastungsprotokolle ohne definierte Dauer verwendet, die abgebrochen wurden, wenn die Kraftabnahme einen gewissen Schwellenwert erreicht hatte [35]. Grundsätzlich wurde in den Studien nachgewiesen, dass zwischen PmMS und gesunden Kontrollpersonen differenziert werden kann und dass die Kraftleistungsminde rung bei PmMS größer war. Bezug nehmend auf die oben herausgestellte Bedeutung des Kontextes haben Steens et al. [73] und Wolkorte et al. [82] mit einem ähnlichen isometrisch gehaltenen maximalen Kontraktionsprotokoll (Dauer 124 Sekunden) des M. interosseus dorsalis PmMS mit RRMS- bzw. SPMS-Phänotyp verglichen. Dabei wurden die letzten sechs Sekunden in Relation zur initialen Maximalkraft gesetzt, um die motorische Performance Fatigability zu beurteilen. Es konnte festgestellt werden, dass PmMS mit SPMS-Phänotyp nach Alterskorrektur einen größeren Kraftabfall aufwies als PmMS mit RRMS-Phänotyp. Dies könnte als ein Zeichen der weitaus stärker fortgeschrittenen Schädigung des zentralen Nervensystems betrachtet werden.

Ein anderer interessanter Aspekt ist weiterhin, inwieweit sich die motorische Performance Fatigability zwischen PmMS mit primärer und sekundärer Trait-Fatigue-Symptomatik unterscheidet. Um dies zu überprüfen, verwendeten Andreassen et al. [1] isometrische maximale willkürliche Kontraktionen des M. quadriceps femoris. Das Protokoll war zu Beginn intermittierend und bestand aus achtmal vier Sekunden maximaler Kontraktion mit jeweils zwei Sekunden Pause und wurde anschließend über 15 Sekunden gehalten. Nur zwischen PmMS und gesunden Kontrollpersonen konnte ein Unterschied in Bezug auf die motorische Performance Fatigability aufgezeigt werden, jedoch nicht zwischen PmMS mit primärer oder sekundärer Trait-Fatigue-Symptomatik.

Neben den MS-Phänotypen und der Trait-Fatigue-Ausprägung ist auch der Grad der Behinderung von zentraler Bedeutung für die Beurteilung der motorischen Performance Fatigability. Mittels eines isometrisch intermittierenden maximalen Belastungsprotokolls der Handgreifmuskulatur wurde nachgewiesen, dass sich der Abfall der maximalen willkürlichen Kraft der leicht betroffenen PmMS (EDSS 1,64 ± 1,02) nicht von dem der gesunden Kontrollpersonen unterschied [34]. Dies weicht von den Ergebnissen aus Untersuchungen sowohl der oberen Extremitäten bei schwerer betroffenen PmMS [63] als auch denen der unteren Extremitäten bei leicht bis schwer betroffenen PmMS [39] ab. Zusammenfassend weist die Datenlage darauf hin, dass die Funktion der oberen Extremitäten im Krankheitsverlauf länger erhal-

ten bleibt. Zudem ist die motorische Performance Fatigability nach maximalen intermittierenden Belastungen zu Beginn der Krankheit weniger im Bereich der oberen Extremitäten als im Bereich der unteren ausgeprägt [80].

Auch Umweltfaktoren, vor allem die Temperatur (Uthoff-Phänomen), haben bei PmMS einen Einfluss auf motorische Performance Fatigability. Durch eine Erhöhung der Körpertemperatur werden neurologische Symptome bei PmMS zeitweise verstärkt [28]. White et al. untersuchten die Auswirkungen passiver Wärme auf die motorische Performance Fatigability bei PmMS [81]. Dafür trugen die PmMS einen mit Wasser gefüllten Anzug. Das Wasser wurde über 45–60 Minuten auf 46 °C erhitzt, bis die Innentemperatur des Anzugs ca. um 0,6 °C anstieg. Das motorische Testprotokoll bestand aus einer drei Minuten isometrisch gehaltenen maximalen willkürlichen Daumenabduktion, bis die Personen nur noch 50 % der initialen Kraft erbringen konnte. Es wurde sowohl unter normalen Temperaturbedingungen als auch mit erhöhter Temperatur gemessen. Im Rahmen der motorischen Tätigkeit wurde die Veränderung der Fatigue-Wahrnehmung, d. h. die Perceived Fatigability, von den Teilnehmenden mittels visueller analoger Skala (VAS) beurteilt. Bei erhöhter Temperatur erzielten beide Gruppen eine signifikant höhere Perceived Fatigability, wobei diese bei PmMS ausgeprägter war. Durch das Uthoff-Phänomen erklärbar, war die Perceived Fatigability bei PmMS durch die passive Wärme einwirkung allerdings bereits vor der motorischen Aufgabe erhöht. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die Ausprägung der motorischen Performance Fatigability, also die Abnahme der maximalen willkürlichen Kontraktionskraft, nach Wärmeapplikation bei PmMS größer war.

Auf Basis der dynamometrisch erhobenen mechanischen Parameter können zudem statische und dynamische Fatigue-Indizes für maximale Belastungsprotokolle berechnet werden. Ein statischer Fatigue-Index wurde erstmals von Djaldetti et al. [18] publiziert und beschreibt das Verhältnis zwischen muskulärer Ausdauer während einer 30-sekündigen maximalen willkürlichen Kontraktion und der initialen maximalen willkürlichen Kontraktionskraft. Dieser Index basiert auf der Berechnung der Fläche unter der Kraft-Zeit-Kurve (Integral) über die gesamte isometrisch gehaltene Kontraktionsperiode von 0 bis 30 Sekunden. Das Integral während der 30 Sekunden wird durch das hypothetische Integral geteilt, das sich ergeben würde, wenn die Person die maximale Anfangskraft während der gesamten 30 Sekunden aufrechterhalten könnte und somit keine motorische Performance Fatigability zeigen würde (statischer Fatigue-Index = 100 % * [1 - (Integral_{t=30s} / [F_{max}^{0-30s} * 30s])]). Der Vorteil des statischen Fatigue-Index ist, dass die maximale Kraft mitberücksichtigt wird. Es konnte gezeigt werden, dass PmMS mit pyramidalen Schädigungen (EDSS) einen höheren statischen Fatigue-Index aufwies als PmMS ohne diese Symptomatik. Beide

Subgruppen unterschieden sich zudem von den gesunden Kontrollpersonen.

In den Folgejahren wurden verschiedene Variationen des statischen Fatigue-Index eingeführt. Schwid et al. [64] stellten drei statische Indizes sowie einen dynamischen Fatigue-Index vor, die sich vor allem darin unterschieden, welcher Zeitausschnitt genutzt und ob die Maximalkraft oder das Integral betrachtet wurden. Des Weiteren wurde die Test-Retest-Reliabilität aller Fatigue-Indizes (auch der von Djaldetti et al. [18]) bei PmMS und gesunden Kontrollpersonen überprüft. Zum einen zeigten Schwid et al. [64], dass alle statischen Fatigue-Indizes, besser als der dynamische, eine Leistungsabnahme bei PmMS und gesunden Personen abbilden konnten und dass diese bei PmMS signifikant höher war. Es gab jedoch starke Variationen in der motorischen Performance Fatigability zwischen den untersuchten Muskelgruppen. Die Leistungsabnahme, gemessen anhand der statischen Fatigue-Indizes, unterschied sich im Hinblick auf die Greifmuskulatur, die Knieextensoren, die Dorsalflexoren und die Ellbogenextensoren zwischen PmMS und gesunden Kontrollpersonen. Zum anderen wiesen Schwid et al. [64] nach, dass die integralbasierten Verfahren reliabler sind. Der dynamische Fatigue-Index wies bei beiden Gruppen eine schlechte Reproduzierbarkeit auf, was eventuell an der Handgreifaufgabe und deren Durchführung gelegen haben könnte. Surakka et al. [74] entwickelten einen weiteren integralbasierten statischen Fatigue-Index, der den Zeitpunkt des maximalen Kraftwertes in den initialen fünf Sekunden berücksichtigt. Diese Ergebnisse ergänzen die Daten von Schwid et al. [64] und zeigten erneut, dass integralbasierte Verfahren zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability der Knieextensoren und -flexoren bei PmMS reliabel sind. Weitere Studien [36–38] griffen diesen Index [74] ebenfalls auf und zeigten vergleichbare Ergebnisse. Die aufgeführten Studien wiesen zudem nach, dass motorische Performance Fatigability vom Behinderungsgrad (EDSS) abhängig ist.

Einige wenige Studien haben auch isometrisch gehaltene/intermittierende submaximale Testprotokolle angewendet. Latash et al. führten z. B. eine 60 Sekunden isometrisch gehaltene Kontraktionen von 25%, 50%, 75% und 100% der maximalen willkürlichen Kontraktionskraft der Knieextensoren durch [44]. Es konnte beobachtet werden, dass es keine Unterschiede zwischen PmMS und gesunden Kontrollpersonen bei 25% und 50% der maximal willkürlichen Kontraktionskraft gab. PmMS zeigten aber sowohl bei 75% als auch bei 100% und die gesunden Kontrollpersonen erst bei 100% einen Kraftabfall im Sinne der motorischen Performance Fatigability.

Thickbroom et al. nutzten ein 20 Minuten isometrisch intermittierendes submaximales Testprotokoll (40% der maximalen willkürlichen Kontraktionskraft) bei einer Zeigefingerabduktion und quantifizierten die

Kraftabnahme [75]. PmMS konnten zwar initial weniger Kraft aufbringen als die gesunden Kontrollpersonen, aber in beiden Gruppen wurde nach dem Belastungsprotokoll eine vergleichbare Kraftreduktion erfasst.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Severijns et al. [68], nur dass die motorische Aufgabe unterschiedlich war (isometrisch gehaltene submaximale Greifaufgabe; Intensität: 15% und 25% der maximal willkürlichen Kraft; Gesamtdauer: 18 min) und zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability ein statischer und ein dynamischer Fatigue-Index [64] herangezogen wurden. Zusätzlich wurde das Ausmaß der Perceived Fatigability, induziert durch die motorische Aufgabe, mittels VAS (0–10) abgefragt. Diese war bei PmMS signifikant größer als bei den gesunden Kontrollpersonen.

Dynamische Testprotokolle

Neben den isometrischen wurden auch dynamische (konzentrische und isokinetische) Muskelkontraktionsprotokolle verwendet, um die motorische Performance Fatigability bei PmMS zu quantifizieren. Der Vorteil isokinetischer Protokolle ist, dass die Bewegung geschwindigkeitsfixiert und somit auch kontrollierter als bei anderen dynamischen Belastungsprotokollen ist. Zudem lassen sich durch diese Protokolle bewegungsgeschwindigkeitsabhängige Veränderungen der motorischen Performance Fatigability abbilden.

Das in diesem Kontext am häufigsten verwendete Protokoll zur Quantifizierung motorischer Performance Fatigability besteht aus der Durchführung einer vorher festgelegten Anzahl maximaler willkürlicher Kontraktionen (25–50) bei einer Winkelgeschwindigkeit von 180 °/s [10, 59]. Zudem gibt es Protokolle, die auf maximalen willkürlichen Kontraktionen basieren und so lange ausgeführt werden, bis ein Kraftabfall auf z. B. 50% des Maximums erreicht ist [19]. Der am häufigsten berichtete Ergebnisparameter bei maximalen isokinetischen Belastungsprotokollen ist ein Fatigue-Index, der den prozentualen Rückgang der motorischen Leistung vom Beginn bis zum Ende des Protokolls darstellt [10, 59, 76]. Einige Autoren stellen jedoch die Reliabilität dieses Index infrage und präferieren die Steigung der Regressionslinie als Maß für den Kraftabfall und damit zur Beurteilung von motorischer Performance Fatigability [10].

In der Vergangenheit wurden reliable isokinetische motorische Performance Fatigability provozierende Testprotokolle für Personen mit verschiedenen neurologischen Beeinträchtigungen vorgestellt [42, 53]. Lambert et al. [42] sowie weitere Autoren [10, 54] postulierten, dass die motorische Performance Fatigability reliabler zu quantifizieren ist, wenn die gemittelte Arbeit über alle Kontraktionszyklen berechnet und nicht nur ein bestimmter Ausschnitt verwendet wird.

Lambert et al. nutzten das Standardprotokoll (180 °/s und 30 Wiederholungen) und konnten nachweisen, dass sowohl der Fatigue-Index der Knieextensoren und

-flexoren als auch die erbrachte mittlere Gesamtarbeit über alle 30 Kontraktionszyklen eine stärkere motorische Performance Fatigability bei PmMS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufdeckten.

Moreau et al. [53] und Boudarham et al. [7] demonstrierten, dass motorische Performance Fatigability ebenfalls reliabel mit 50 konzentrisch intermittierenden maximalen Kontraktionen der Knieextensoren mit einer Winkelgeschwindigkeit von 60°/s und einem passiven Zurückführen zur Ausgangsposition gemessen werden kann. Hameau et al. [30] wendeten dieses Protokoll bei PmMS an und zeigten, wie auch schon bei den isometrischen Verfahren beschrieben, dass moderat eingeschränkte PmMS (EDSS 4–6) einen höheren Grad an motorischer Performance Fatigability abbildeten als leicht betroffene PmMS (EDSS < 4).

Ganzkörperbelastungen: Gehen

Bei den im vorherigen Kapitel aufgezeigten Testverfahren wurden Belastungsprotokolle für isolierte Muskelgruppen vorgestellt, die ein Dynamometer zur Quantifizierung mechanischer Parameter benötigen und, durch die isolierte motorische Aktivität, keine alltagsnahen Bewegungen abbilden. Die Frage ist, inwieweit diese Erkenntnisse helfen, motorische Performance Fatigability bei komplexen Alltagsbewegungen zu verstehen, die mehrere Muskelgruppen sowie Gelenkkomplexe involvieren und höhere Anforderungen an die kardiorespiratorische Kapazität stellen. Deshalb wurde in der Vergangenheit versucht, alltagsnahe Testverfahren zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability bei PmMS zu entwickeln. Die wichtigste Alltagsbewegung ist die bipedale Lokomotion, d. h. das Gehen, das erforderlich ist, um sozial integriert zu bleiben und eine hohe Lebensqualität zu erhalten [26, 57]. Allerdings gibt es bisher keinen Goldstandard, um die motorische Performance Fatigability von PmMS beim Gehen zu erfassen. Die Testverfahren zur Bestimmung motorischer Performance Fatigability beim Gehen sind sehr divers in Bezug auf das Setting, d. h. den Untergrund (Laufband vs. freies Gehen), die Dauer und die Zielparame-ter. Im klinischen Alltag werden vor allem kurze, möglichst kostengünstige und von der Expertise leicht umsetzbare Gehstests verwendet.

Leone et al. [45] haben deshalb, basierend auf dem klinisch etablierten 6-Minuten-Gehtest (6MGT), den Distance-Walked-Index entwickelt. Dieser wird aus der prozentualen Abnahme der Gehstrecke von der 1. zur 6. Minute berechnet. Nimmt die Gehstrecke um mehr als 15% ab, wird dies als motorische Performance Fatigability bei PmMS bewertet. Diese Multicenter-Studie berücksichtigte nicht nur die Schwere der Erkrankung (EDSS), sondern auch den MS-Phänotyp. Mehr als ein Drittel der PmMS zeigten eine ganginduzierte motorische Performance Fatigability während des 6MGT,

wobei die Leistungsabnahme bei stärker eingeschränkten Personen (bis zu 51%) und bei Personen mit PPMS-/SPMS-Phänotyp (bis zu 50%) am größten war. In einer neueren Veröffentlichung wurde der Grenzwert auf 10% reduziert [77].

Phan-Ba et al. [57] führten in ihrer Arbeit den Dezerelerationsindex ein. Dieser setzt die Gehgeschwindigkeit auf den letzten 100 m des 500-m-Gehtests zu der Gehgeschwindigkeit beim 25-Fuß-Gehtest mit dynamischem Start ins Verhältnis. Dieses Verhältnis zwischen der langsamsten und schnellsten Gehgeschwindigkeit war nur bei PmMS mit einem EDSS-Score von 4–6, einem pyramidalen oder zerebellären Funktionssystem-Score von 3 (EDSS) oder einer maximal berichteten Gehstrecke ≤ 4.000 m signifikant niedriger. Piérard et al. [58] definierten einen Grenzwert des Dezerelerationsindex von 0,8, um auf motorische Performance Fatigability zu schließen. Sie stellten fest, dass PmMS mit einem Dezerelerationsindex $\leq 0,8$ und in Abhängigkeit vom Grad der Behinderung unterschiedliche Ausprägungen motorischer Performance Fatigability aufwiesen. PmMS mit einem EDSS ≤ 3 zeigten Variationen in der Schrittweite, die als schlechtere dynamische Balance interpretiert werden kann, und bei PmMS mit einem EDSS > 3 wurde eine Reduktion der Gehgeschwindigkeit festgestellt.

Burschka et al. [11] fokussierten in ihrer Studie auf die Veränderung der Gehgeschwindigkeit beim 6MGT und 12-Minuten-Gehtest als Marker für motorische Performance Fatigability. Im Rahmen ihrer Studie untersuchten sie drei Gruppen: PmMS mit leichter (EDSS 0–3,5) und mittelgradiger Behinderung (EDSS 4–5) sowie eine gesunde Kontrollgruppe. Die Gesunden wiesen einen U-förmigen Verlauf der Gehgeschwindigkeit auf, das heißt, zu Beginn und am Ende war die Gehgeschwindigkeit am höchsten. Die MS-Gruppen zeigten bei beiden Gehstests eine lineare Abnahme der Gehgeschwindigkeit, wobei der Unterschied beim 6MGT bei der MS-Gruppe mit leichter Behinderung nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe war. Weitere Studien wiesen ebenfalls eine signifikante Abnahme der Gehgeschwindigkeit als Indikator für motorische Performance Fatigability beim 6MGT nach, die vor allem die mittel bis schwer eingeschränkten PmMS betraf [21, 71]. Zusätzlich war in diesen Studien eine Abnahme der Schrittlänge, eine Zunahme der Schrittzeit, der bipedalen Phase, Schritt- bzw. Einbeinphasenasymmetrie [21] sowie eine erhöhte Schrittzeit- und bipedale Phasenvariabilität [71] zu beobachten.

Im Gegensatz zu diesen Studien stehen allerdings die Ergebnisse von Shema-Shiratzky et al. [70], die ebenfalls die kinematischen Gangparameter beim 6MGT gemessen haben, um motorische Performance Fatigability zu bestimmen. Dabei wurde jede Minute einzeln betrachtet und die PmMS in Abhängigkeit von der Schwere der Behinderung (EDSS) eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Kadenz, die Doppelschrittzeitvariabi-

lilität, die Doppelschritt- und Schrittmäßigkeit sowie die Gangkomplexität im Verlauf des 6MGT verschlechterten. Allerdings konnte auch herausgestellt werden, dass sich die Gehgeschwindigkeit und die Schwunzeitasymmetrie nicht signifikant veränderten und das auch nicht bei den schwerer betroffenen PmMS.

Abgesehen von diesen im klinischen Alltag bereits genutzten linearen Verfahren gibt es noch weitere nicht-lineare Ansätze zur Ganganalyse. Zyklische Bewegungen, wie z. B. das Gehen, sind dynamische Systeme. Um motorische Performance Fatigability zu quantifizieren, wird überprüft, wie stabil/instabil (chaotisch) das System ist und wie sich dieser Zustand über den Verlauf der motorischen Aufgabe verändert. Der Vorteil gegenüber den linearen Verfahren ist, dass die Dynamik der kontinuierlichen Bewegung und deren Fluktuationen zur Bestimmung der Gangstabilität genutzt werden [50].

Eine nichtlineare Methode der Ganganalyse ist die Berechnung der lokalen dynamischen Stabilität [17], die auch zur Charakterisierung der motorischen Performance Fatigability herangezogen werden kann. Auf der Grundlage von 3-D-Beschleunigungsdaten wird der größte Lyapunov-Exponent bestimmt. Der Lyapunov-Exponent ist in einem dynamischen System ein Stabilitätsmaß und beschreibt, inwieweit sich zwei Trajektorien (hier Gangzyklen) über die Zeit annähern oder auseinanderentwickeln. Wird der Lyapunov-Exponent größer, wird das System instabiler [62]. Dieses Verfahren wird allerdings sehr kontrovers diskutiert, da bisher keine Einigung über die Platzierung der Sensoren (Füße, Rumpf), das Setting der Messung (Laufband, ebener Boden) und das Berechnungsverfahren gefunden wurde [29]. Nichtsdestotrotz wurde die lokale dynamische Stabilität für jede Minute des 6MGT bei PmMS und einer gesunden Kontrollgruppe berechnet [2]. Es konnte nachgewiesen werden, dass in den ersten drei Minuten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen existierte. In den letzten drei Minuten wiesen allerdings 60% der PmMS ein instabiles Gangverhalten auf, das als motorische Performance Fatigability interpretiert wurde.

Eine weitere nichtlineare Methode ist der Fatigue-Index Kliniken Schmieder [67], der auf der Attraktor-Methode basiert [50]. Auch hier wird auf der Grundlage von 3-D-Beschleunigungsdaten eine Art Mittelwert aller Gangzyklen (Limit-Cycle Attraktor) und deren Variabilität berechnet. Für den Fatigue-Index Kliniken Schmieder wird die relative Veränderung dieser Limit-Cycle Attraktoren (ΔM) und der Variabilität der Gangzyklen um diese Attraktoren (ΔD) zwischen zwei Messzeitpunkten in Relation gesetzt. In der konkreten Umsetzung gehen die PmMS mit Wohlfühlgeschwindigkeit plus 10% bis zu 60 Minuten oder bis zu einem Erschöpfungsgrad von 17 auf der Borg Skala [6] auf dem Laufband. Die erste Minute wird dann mit der letzten verglichen. Nur wenn beide Faktoren ΔM und ΔD sich deutlich verändern, wird dies als motorische Performance Fatiga-

bility interpretiert (Grenzwert ≥ 4). Bisher gibt es jedoch nur vereinzelte Studien, die den Fatigue-Index Kliniken Schmieder in diesem Kontext angewendet haben [15, 66].

Diskussion

Isolierte Muskelgruppenbelastungen

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Quantifizierung motorischer Performance Fatigability im Rahmen isolierter Muskelgruppenbelastungen am häufigsten mittels isometrisch gehaltener maximaler willkürlicher Kontraktionen erfasst wurde. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass diese Protokolle gut standardisierbar sind, sodass die motorische Performance Fatigability schnell induziert und als Kraftabfall quantifiziert werden kann [72]. Zudem hat es sich als vorteilhaft erwiesen, eine vordefinierte Belastungsdauer zu nutzen und nicht die Kraftabnahme bis zu einem gewissen Prozentsatz der maximalen willkürlichen Kraft. Bei Letzterem spielen vor allem psychometrische Faktoren eine größere Rolle, die einen zusätzlichen Einfluss haben und die Reliabilität der Ergebnisse beeinflussen können [60]. Generell ist aber die Diversität der Belastungsdauer ein Problem, um eine Aussage über motorische Performance Fatigability bei PmMS treffen zu können. Je nach Intensität und Dauer der Kontraktion können der motorischen Performance Fatigability verschiedene Mechanismen zugrunde liegen [43, 82].

Weiterhin haben Studien gezeigt, dass die verschiedenen Fatigue-Indizes, die sich auf das Verhältnis der Kraftwerte am Anfang und Ende einer Kontraktion stützen, keine zufriedenstellende Reliabilität aufweisen [64, 74]. Dies ist wahrscheinlich auf die hohe Variabilität der Kraftwerte gegen Ende der Kontraktion zurückzuführen [14]. Im Gegensatz dazu haben sich integralbasierte Verfahren als reliabler herausgestellt [64, 74].

Zudem ist die Belastungsintensität der Testprotokolle wichtig. Anhand der aufgeführten isometrisch gehaltenen/intermittierenden submaximalen Protokolle wurde aufgezeigt, dass mit zu niedriger Belastungsintensität keine motorische Performance Fatigability induziert wird, unabhängig vom Grad der Behinderung oder des MS-Phänotyps [44, 68, 75]. Zu kritisieren ist allerdings, dass die Testprotokolle sehr kurz waren und eventuell die Belastungsdauer nicht ausreichend war, um motorische Performance Fatigability zu provozieren.

Es wurden jedoch nicht nur isometrische, sondern auch vereinzelt isokinetisch konzentrische maximale Belastungsprotokolle verwendet. Diese dynamischen Protokolle haben den Vorteil, dass sie den Kontraktionsformen, die im Alltag relevant sind, näher kommen als isometrische Kontraktionen [79]. Sie benötigen jedoch eine verhältnismäßig teure apparative Ausstattung.

Wie im ersten Teil »Taxonomie und Determinanten motorischer Performance Fatigability bei Multipler Skle-

rose« (Behrens et al. [5]) dargestellt, wird das Ausmaß der motorischen Performance Fatigability nach anhaltenden physischen Aktivitäten durch die Reduktion der Muskelaktivierung und kontraktile Funktion determiniert. Die relativen Beiträge der neuronalen und muskulären Faktoren zur Leistungsabnahme können durch verschiedene neurophysiologische Techniken aufgeklärt werden, die sich methodisch am besten bei isolierten Muskelgruppenbelastungen umsetzen lassen. Durch die Nutzung der transkraniellen Magnetstimulation und peripheren elektrischen Nervenstimulation in Kombination mit der Dynamometrie und Elektromyographie lassen sich Veränderungen der Muskelaktivierung und kontraktile Funktion sehr gut quantifizieren [4, 52]. Alternativ und/oder komplementär können weitere Techniken zum Monitoring neuronaler und muskulärer Veränderungen während anhaltender motorischer Aufgaben genutzt werden. Zur Quantifizierung von kortikalen Aktivitätsänderungen während anhaltender motorischer Aufgaben kann die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) eingesetzt werden [61]. Sollen zusätzlich subkortikale Strukturen untersucht werden, bietet sich die funktionelle Magnetresonanztomographie an [23]. Veränderungen in der Arbeitsmuskulatur lassen sich mit der muskulären NIRS abbilden [22]. Soll der Energiestoffwechsel im Detail untersucht werden, kann z. B. auf die ³¹P-Phosphor-Magnetresonanztomographie zurückgegriffen werden [51].

Ganzkörperbelastung: Gehen

Bei den Ganzkörperbelastungen fokussieren die meisten Testverfahren auf die Veränderung des Gehverhaltens beim 6MGT, der im klinischen Setting bereits vielfältig genutzt wird. Mit den verschiedenen Herangehensweisen konnten Veränderungen der Gangsymmetrie, der Gehgeschwindigkeit und einzelner spatio-temporaler Parameter sowie deren Variabilität nachgewiesen werden. Zum Teil sind die Ergebnisse allerdings widersprüchlich und werfen damit die Frage auf, ob die Abnahme der Gehgeschwindigkeit über den 6MGT ein aussagekräftiger Parameter zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability ist [45, 70]. Durch Kompensationsmechanismen, wie z. B. des Oberkörpers [49], kann die Geschwindigkeit vereinzelt aufrechterhalten werden, auch wenn deutliche motorische Performance Fatigability vorliegt. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass sich die motorische Performance Fatigability sehr divers auf die motorische Aufgabe auswirkt. Deshalb ist ein einzelner kinematischer Parameter, wie z. B. die Gehgeschwindigkeit, nicht ausreichend, um motorische Performance Fatigability zu quantifizieren.

Einige Studien, die nichtlineare dynamische Ansätze verwendet haben, konnten ebenfalls die motorische Performance Fatigability parametrisieren. In diesem Kontext ist jedoch anzumerken, dass diese Verfahren

zeitlich aufwendig sind (Fatigue-Index Kliniken Schmießer), bisher keine Einigkeit zum optimalen Setting existiert (Laufband vs. freies Gehen) und die Verfahren aufgrund fehlender Vereinfachung in der Anwendung nicht problemlos im klinischen Setting durchgeführt werden können.

Insgesamt kann in Bezug auf die vorgestellten Verfahren zur Bestimmung der motorischen Performance Fatigability mittels Ganganalyse festgestellt werden, dass die Probanden zumeist ohne eine notwendige Gewöhnungsphase aus dem Stand starten. Diese ist nur bei der Bestimmung des Dezelerationsindex mit dynamischem Start vorgesehen. Es ist bekannt, dass dynamische Systeme gerade am Anfang wesentlich größere Oszillationen aufweisen und erst mit einer gewissen Einschwingzeit stabil werden. Dieses Phänomen wird auch als Transienteneffekt bezeichnet [78]. Folglich wäre es interessant, die oben beschriebenen Ansätze zur Ganganalyse mit einem dynamischen Start zu überprüfen und/oder die zweite mit der letzten Minute beim Gehen zu vergleichen.

Die genaue Quantifizierung der neuronalen und muskulären Beiträge zur motorischen Performance Fatigability beim Gehen gestaltet sich schwieriger als bei Belastungen isolierter Muskelgruppen. Unter Nutzung neurophysiologischer Techniken, wie z. B. der peripheren elektrischen Nervenstimulation, und der Dynamometrie könnten ganginduzierte Veränderungen in der Muskelaktivierung und kontraktile Funktion durch einen Prä-/Post-Vergleich abgebildet werden. Das ist jedoch methodisch aufwendig und nur schwer umsetzbar. Zudem sind die neuronalen und vor allem muskulären Veränderungen durch anhaltende motorische Aufgaben sehr flüchtig und könnten nicht valide erfasst werden [24, 33], da die Probanden nach dem Gehprotokoll auf ein Dynamometer transferiert werden müssten.

Abgeleitet aus den zuvor genannten Argumenten zur mechanistischen Aufklärung der motorischen Performance Fatigability bieten alternative Techniken, wie z. B. die funktionelle NIRS, valide Möglichkeiten zur Quantifizierung kortikaler Aktivitätsveränderungen während einer anhaltenden Gehaufgabe. Im Vergleich zur Elektroenzephalographie ist die funktionelle NIRS robust gegenüber Bewegungsartefakten und erlaubt das Monitoring verschiedener am Gang beteiligter Gehirnareale (z. B. präfrontaler Cortex, motorische und sensorische Cortices). Bei PmMS wurde bisher vor allem die Aktivierung des präfrontalen Cortex beim einfachen Gehen und Gehen mit Zusatzaufgabe mittels funktioneller NIRS untersucht [12, 31]. Zudem konnte die Inter-Session-Reliabilität der funktionellen NIRS für ausgewählte Parameter während des einfachen Gehens bei PmMS nachgewiesen werden [9].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sowohl mit isolierten Muskelgruppen- als auch Ganz-

körperbelastungen Veränderungen in der Leistungsfähigkeit gemessen und zwischen PmMS und gesunden Kontrollpersonen unterschieden werden konnte. Allerdings existieren zahlreiche Belastungsprotokolle und es herrscht Uneinigkeit darüber, welche Parameter in den unterschiedlichen Settings die höchste Aussagekraft im Hinblick auf die Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability haben. Einigkeit herrscht hingegen darüber, dass sowohl der mittels EDSS oder Teilaspekten des EDSS (z.B. pyramidale Schädigungen) bestimmte Behinderungsgrad, der MS-Phänotyp (RRMS, SPMS, PPMS bzw. überwiegend schubförmige, überwiegend progressive MS) als auch auch Umweltfaktoren (z.B. Temperatur [Uhthoff-Phänomen]) eine entscheidende Rolle in der Beurteilung der motorischen Performance Fatigability spielen und bei Messungen zwingend beachtet werden sollten.

Fazit

In dieser Übersichtsarbeit wird verdeutlicht, dass mit maximalen isolierten Muskel- bzw. Muskelgruppenbelastungen die motorische Performance Fatigability provoziert und damit zwischen PmMS und gesunden Personen differenziert werden kann. Die Befunde sind hinsichtlich der Ganzkörperbelastung Gehens heterogener. Das könnte unter anderem daran liegen, dass die Belastungsintensität beim Gehen häufig nicht ausreichend ist, um motorische Performance Fatigability zu induzieren. Dies wird sehr wahrscheinlich insbesondere bei PmMS der Fall sein, die einen geringen Grad der Behinderung und eine gute körperliche Verfassung aufweisen.

In der Zukunft sollte überprüft werden, ob alternative Ganzkörperprotokolle besser geeignet sind, um die motorische Performance Fatigability bei PmMS abzubilden. Dafür bieten sich z.B. fahrradergometrische Verfahren an, die ein Monitoring der mechanischen Leistung ermöglichen [13]. Damit könnten verschiedene Belastungsintensitäten in Relation zur maximalen Leistungsfähigkeit appliziert und auf ihre Aussagekraft zur Quantifizierung der motorischen Performance Fatigability bei PmMS überprüft werden. Aufgrund der starken Alltagsrelevanz des Gehens ist es dennoch wichtig, die existierenden Testprotokolle weiterzuentwickeln und neben der Geschwindigkeit verstärkt Gangvariabilitäts- und Gangstabilitätsmaßen zu quantifizieren.

Unabhängig vom gewählten Belastungsprotokoll ist es unerlässlich, Kontextfaktoren mit in die Betrachtung aufzunehmen und den Einfluss der eng verknüpften Perceived Fatigability intensiver zu untersuchen. Dafür sollten die wahrgenommene Ermüdung/Erschöpfung sowie ihre wichtigsten Einflussfaktoren sowohl vor und nach als auch während der Belastung quantifiziert werden. Diese werden in dieser Ausgabe der Neurologie & Rehabilitation von Behrens et al. [5] näher erläutert.

Literatur

1. Andreassen AK, Jakobsen J, Petersen T, Andersen H. Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Mult Scler* 2009; 15: 818–27.
2. Arpan I, Fino PC, Fling BW, Horak F. Local dynamic stability during long-fatiguing walks in people with multiple sclerosis. *Gait Posture* 2020.
3. Behrens M, Mau-Moeller A, Lischke A, Katlun F, Gube M, Zschorlich V et al. Mental Fatigue Increases Gait Variability During Dual-task Walking in Old Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 792–7.
4. Behrens M, Zschorlich V, Mittlmeier T, Bruhn S, Husmann F. Ischemic Preconditioning Did Not Affect Central and Peripheral Factors of Performance Fatigability After Submaximal Isometric Exercise. *Front Physiol* 2020; 11: 371.
5. Behrens M, Broscheid K-C, Schega L. Taxonomie und Determinanten motorischer Performance Fatigability bei Multipler Sklerose. *Neurol Rehabil* 2021; 27(1): 3–12.
6. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign, Ill.: Human Kinetics; 1998.
7. Boudarham J, Roche N, Teixeira M, Hameau S, Robertson J, Bensmail D, Zory R. Relationship between neuromuscular fatigue and spasticity in chronic stroke patients: a pilot study. *J Electromyogr Kinesiol* 2014.
8. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 2010; 33: 1061–7.
9. Broscheid K-C, Hamacher D, Lamprecht J, Sailer M, Schega L. Inter-Session Reliability of Functional Near-Infrared Spectroscopy at the Prefrontal Cortex While Walking in Multiple Sclerosis. *Brain Sci* 2020.
10. Burdett R, Vanswearingen J. Reliability of Isokinetic Muscle Endurance Tests. *J Orthop Sports Phys Ther* 1987; 8: 484–8.
11. Burschka JM, Keune PM, Menge U, Oy UH-v, Oschmann P, Hoos O. An exploration of impaired walking dynamics and fatigue in Multiple Sclerosis. *BMC Neurol* 2012; 12: 1–8.
12. Chaparro G, Balto JM, Sandroff BM, Holtzer R, Izzetoglu M, Motl RW, Hernandez ME. Frontal brain activation changes due to dual-tasking under partial body weight support conditions in older adults with multiple sclerosis. *J Neuroeng Rehabil* 2017.
13. Coates KD, Aboodarda SJ, Krüger RL, Martin T, Metz LM, Jarvis SE, Millet GY. Multiple sclerosis-related fatigue: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability. *J Neurophysiol* 2020; 124: 1131–43.
14. Contessa P, Adam A, Luca CJ de. Motor unit control and force fluctuation during fatigue. *J Appl Physiol* (1985) 2009; 107: 235–43.
15. Dettmers C, Riegger M, Müller O, Vieten M. Fatigability Assessment Using the Fatigue Index Kliniken Schmieder (FKS) Is Not Compromised by Depression. *Health* 2016; 08: 1485–94.
16. Dettmers C, Schmidt R, Jöbges M. Fatigue und Fatigability bei Multipler Sklerose – Leistungsbeurteilung. *Rehabilitation* 2020; 59: 327–9.
17. Dingwell JB, Cusumano JP. Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 10: 848.
18. Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 1996; 46: 632–5.
19. Emery L, Sitler M, Ryan J. Mode of Action and Angular Velocity Fatigue Response of the Hamstrings and Quadriceps. *IES* 1994; 4: 91–5.
20. Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 2228–38.
21. Escudero-Urbe S, Hochsprung A, Izquierdo-Ayuso G. Gait pattern changes after six-minute walk test in persons with multiple sclerosis. *Physiother Res Int* 2019; 24: e1741.
22. Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011; 369: 4577–90.
23. Fontes EB, Okano AH, Guio F de, Schabot EJ, Min LL, Basset FA et al. Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. *Br J Sports Med* 2015; 49: 556–60.
24. Froyd C, Millet GY, Noakes TD. The development of peripheral fatigue and short-term recovery during self-paced high-intensity

- ty exercise. *J Physiol* 2013; 591: 1339–46.
25. Genova HM, Rajagopalan V, Deluca J, Das A, Binder A, Arjunan A et al. Examination of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *PLoS ONE* 2013; e78811.
 26. Gijbels D, Alders G, van Hoof E, Charlier C, Roelants M, Broekmans T et al. Predicting habitual walking performance in multiple sclerosis: relevance of capacity and self-report measures. *Mult Scler* 2010; 618–26.
 27. Gruet M. Fatigue in Chronic Respiratory Diseases: Theoretical Framework and Implications For Real-Life Performance and Rehabilitation. *Front Physiol* 2018; 9: 1285.
 28. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995; 129: 1–8.
 29. Hamacher D, Hamacher D, Singh NB, Taylor WR, Schega L. Towards the assessment of local dynamic stability of level-grounded walking in an older population. *Med Eng Phys* 2015; 37: 1152–5.
 30. Hameau S, Zory R, Latrille C, Roche N, Bensmail D. Relationship between neuromuscular and perceived fatigue and locomotor performance in patients with multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53: 833–40.
 31. Hernandez ME, Holtzer R, Chaparro G, Jean K, Balto JM, Sandroff BM et al. Brain activation changes during locomotion in middle-aged to older adults with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2016; 370: 277–83.
 32. Hunter SK. Performance Fatigability: Mechanisms and Task Specificity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018.
 33. Husmann F, Mittlmeier T, Bruhn S, Zschorlich V, Behrens M. Impact of Blood Flow Restriction Exercise on Muscle Fatigue Development and Recovery. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50: 436–46.
 34. Ickmans K, Simoons F, Nijs J, Kos D, Cras P, Willekens B, Meeus M. Recovery of peripheral muscle function from fatiguing exercise and daily physical activity level in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 122: 97–105.
 35. Iriarte J, de CPN. Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998.
 36. Kalron A, Achiron A, Dvir Z. Muscular and gait abnormalities in persons with early onset multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2011; 35: 164–9.
 37. Kalron A, Achiron A, Dvir Z. Motor impairments at presentation of clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: Characterization of different disease subtypes. *Neuro-Rehabilitation* 2012; 31: 147–55.
 38. Kalron A, Dvir Z, Gurevich M, Achiron A. Do motor impairments detected on onset of multiple sclerosis suggest an early second attack? A prospective study. *NeuroRehabilitation* 2013; 33: 423–30.
 39. Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG. Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1162–9.
 40. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013; 80: 409–16.
 41. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52.
 42. Lambert CP, Archer RL, Evans WJ. Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1613–9.
 43. Larsson B, Karlsson S, Eriksson M, Gerdle B. Test-retest reliability of EMG and peak torque during repetitive maximum concentric knee extensions. *J Electromyogr Kinesiol* 2003; 13: 281–7.
 44. Latash M, Kalugina E, Nicholas J, Orpett C, Stefoski D, Davis F. Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996; 1: 236–41.
 45. Leone C, Severijns D, Doležalová V, Baert I, Dalgas U, Romberg A et al. Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: Decline in Walking Distance Induced by the 6-Minute Walk Test. *Neurorehabil Neural Repair* 2016; 30: 373–83.
 46. Linnhoff S, Fiene M, Heinze H-J, Zaehle T. Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis: An Objective Approach to Diagnosis and Treatment by Transcranial Electrical Stimulation. *Brain Sci* 2019.
 47. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–11.
 48. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 278–86.
 49. Mañago MM, Kline PW, Alvarez E, Christiansen CL. Trunk and pelvis movement compensation in people with multiple sclerosis: Relationships to muscle function and gait performance outcomes. *Gait Posture* 2020; 78: 48–53.
 50. Manfred M, Vieten, Aida Sehle, Randall L. Jensen. A Novel Approach to Quantify Time Series Differences of Gait Data Using Attractor Attributes. *PLoS ONE* 2013; 8: e71824.
 51. Meyerspeer M, Boesch C, Cameron D. 31P magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle: Experts' consensus recommendations; 2020.
 52. Millet GY, Martin V, Martin A, Vergès S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2489–500.
 53. Moreau N, Li L, Damiano DL. A Feasible and Reliable Muscle Fatigue Assessment Protocol for Individuals with Cerebral Palsy. *Pediatr Phys Ther* 2008; 20: 59.
 54. Ng AV, Dao HT, Miller RG, Gelinas DF, Kent-Braun JA. Blunted pressor and intramuscular metabolic responses to voluntary isometric exercise in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 2000; 88: 871–80.
 55. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler* 2009; 15: 1509–17.
 56. Petajan JH, White AT. Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 2188–95.
 57. Phan-Ba R, Calay P, Grodent P, Delrue G, Lommers E, Delvaux V et al. Motor fatigue measurement by distance-induced slow down of walking speed in multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2012; 7: e34744.
 58. Piérard S, Phan-Ba R, van Droogenbroeck M. Understanding how people with MS get tired while walking. Barcelona, Spain; 07-10.10.2015.
 59. Pincivero DM, Gear WS, Sterner RL. Assessment of the reliability of high-intensity quadriceps femoris muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 334–8.
 60. Reuter SE, Massy-Westropp N, Evans AM. Reliability and validity of indices of hand-grip strength and endurance. *Aust Occup Ther J* 2011; 58: 82–7.
 61. Rooks CR, Thom NJ, McCully KK, Dishman RK. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol* 2010; 92: 134–50.
 62. Rosenstein MT, Collins JJ, Luca CJ de. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 1993; 65: 117–34.
 63. Ruiter CJ de, Jongen PJ, van der Woude LH, Haan A de. Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1173–80.
 64. Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, M. Sanjak, Petrie MD et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 1999; 53: 743.
 65. Seamon BA, Harris-Love MO. Clinical Assessment of Fatigability in Multiple Sclerosis: A Shift from Perception to Performance. *Front Neurol* 2016; 7: 194.
 66. Sehle A, Vieten M, Mündermann A, Dettmers C. Difference in Motor Fatigue between Patients with Stroke and Patients with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Front Neurol* 2014; 5: 279.
 67. Sehle A, Vieten M, Sailer S, Mündermann A, Dettmers C. Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: The Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *J Neurol* 2014; 261: 1752–62.
 68. Severijns D, Lemmens M, Thoelen R, Feys P. Motor fatigability after low-intensity hand grip exercises in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 7–13.
 69. Severijns D, Zijdewind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P.

- The Assessment of Motor Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; 31: 413–31.
70. Shema-Shiratzky S, Gazit E, Sun R, Regev K, Karmi A, Sosnoff JJ et al. Deterioration of specific aspects of gait during the instrumented 6-min walk test among people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2019; 266: 3022–30.
 71. Socie MJ, Motl RW, Sosnoff JJ. Examination of spatiotemporal gait parameters during the 6-min walk in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 2014; 37: 311–6.
 72. Søgaard K, Gandevia SC, Todd G, Petersen NT, Taylor JL. The effect of sustained low-intensity contractions on supraspinal fatigue in human elbow flexor muscles. *J Physiol* 2006; 573: 511–23.
 73. Steens A, Vries A de, Hemmen J, Heersema T, Heerings M, Maurits N, Zijdevind I. Fatigue perceived by multiple sclerosis patients is associated with muscle fatigue. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 48–57.
 74. Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Virtanen A, Aunola S, Mäntä K. Assessment of muscle strength and motor fatigue with a knee dynamometer in subjects with multiple sclerosis: a new fatigue index. *Clin Rehabil* 2004; 18: 652–9.
 75. Thickbroom GW, Sacco P, Kermode AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, Mastaglia FL. Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 1048–53.
 76. Thorstenson A, Karlsson J. Fatiguability and fibre composition of human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1976; 98: 318–22.
 77. van Geel F, Veldkamp R, Severijns D, Dalgas U, Feys P. Day-to-day reliability, agreement and discriminative validity of measuring walking-related performance fatigability in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019; 1352458519872465.
 78. Vieten MM, Weich C. The kinematics of cyclic human movement. *PLoS ONE* 2020; 15: e0225157.
 79. Vollestad NK. Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 219–27.
 80. White AT, Lee JN, Light AR, Light KC. Brain activation in multiple sclerosis: a BOLD fMRI study of the effects of fatiguing hand exercise. *Mult Scler* 2009; 15: 580–6.
 81. White AT, Vanhaitsma TA, Vener J, Davis SL. Effect of passive whole body heating on central conduction and cortical excitability in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Appl Physiol* 2013; 114: 1697–704.
 82. Wolkorte R, Heersema DJ, Zijdevind I. Reduced Voluntary Activation During Brief and Sustained Contractions of a Hand Muscle in Secondary-Progressive Multiple Sclerosis Patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2016; 30: 307–16.

Interessenvermerk

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse:

Kim-Charline Broscheid
 Bereich für Sportwissenschaft, Institut III
 Otto-von-Guericke Universität (OvGU) Magdeburg
 Zschokkestraße 32
 39104 Magdeburg
 kim.broscheid@ovgu.de

5

Motorische Fatigue und Fatigability bei MS

C. DETTMERS, K.-C. BROSCHEID, A. PETERS, O. HOOGERBEETS,
S. SAILER, W. WOLFF, M. VIETEN, M. JÖBGES

Einleitung

Kluger et al. (2013) schlugen eine Differenzierung zwischen »Fatigue« und »Fatigability« vor. Fatigue entspricht der subjektiven Wahrnehmung (»subjective perception oder sensation«) des Patienten und Fatigability wird definiert als die Veränderung des Leistungsvermögens (»change of performance«). Fatigability ist damit beobachtbar, messbar und objektivierbar. Die Objektivierbarkeit hat eine große Bedeutung für die sozialmedizinische Einschätzung des beruflichen Leistungsvermögens, wie sie regelhaft bei Patienten erfolgen muss, die über den Rentenversicherungsträger in der Rehabilitation sind. Es geht vor allem darum, die subjektiven Angaben des Patienten durch Messungen und klinische Beobachtungen zu konsolidieren. Dementsprechend beschäftigt sich das folgende Kapitel mit den beobachtbaren und quantifizierbaren Veränderungen des Gangbildes bei zunehmender Belastung, also der Objektivierbarkeit der Fatigability im Kontext des Gehens. Gerade das Gangbild ist eine höchst stabile, charakteristische, individuelle Größe (Broscheid et al. 2018) und dadurch besonders sensitiv gegenüber Veränderungen im Rahmen der Fatigability.

Subjektive Wahrnehmung und Schilderung des Patienten

Viele Patienten kennen das Phänomen der vorzeitigen motorischen Erschöpfbarkeit. Sie wissen, dass sie eine bestimmte Strecke gehen können und das Gehen mit der Zeit anstrengender, mühseliger und häufig auch unsicherer wird. Bei der Nachfrage, wie weit die maximale Gehstrecke sei, antworten viele als Erstes: Das hänge von der Tagesform ab. Damit meinen sie, es hänge davon ab, wie viel sie schon gemacht hätten oder wie ausgeruht sie seien. Wenn ein Patient angibt, er könne nur 500 m gehen und müsse dann Pause machen, dann muss der Kliniker nachfragen: Was passiert denn nach 500 m? Oder: Warum müssen sie nach 500 m Pause machen? Dann sind viele Patienten dazu in der Lage anzugeben, dass sie anfangen, z. B. das rechte Bein nachzuziehen oder einen zunehmenden Fallfuß zu entwickeln, zu stolpern oder zunehmend unsicherer zu gehen. Wenn der Kliniker dies aus der Anamnese heraushören kann und als konstantes Phänomen bei diesem Patienten einschätzt, dann ergibt sich der Verdacht auf das Vorliegen motorischer Fatigability. Viele Patienten berichten, dass sie nach einer deutlichen Pause wieder ein Stückchen weitergehen können, häufig jedoch nicht mehr

so weit wie in der ersten Etappe. Zudem ist unser Eindruck, dass die notwendige Pause häufig länger sein muss als z. B. bei Patienten mit Schlaganfall. Dies ist nach unserem Kenntnisstand jedoch noch nicht wissenschaftlich belegt.

Viele Patienten mit MS haben natürlich von Anfang an ein auffälliges Gangbild (Cameron u. Wagner 2011). Insofern mag man einwenden, ob dieses neurologische Defizit nicht bereits die verkürzte Wegstrecke erklärt. Als Kliniker haben wir jedoch eine ungefähre Vorstellung davon, wie weit ein Patient mit einer Hemispastik gehen kann. Wenn die Verkürzung der maximalen Wegstrecke sich nicht durch das Ausmaß der Parese, der Spastik oder der Ataxie erklären lässt, vermuten wir, dass eine Fatigability vorliegt (Sehle et al. 2014). Diese Vermutung wird bestärkt, wenn der Patient bei Erreichen seiner maximalen Gehstrecke eine Zunahme seiner Ausfallserscheinungen oder eine Verschlechterung seines Gangbildes angibt oder sogar neue Auffälligkeiten im Gangbild entwickelt, die er zu Beginn nicht hatte. Bei einigen Patienten treten mit zunehmender Anstrengung auch Parästhesien auf. Auch diese bilden sich bei entsprechender Pause zurück.

Einige Patienten geben zunächst an, dass sie mit Fatigue nichts zu tun hätten. Dabei assoziieren sie mit dem Begriff Fatigue Müdigkeit. Unter Umständen fahren sie dann fort, dass sie ein anderes Problem hätten: Ihre Beine würden nicht mehr richtig funktionieren, wenn sie eine bestimmte Gehstrecke zurückgelegt hätten. Diese Patienten haben offensichtlich eine deutliche motorische Fatigability, assoziieren dies jedoch nicht mit dem Begriff Fatigue.

Manifestationen von Fatigability

Die motorische Erschöpfbarkeit macht sich an den individuellen Schwachstellen bemerkbar, die durch vorherige Schübe oder durch die Progression geschädigt wurden. Bei der MS ist dies häufig eine Hüftbeugeschwäche und eine Fußheberschwäche. Gerade die Zunahme der Fußheberschwäche lässt sich mittels Videoaufzeichnung sehr gut visuell und auditiv durch ein lauterer Aufklatschen des Fußes dokumentieren. Zudem ist häufig eine Zunahme der Spastik, der Gangunsicherheit (Spurbreite) oder des seitlichen Schwankens des Oberkörpers (vgl. **Kasten 5.1**) beobachtbar.

Kasten 5.1:

Häufige klinische Manifestationen von motorischer Fatigability

- Schlappfuß, Zunahme der Fußheberparese, zunehmendes Stolpern
- Zunahme der Hüftbeugeschwäche (Schweregefühl, Nachziehen eines Beines)
- Zunahme der Spastik
- Zunahme der Gangunsicherheit (zunehmende Gangvariabilität, Zunahme der Spurbreite)
- Zunahme des seitlichen, kompensatorischen Schwankens des Oberkörpers
- Zunahme von Parästhesien oder Schmerzen
- Zunahme der Variabilität der Gangparameter

Messtechnisch kann die Veränderung des Gangbildes über spatiotemporale Gangparameter wie z. B. Schrittlänge, Schrittbreite, Kadenz, minimaler Fuß-Boden-Abstand während der Schwungphase quantifiziert werden. Mit zunehmender Ermüdung nimmt z. B. die Gehgeschwindigkeit, Kadenz und Schrittlänge bei MS-Patienten ab

(Escudero-Urbe et al. 2019). Von großem Interesse ist aber auch die Variabilität dieser Parameter. Fatigability manifestiert sich vor allem über eine Zunahme der Schrittlängen- und Schrittzeitvariabilität (Socie et al. 2011).

Manchmal ist die motorische Fatigability auch das erste, meist unerkannte Zeichen bei der primär progredienten MS: Patienten schildern eine körperliche Schwäche im Rahmen einer ungewöhnlichen Belastung, z. B. einer Wanderung. Auf dem Rückweg hätten sie kaum noch mithalten können oder hätten kaum gewusst, wie sie den Berg hinab kommen sollten. Am nächsten Tag haben sie es vergessen oder erklären sich selbst die vorzeitige Schwäche mit der außergewöhnlichen Anstrengung. Ähnliches kann auch bei langen Läufen passieren, dass sie eine zunehmende Fußheberparese entwickeln, zum Stolpern neigen oder teilweise nicht mehr weiterlaufen können, dies sich jedoch mit einer vermeintlich ungewöhnlichen Belastung erklären.

Nur zum Vergleich sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es ähnliche Phänomene auch im Bereich des N. opticus (bzw. nach Sehnervenentzündung) und im Bereich der Okulomotorik (bei entzündlichen Läsionen im Hirnstamm) gibt (Gütler et al. 2019). Einzelne Patienten geben an, dass sie nach angestrengtem Sehen eine Pause machen müssen, dass das Bild auf einem Auge unschärfer wird, abblässt oder flimmert. Dies passt gut zu einer Sehnervenentzündung in der Vorge-schichte. Meistens lässt sich eine solche jedoch nicht eindeutig von der kognitiven Fatigue z. B. im Rahmen von Bildschirmarbeit abgrenzen. Auch gibt es Patienten, bei denen es bei Erschöpfung zu einer deutlichen Zunahme des Nystagmus kommt und die bei Anstrengung ebenfalls nicht mehr gut se-

hen können. Patienten ist dieses Phänomen jedoch meistens nicht klar, und es wird aus der Anamnese auch häufig nicht richtig identifiziert. Eine Abnahme des Visus bei Anstrengung ist am ehesten durch eine Überprüfung der Sehschärfe nach Belastung nachzuweisen. Eine Zunahme der Okulomotorikstörung oder eine Zunahme des Nystagmus nach Anstrengung lässt sich nach entsprechender Belastung (z. B. auf dem Ergometer) beobachten. Auch hier bestätigt sich, dass sich Fatigability meist dort bemerkbar macht, wo sich ein Schub in der Vorgeschichte manifestiert hatte. Die Abgrenzung zum Uthoff-Phänomen, d. h. zu einer Verschlechterung der Leitfähigkeit durch Temperaturerhöhung, ist am einfachsten in der heißen Badewanne zu treffen. Hier ist eine Funktionsverschlechterung nicht durch Erschöpfung oder körperliche Verausgabung zu erklären.

Überlappung motorischer und kognitiver Fatigability

Viele Patienten geben an, sowohl unter motorischer als auch unter kognitiver Fatigue zu leiden. Wenige Patienten sind nur von einem der beiden betroffen. In einer Untersuchung konnten wir nachweisen, dass eine anstrengende körperliche Belastung auf dem Laufband in einem ähnlichen Umfang wie bei einer kognitiven Belastung zu einer Zunahme der Reaktionszeiten führte (Claros-Salinas et al. 2013). Die Trennung oder das gemeinsame Auftreten von kognitiver und motorischer Fatigability ist für die Frage interessant, ob Fatigability in einem Netzwerk entsteht, das sowohl für die Kognition als auch für die Motorik wichtig ist. Gleichzeitig ist es aber auch strittig, inwieweit kognitive und motorische Fatigue eindeutig getrennte Konstrukte

sind. Mittlerweile wird die psychosoziale oder emotionale Komponente häufig als Drittes hinzugenommen. Eine Studie an 264 MS-Patienten mit schwerer Fatigue plädierte dafür, dass sich die Patienten hinsichtlich ihres Profils nicht sicher unterscheiden lassen, sondern nur hinsichtlich der Stärke ihrer Fatigue: leichte Fatigue entsprach körperlicher Fatigue, moderate Fatigue entsprach kognitiver Fatigue und schwere Fatigue bedeutete emotionale Fatigue (Beckermann et al. 2020).

Die Überlappung motorischer und kognitiver Netzwerke ist auch in anderem Zusammenhang von Interesse. In den letzten Jahren wird zunehmend motorisches Training auch zur Förderung der Kognition empfohlen (Sandroff u. Motl 2018). Um diesen Mechanismus zu erklären, wurde jüngst ein erstes Modell vorgeschlagen (DeLuca et al. 2020).

Korrelation Fatigue und Fatigability

Spontan könnte man meinen, dass Fatigue und Fatigability mehr oder minder eng zusammenhängen. In einer systematischen Übersichtsarbeit unter Einschluss von 19 Publikationen findet sich eine schwache Korrelation ($r=0,31$; $p<0,001$) zwischen Fatigue und Fatigability (Loy et al. 2017). Sie sei jedoch nicht ausreichend hoch, um anzunehmen, dass es sich um dasselbe Konstrukt handle. Deshalb sollten beide Größen weiterhin getrennt erfasst werden. Depression, kognitives Defizit und Schlafstörungen konnten nicht als Kovariaten identifiziert werden, weil sie in den meisten Arbeiten nicht ausreichend detailliert beschrieben waren. Ein Grund für eine signifikante Korrelation liegt auch darin begründet, dass die Fragebögen zur Fatigue teilweise Eigenschaften erfassen, die man der Fatigability zuordnen muss. Drei

der neun Items der »Fatigue Severity Scale« (FSS) (Krupp et al. 1989) erfassen eher die körperliche Fatigability: z. B. »Körperliche Bewegung macht mich müde«. »Meine Müdigkeit beeinträchtigt meine körperliche Leistungsfähigkeit«. »Meine Müdigkeit verhindert länger dauernde körperliche Tätigkeiten«. Angesichts solcher Überlappungen in den Items der Fragebogen ist es wenig verwunderlich, dass sich daraus eine Korrelation ergibt (vgl. hierzu auch Kapitel 6 »Kognitive Fatigue«).

Auch zwischen konventionellen Gangparametern und der subjektiven Fatigue findet sich nur eine schwache Korrelation (Kalron 2015). Andere Untersucher finden keine enge Korrelation zwischen Fatigue und Fatigability (Calabrese 2018, DeLuca 2005a, b, Aldughmi et al. 2017). Offensichtlich ist das Phänomen der Fatigue von zahlreichen Vorerfahrungen und Persönlichkeitsfaktoren abhängig und davon, wie stark ein Proband es empfindet und wahrnimmt. Auch ist unser Eindruck, dass es in seltenen Fällen Persönlichkeiten gibt, die Fatigue wenig wahrnehmen oder dies durch ein Übermaß an Motivation in den Hintergrund drängen können. Dieses Thema wird weiter unten im Abschnitt zur Selbstkontrolle noch einmal aufgenommen.

Messbarkeit der motorischen Fatigability

Die klinische Erfahrung, dass sich Fatigability beobachten lässt, hat uns früh zu der Idee gebracht, dass es auch möglich sein muss, diese sichtbaren Gangbildveränderungen zu messen und dadurch zu objektivieren (Sehle 2011). Mittlerweile gibt es zwei systematische Übersichtsarbeiten zu den verschiedenen Möglichkeiten, motorische Fatigability zu messen (Van Geel et al. 2020, Severijns et al. 2017).

Abnahme der Gehgeschwindigkeit (Distance Walked Index)

Der »Distance Walked Index« (DWI) ist eine Möglichkeit, Erschöpfbarkeit nachzuweisen (Leone et al. 2016). Hierfür wird die Abnahme der Gehgeschwindigkeit von der ersten bis zur letzten Minute des 6MGT bestimmt. Der Grenzwert für Fatigability wurde ursprünglich auf eine Abnahme von 15% festgesetzt (Leone et al. 2016). Mittlerweile wurde dieser auf 10% korrigiert (Van Geel et al. 2020). Zunächst wirkt der DWI plausibel. Unser Eindruck ist jedoch, dass trotz beobachtbarer Gangbildveränderung die Gehgeschwindigkeit von einigen Patienten konstant gehalten werden kann. Im Rahmen einer Bachelorarbeit wurden Gangbildveränderungen beim 6MGT in vier Kategorien eingeteilt: keine, leichte, mittlere und schwere Gangbildveränderung erkennbar (Peters 2020). Die beobachtete Gangbildveränderung wurde anschließend mit dem DWI verglichen. 20 von insgesamt 27 Patienten zeigten gegen Ende des 6MGT leichte (n=7), mittlere (n=7) oder schwere Gangbildveränderungen (n=6). Die durch den DWI bestimmte Abnahme der Gehgeschwindigkeit lag bei sechs Patienten über 10% und bei einem davon sogar bei über 15%. Von diesen sechs Patienten wiesen bei der visuellen Beurteilung drei schwere, einer mittlere, einer leichte und einer keine Gangbildveränderungen auf. Dementsprechend waren bei 15 Patienten Gangbildveränderungen sichtbar, die sich nicht in einer Reduktion der Geschwindigkeit widerspiegeln. Andererseits war die Geschwindigkeit bei einem Patienten reduziert, ohne dass Veränderungen im Gangbild sichtbar waren. Dieser vorläufige Befund spricht unserer Meinung nach dafür, dass die Gehgeschwindigkeit eine

relativ stabile individuelle Größe darstellt bzw. dass sich Fatigability eher in einer sichtbaren Gangbildveränderung darstellt als in einer Abnahme der Gehgeschwindigkeit oder des DWI (Peters 2020). Aldughmi et al. zeichneten während des 6MGT bei 52 Patienten mit MS die Geschwindigkeit auf (Aldughmi et al. 2017). In der ersten Minute kam es zu einer deutlichen Geschwindigkeitsabnahme, in den anschließenden fünf Minuten nur noch zu einer sehr diskreten. In einer anderen Studie kam es nicht zu signifikanten Veränderungen der Geschwindigkeit während des 6MGT (Shema-Shiratzky et al. 2019). Auch in der neuen Übersichtsarbeit zu den verschiedenen Methoden der Messbarkeit von Fatigability rückt die Abnahme der Gehgeschwindigkeit etwas in den Hintergrund (Van Geel et al. 2020).

Fatigue-Index Kliniken Schmieder

Die oben beschriebenen konventionellen Ganganalysemethoden haben den Nachteil, dass individuelle Gangcharakteristika von einzelnen Schrittzyklen abgeleitet werden und die Dynamik der kontinuierlichen Bewegung und deren Fluktuation negiert werden. Der Fatigue-Index Kliniken Schmieder (FKS) basiert auf einem solchen nicht linear dynamischen Ansatz der Ganganalyse. Ein dynamisches System wie das Gehen kann durch einen Attraktor beschrieben werden, also einen stabilen Zustand, zu dem ein System tendiert. Auf dieser Idee fußend entwickelten Vieten und Kollegen die Attraktor-Methode, die die Grundlage für den FKS bildet (Sehle et al. 2014, Vieten et al. 2013). Für dieses Verfahren gehen die Patienten über 60 Minuten oder bis zur Erschöpfung (Borg Skala 17) auf einem Laufband. Hierbei wird die Beschleunigung der Füße am Anfang und am Ende für eine Minute aufgenom-

men. Aus diesen Daten wird jeweils ein Limit-Cycle-Attraktor berechnet, der eine Art Mittelwert oder auch individuelles ideales Gangmuster aller Schrittzyklen (Trajektorien) repräsentiert. Die Differenz der zwei Limit-Cycle-Attraktoren und deren Variabilität sind die Grundlage für den FKS. Nur wenn dieses individuell stabile Gangmuster und die Variabilität sich von Anfang zu Ende verändern, spricht man von Fatigability (Grenzwert: $\text{FKS} \geq 4$). Bisher wird dieser Index allerdings noch nicht klinisch verwendet, da das Testprotokoll zu lang ist (bis zu einer Stunde) und die Methode für Kliniker auch nicht ausreichend anwenderfreundlich ist.

Lokale dynamische Stabilität

Ein weiterer nicht linearer dynamischer Ansatz der Ganganalyse ist die Bestimmung der lokalen dynamischen Stabilität (LDS). Messungen der LDS geben Aufschluss über die Gangstabilität (Dingwell u. Cusumano 2000). Die Grundidee ist auch hier, Beschleunigungsdaten während des normalen Gehens aufzuzeichnen und darauf basierend über den größten Lyapunov-Exponenten (λ) die LDS zu bestimmen. λ ist ein Maß für Chaos in einem dynamischen System. Betrachtet man zwei Trajektorien, beschreibt λ , inwieweit diese voneinander über die Zeit divergieren. Umso größer λ wird, desto instabiler das System (Rosenstein u. DeLuca 1993). Betrachtet man die Trajektorien der Gangzyklen über die Zeit, kann man dementsprechend eine Aussage über die Gangstabilität treffen. Das methodische Vorgehen zur Erfassung der LDS wird allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert. Sowohl für die Platzierung der Beschleunigungssensoren (Füße oder Rumpf), die Art der Messung (Laufband, auf normalen Boden, draußen

oder drinnen) oder die Berechnung des λ gibt es verschiedene Ansätze, und diese sind sicherlich je nach Zielstellung anzupassen (Hamacher 2015). Arpan et al. konnten in einer ersten Studie nachweisen, dass MS-Patienten sich von der gesunden Kontrollgruppe in der LDS in den ersten drei Minuten des 6MGT nicht unterschieden und danach ungefähr 60 % der MS-Patienten ein zunehmend instabiles Gangverhalten aufwiesen (Arpan et al. 2020). Die Autoren interpretierten diese Abnahme der Gangstabilität als Anzeichen von gehbedingter Müdigkeit bzw. motorischer Fatigability.

Korrelation FKS – visuelle Kategorisierung

Im Rahmen einer Bachelorarbeit haben wir versucht, die Ergebnisse der visuellen Kategorisierung von Fatigability mit dem FKS zu korrelieren (Hoogerbeets 2018). Auch hier wurden die sichtbaren Gangbildveränderungen mittels Videoanalyse wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben eingeteilt: Keine sichtbare Gangbildveränderung »0«, fragliche »1«, mittlere »2« und deutliche Gangbildveränderungen »3«. Zwei Physiotherapeuten (PT1/PT2) und ein Neurologe (N), die mit dem Phänomen der motorischen Erschöpfbarkeit Erfahrung haben, haben retrospektiv Videos von 36 Patienten auf dem Laufband ausgewertet. Die Videoaufnahmen wurden von hinten und von der Seite aufgezeichnet. Die Patienten gingen auf dem Laufband, bis sie einen Wert von 17 auf der Borg-Skala (sehr anstrengend) erreichten. Der durchschnittliche EDSS der Patienten lag bei $3,3 \pm 1,0$. Bei 13 Patienten waren sich die Bewertenden einig, dass keine Gangbildveränderung vorliegt. Bei vier Patienten wurde einheitlich eine fragliche Gangbildver-

änderung bewertet. Bei sechs Patienten wurde die Gangbildveränderung als fehlend oder fraglich bezeichnet, bei neun als fraglich oder mäßig und bei zwei als mäßig oder deutlich. Nur bei einem der 35 Patienten stuften alle drei Bewertenden die Gangbildveränderungen unterschiedlich ein. Bei den übrigen wich die Einteilung um maximal eine Kategorie ab. Es kam nicht vor, dass eine Gangbildveränderung als fehlend und gleichzeitig von einem der anderen als mäßig oder deutlich bezeichnet wurde. Die Korrelationskoeffizienten (Kendall-Tau-Korrelation) zwischen PT1 und N lagen bei 0,63, zwischen PT2 und N bei 0,81 und zwischen PT1 und PT2 bei 0,75.

Der Vergleich mit dem FKS war methodisch nicht korrekt, sodass wir auf eine Publikation verzichteten. Unser Eindruck ist jedoch, dass der FKS eine gute Übereinstimmung mit der visuellen Einteilung zeigte. Mittlerweile haben wir zu derselben Fragestellung einen weiteren Datensatz bei Patienten mit MS aufgenommen. Die Auswertung steht noch aus.

Obwohl sich diese Methoden dazu eignen, Fatigability zu objektivieren, ist meistens ihre Alltagsrelevanz nicht ersichtlich. Es ist nicht klar, in welcher Größenordnung Veränderungen innerhalb von Längsschnittuntersuchungen (z. B. Beginn und Ende der Rehabilitation) liegen. Auch sind sie bisher nicht als primäre Ergebnisparameter von Rehabilitations- oder Trainingsstudien akzeptiert, sodass auch nicht geklärt ist, inwiefern regelmäßiges Ausdauertraining diese Parameter bzw. die Fatigability verbessern (Seamon u. Harris-Love 2016).

Assessment im klinischen Alltag

Die eindeutige Definition einer vierstufigen Skala erwies sich als problema-

tisch. Insbesondere in der Kategorie 1 wurden in der zuletzt genannten Bachelorarbeit auch fragliche Gangbildabweichungen eingeteilt, in der ersten Arbeit nur eindeutige, aber leichte Gangbildveränderungen. Insofern erweist es sich im klinischen Alltag vermutlich als sinnvoller, eine Einteilung in nur drei Kategorien vorzunehmen: keine sichtbaren (0), eindeutige, aber leicht ausgeprägte (1), sowie eindeutige und stark ausgeprägte (2) Gangbildveränderungen. Wenn beim 6MGT keine Gangbildveränderung sichtbar ist, kann Fatigability beim Patienten dennoch nicht ausgeschlossen werden. Bei höherer Anstrengung und längeren Gehstrecken kann der Patient trotzdem motorische Erschöpfbarkeit aufweisen. Die Erfassung von Fatigability ist für uns ein notwendiger Bestandteil eines korrekten Assessments. Insofern plädieren wir dafür, dass leichte bzw. deutliche Gangbildveränderungen während des 6MGT vom Physiotherapeuten im Rahmen des Assessments dokumentiert werden sollten. Wir sind sicher, dass diese Kategorisierung für Physiotherapeuten, die im Umgang mit MS-Patienten geübt sind, möglich ist.

Bildgebung und motorische Fatigability

Es gibt zahlreiche Studien mittels funktioneller Bildgebung zur Reorganisation bei MS. Eine Grundannahme dabei ist, dass es bei motorischen Defiziten zu Reorganisationsphänomenen kommt und zu einer kompensatorischen Mehraktivierung. Bisher gibt es aber wenige Studien, die das bildgebende Korrelat der motorischen Fatigability (im Gegensatz zur Fatigue) untersucht haben. Auch wenn wir der Ansicht sind, dass motorische Fatigability primär ein organisches Phäno-

men ist, existieren nach unserer Einschätzung keine guten Korrelationen z. B. zwischen Läsionslast im MRT und der Fatigability (vgl. Kapitel 11: »Bildgebende Verfahren und Fatigue«).

Selbstkontrolle und Fatigability

Selbstkontrolle bezieht sich auf die mentalen Prozesse, mit denen Menschen Gedanken, Gefühle und Verhaltensweisen kontrollieren, die mit wichtigen Zielen in Konflikt stehen (Baumeister et al. 2007). Selbstkontrolle ist insbesondere dann gefragt, wenn Menschen Anstrengung aufbringen oder aushalten müssen. Es wird argumentiert, dass das Gefühl von Anstrengung, das mit dem Aufbringen von Selbstkontrolle einhergeht, die Funktion hat, die Kosten der Selbstkontrolle zu signalisieren (Wolff u. Martarelli 2020). Eine Vielzahl an Befunden zeigt, dass Personen mit hoher Selbstkontrolle besser darin sind, anstrengende Aufgaben zu bewältigen (de Ridder et al. 2012). Möglicherweise sind für Menschen mit hoher Selbstkontrolle also die Kosten der Selbstkontrolle geringer. Die Relevanz der Selbstkontrolle wird insbesondere im Sport deutlich, wo das Aushalten von Erschöpfung eine zentrale Anforderung ist (Englert 2017).

Aufbauend auf diesen Überlegungen haben wir die Rolle von Selbstkontrolle im Umgang mit Fatigue untersucht (Wolff et al. 2019). Wir baten 51 Patienten mit nachgewiesener MS, bis zur Erschöpfung einen Kraftaufnehmer mit 10 % ihrer Maximalkraft zusammenzudrücken. Währenddessen wurden Veränderungen in der präfrontalen Durchblutung (als Marker für Aktivität in diesem für die Selbstkontrolle relevanten Hirnareal) kontinuierlich mittels funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) erfasst.

In regelmäßigen Abständen wurde überdies die mentale und die motorische Zustands-Fatigue erfasst. Im Vorfeld hatten die Patienten einen Fatigue-Fragebogen (Penner et al. 2009) und die deutsche Kurzversion der Selbstkontroll-Skala (SCS-K-D [Bertams u. Dickhäuser 2009]) ausfüllen müssen. Erwartungsgemäß stieg während der Handkraftaufgabe die selbstberichtete motorische Fatigue stark an. Interessanterweise stiegen aber ebenfalls die mentale Fatigue und die Aktivität im Präfrontalkortex. Bemerkenswerterweise war nur die Selbstkontrollskala, nicht aber die Fatigue-skala ein signifikanter Prädiktor für den Anstieg der Aktivität im Präfrontalkortex und der mentalen Fatigue. Dieser Befund spricht dafür, dass Selbstkontrollprozesse während motorischer Erschöpfungsaufgaben bei MS-Patienten eine wichtige Rolle einnehmen. Etwas spezifischer formuliert scheint es so zu sein, dass MS-Patienten mit hoher Selbstkontrolle einen perzeptuell und neuronal effizienteren Umgang mit körperlicher Anstrengung haben und somit möglicherweise besser mit Fatigue zurechtkommen als MS-Patienten mit geringer Selbstkontrolle. Diese Interpretation deckt sich mit sportwissenschaftlichen Befunden, die darauf hindeuten, dass der Gebrauch von Selbstkontrollstrategien ebenfalls mit einem geringeren Anstieg der Aktivität im Präfrontalkortex einhergeht (Wolff et al. 2018). Somit ist es eine durchaus plausible Annahme, dass der Gebrauch von Selbstkontrollstrategien (Gollwitzer 2014) oder der Einsatz von Selbstkontrolltrainings (Friese et al. 2017) MS-Patienten dabei helfen könnte, den Einschränkungen durch die Fatigue besser begegnen zu können. Insofern ergibt sich hier eine Brücke zu verschiedenen psychischen Phänomenen und der Persönlichkeit,

die darauf hindeutet, dass diese auch ein vermutlich primär organisches Phänomen beeinflussen können. Auch ergibt sich eine Verbindung zur forcierten Bewältigung, wie sie häufig bei Patienten zu finden ist, die keine Schwäche oder Hilfsbedürftigkeit akzeptieren können (mündliche Mitteilung R. Schmidt).

Aufklärung bei Fatigue

Extrem wichtig ist es, die Patienten darüber aufzuklären, dass das Phänomen der vorzeitigen Erschöpfbarkeit immer reversibel ist, d. h., dass durch Anstrengung und die einsetzende Erschöpfung kein Schaden am Nervensystem entstehen kann. Dies ist umso wichtiger, als Patienten unter Umständen ihre Erschöpfung nach Anstrengung psychodynamisch so erleben könnten, dass sie sie als Bestrafung für zu hohe Willensanstrengung empfinden und diese zukünftig meiden. Dies führt dann zu einem Teufelskreislauf von Vermeidungsverhalten, abnehmender Kondition und zunehmender Erschöpfbarkeit.

Pharmakologische Beeinflussbarkeit von motorischer Fatigability

Bisher ist nicht untersucht, ob sich für die Behandlung der Fatigue und Fatigability pharmakologische Unterschiede ergeben. Für letztere würden wir vermutlich als erstes an Fampridin denken, das allerdings nicht die Zulassung zur Behandlung von Fatigue oder Fatigability hat.

Einfluss von Ausdauertraining auf motorische Fatigability

Mittlerweile gibt es zahlreiche systematische Übersichtsarbeiten, die Ausdauertraining gegen Fatigue empfeh-

len. Dabei wird häufig eine Zunahme der maximalen Gehstrecke, der Gehgeschwindigkeit oder der zurückgelegten Strecke im 6MGT als Ergebnisparameter gewählt. Unser eigener Eindruck war jedoch, dass der Effekt von Ausdauertraining auf die maximale Gehstrecke deutlich ausgeprägter ist als auf die über Fragebögen erfasste Fatigue (Dettmers et al. 2009). Auch andere Autoren teilen diese Einschätzung (Seamon u. Harris-Love 2016).

Zusammenfassung

- Gangmuster sind individuell hochgradig charakteristisch und stabil.
- Motorische Fatigability lässt sich durch eine Gangbildveränderung beobachten, messen und objektivieren.
- Der Fatigue-Index Kliniken Schmieder ist ein sehr sensitives Instrument, um Gangabweichungen und Fatigability zu objektivieren. Bisher wird er im Rahmen wissenschaftlicher Studien benutzt. Seine Handhabung ist noch nicht anwenderfreundlich genug, um ihn in der klinischen Routine anzuwenden.
- Sind Gangveränderungen als Hinweis auf Fatigability im 6MGT, wie er häufig routinemäßig in Rehabilitationskliniken durchgeführt wird, auffällig, sollte dies im Rahmen des Aufnahme-Assessments von einem erfahrenen Physiotherapeuten dokumentiert werden.
- Es ist nicht klar, wie sich motorische Fatigability als primärer Ergebnisparameter in Rehabilitationsstudien erfassen lässt. Die maximale Gehstrecke, die häufig dafür gewählt wird, spiegelt nicht direkt Fatigability wider. Es ist jedoch ein zentrales Anliegen der Rehabilitation, Einflussfaktoren der Fatigability und

Fatigue im Rahmen von Studien zu identifizieren, um Fatigability lindern oder therapieren zu können.

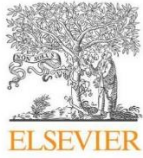
- Es besteht nur eine lose Korrelation zwischen motorischer Fatigability

und motorischer Fatigue. Desgleichen ist die motorische Fatigability nicht eins zu eins in sozialmedizinische Leistungseinschränkung umzurechnen.

Literatur

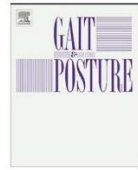
- Aldughmi M, Bruce J, Siengsukon CF (2017) Relationship Between Fatigability and Perceived Fatigue Measured Using the Neurological Fatigue Index in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 19(5): 232–9.
- Arpan I, Fino PC, Fling BW, Horak F (2020) Local dynamic stability during long-fatiguing walks in people with multiple sclerosis. *Gait Posture* 76: 122–7.
- Baumeister RF, Vohs KD, Tice DM (2007) The strength model of self-control. *Curr Dir Psychol Sci* 16(6): 5.
- Beckerman H, Eijssen IC, van Meeteren J, Verhulsdonck MC, de Groot V (2020) Fatigue Profiles in Patients with Multiple Sclerosis are Based on Severity of Fatigue and not on Dimensions of Fatigue. *Sci Rep* 10(1): 4167.
- Bertrams AD, Dickhäuser O (2009) Messung dispositioneller Selbstkontroll-Kapazität: eine deutsche Adaptation der Kurzform der self-control scale (SCS-KD). *Diagnostica* 55(1): 9.
- Broscheid KC, Dettmers C, Vieten M (2018) Is the Limit-Cycle-Attractor an (almost) invariable characteristic in human walking? *Gait Posture* 63: 242–7.
- Calabrese M, Pitteri M (2018) Cognition and fatigue in Multiple Sclerosis. In: DeLuca JS, Sandroff BM (ed) *Cognition and behavior in Multiple Sclerosis*. Washington, DC: Am Psychol 127–48.
- Cameron MH, Wagner JM (2011) Gait abnormalities in multiple sclerosis: pathogenesis, evaluation, and advances in treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11(5): 507–15.
- Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M, Sehle A, Spiteri S, Willmes K et al. (2013) Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehabil* 23(2): 182–201.
- DeLuca J (2005a) Fatigue, cognition, and mental effort. In: DeLuca J, editor. *Fatigue as a window to the brain*. Cambridge, MA: MIT Press, 37–58.
- DeLuca J (2005b) Fatigue: Its definition, its study, and its future. In: DeLuca J, editor. *Fatigue as a window to the brain*. Cambridge, MA: MIT Press, 319–25.
- DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM (2020) Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 16(6): 319–32.
- de Ridder DT, Lensvelt-Mulders G, Finkenauer C, Stok FM, Baumeister RF (2012) Taking stock of self-control: a meta-analysis of how trait self-control relates to a wide range of behaviors. *Pers Soc Psychol Rev* 16(1): 76–99.
- Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plossl A, Gutler R, Vieten M (2009) Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand* 120(4): 251–7.
- Dingwell JB, Cusumano JP (2000) Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. *Chaos* 10(4): 848–63.
- Englert C (2017) Ego depletion in sports: highlighting the importance of self-control strength for high-level sport performance. *Curr Opin Psychol* 16: 1–5.
- Escudero-Urbe S, Hochsprung A, Izquierdo-Ayuso G (2019) Gait pattern changes after six-minute walk test in persons with multiple sclerosis. *Physiother Res Int*; 24(1): e1741.
- Friese M, Frankenbach J, Job V, Loschelder DD (2017) Does Self-Control Training Improve Self-Control? A Meta-Analysis. *Perspect Psychol Sci* 12(6): 1077–99.
- Gollwitzer PM (2014) Weakness of the will: Is a quick fix possible? *Motivation and Emotion* 38(3): 18.
- Gütler RG, Gröbl K, Gruzla J, Dettmers, C (2019) Visuelle Belastbarkeitsminderung bei Multipler Sklerose – Uthoff Phänomen oder Fatigue? *Neurol Rehabil* 25(3): 74–6.
- Hamacher D, Hamacher D, Singh NB, Taylor WR, Schega L (2015) Towards the assessment of local dynamic stability of level-grounded walking in an older population. *Med Eng Phys* 37(12): 1152–5.
- Hoogerbeets O-I (2018) Vergleichende Beurteilung der motorischen Fatigability bei Patienten mit MS mittels Videoauswertung und Fatigue Index Kliniken Schmieder (FKS). Bachelorarbeit Motorische Neurorehabilitation, Universität Konstanz.
- Kalron A (2015) Association between perceived fatigue and gait parameters measured by an instrumented treadmill in people with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J Neuroeng Rehabil* 12: 34.
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM (2013) Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: pro-

- posal for a unified taxonomy. *Neurology* 80(4): 409–16.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46(10): 1121–3.
- Leone C, Severijns D, Dolezalova V, Baert I, Dalgas U, Romberg A, et al. (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(4): 373–83.
- Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB (2017) Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 100: 1–7.
- Penner IK, Raselli C, Stocklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P (2009) The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler* 15(12): 1509–17.
- Peters A (2020) Visuelle Beurteilung von Gangbildveränderungen im Vergleich zu Geschwindigkeitsveränderungen zum Nachweis motorischer Fatigability während des 6-Minuten-Gehtests von Multipler Sklerose Patienten. Bachelorarbeit Motorische Neurorehabilitation, Universität Konstanz.
- Rosenstein MT, Collins JJ, DeLuca CJ (1993) A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 65(1–2): 17.
- Sandroff BM, Motl RW (2018) Exercise, physical activity, physical fitness, and cognition in Multiple Sclerosis. In: DeLuca JS, B.M., editor. *Cognition and Behavior in Multiple Sclerosis*. Washington, DC: American Psychological Association, 293–319.
- Seamon BA, Harris-Love MO (2016) Clinical Assessment of Fatigability in Multiple Sclerosis: A Shift from Perception to Performance. *Front Neurol* 7: 194.
- Sehle A, Mundermann A, Starrost K, Sailer S, Bacher I, Dettmers C et al. (2011) Objective assessment of motor fatigue in Multiple Sclerosis using kinematic gait analysis: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 8: 59.
- Sehle A, Vieten M, Sailer S, Mundermann A, Dettmers C (2014) Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *J Neurol* 261(9): 1752–62.
- Severijns D, Zijdwind I, Dalgas U, Lamers I, Lismond C, Feys P (2017) The Assessment of Motor Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair* 31(5): 413–31.
- Shema-Shiratzky S, Gazit E, Sun R, Regev K, Karni A, Sosnoff JJ et al. (2019) Deterioration of specific aspects of gait during the instrumented 6-min walk test among people with multiple sclerosis. *J Neurol* 266(12): 3022–30.
- Socie MJB, MK, Motl RW, Sosnoff JJ (2011) Monitoring spatiotemporal gait parameters during the 6-minute walk in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 13.
- Van Geel F, Moumdjian L, Lamers I, Bielen H, Feys P (2020) Measuring walking-related performance fatigability in clinical practice: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 56(1): 88–103.
- Vieten MM, Sehle A, Jensen RL (2013) A novel approach to quantify time series differences of gait data using attractor attributes. *PLoS One* 8(8): e71824.
- Wolff W, Bieleke M, Hirsch A, Wienbruch C, Gollwitzer PM, Schuler J (2018) Increase in prefrontal cortex oxygenation during static muscular endurance performance is modulated by self-regulation strategies. *Sci Rep* 8(1): 15756.
- Wolff W, Schuler J, Hofstetter J, Baumann L, Wolf L, Dettmers C (2019) Trait Self-Control Outperforms Trait Fatigue in Predicting MS Patients' Cortical and Perceptual Responses to an Exhaustive Task. *Neural Plast* 8527203.
- Wolff WM, Martarelli CS (2020) Bored into depletion? Towards a tentative integration of perceived self-control exertion and boredom as guiding signals for goal-directed behavior. *Perspect Psychol Sci* 15(5): 1272–83.



Contents lists available at ScienceDirect

Gait & Posture

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gaitpost

Full length article

Is the Limit-Cycle-Attractor an (almost) invariable characteristic in human walking?

Kim-Charline Broscheid^a, Christian Dettmers^{b,c}, Manfred Vieten^{a,*}^a Sportwissenschaften, Universität Konstanz, Germany^b Lurija Institute, Kliniken Schmieder Allensbach, Germany^c Kliniken Schmieder Konstanz, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Limit-Cycle-Attractor
Gait analysis
Movement pattern
Rehabilitation
Mobility training

ABSTRACT

Background: Common methods of gait analyses measure step length/width, gait velocity and gait variability to name just a few. Those parameters tend to be changing with fitness and skill of the subjects. But, do stable subject characteristic parameters in walking exist? Does the Limit-Cycle-Attractor qualify as such a parameter? **Research question:** The attractor method is a new approach focusing on the dynamics of human motion. It classifies the fundamental walking pattern by calculating the Limit-Cycle-Attractor and its variability from acceleration data of the feet. Our hypothesis is that the fundamental walking pattern in healthy controls and in people with Multiple Sclerosis (pwMS) is stable, but can be altered through acute interventions or rehabilitation. **Methods:** For this purpose, two investigations were conducted involving 113 subjects. The short-term stability was tested pre and post a 15 min passive/active MOTomed (ergometer) session as well as up to 20 min afterwards. The long-term stability was tested over five weeks of rehabilitation once a week in pwMS. The main parameter of interest describes the velocity normalized average difference between two attractors (δM), which is an indicator for the change in movement pattern.

Results: The Friedman's two-way ANOVA by ranks did not reveal any significant difference in δM . However, the conventional walking tests (6 min.10 m) improved significantly ($p < 0.05$) during rehabilitation. Contrary to our original hypothesis, the fundamental walking pattern was highly stable against controlled motor-assisted movement initiation via MOTomed and rehabilitation treatment. Movement characteristics appeared to be independent of the improved fitness as indicated by the enhanced walking speed and distance.

Significance: The individual Limit-Cycle-Attractor is extremely robust and might indeed qualify as an (almost) invariable characteristic in human walking. This opens up the possibility to encode the individual walking characteristics. Conditions as Parkinson, Multiple Sclerosis etc., might display disease specific distinctions via the Limit-Cycle-Attractor.

1. Introduction

Gait is the primary human way of locomotion. No wonder the modern quantitative scientific endeavor to understand the mechanism behind the central movement trait began as early as the nineteenth century [1]. Since then, important advancements in measurement techniques (digitizing systems, force plate etc.) and analysis (quantification of segmental movement etc.) have been achieved. To a certain extent, those advancements allow identification of alterations in movement pattern after training and rehabilitation. Analyzed

parameters in that context are mostly step length, step width, gait velocity and gait variability to name just a few [2,3]. The disadvantage of these parameters persists in their selected information content calculated out of tiny parts of step cycles (step length etc.) or in over-averaging of multiple cycles (gait velocity). Important information of continuous locomotion is not accessible in this way. With the development of the chaos theory [4], new promising approaches dealing with the dynamics of human movement appeared in gait analysis. Here, however, lie some methodological problems. In general, chaos theory is based on fully deterministic systems, which are in principle describable

Abbreviations: 5WRI, 5 weeks rehabilitation investigation; 6MWT, 6-min walking test; 10MWT, 10-m walking test; ANOVA, Analysis of Variance; EDSS, Expanded Disability Status Scale; f, fixed hands; fMRI, functional magnetic resonance imaging; MS, Multiple Sclerosis; nf, non-fixed hands; PP, primary progressive; pwMS, people with Multiple Sclerosis; RR, relapsing-remitting; SP, secondary progressive; STI, short-term investigation; D, absolute variability of walking data relative to the respective attractor; δM , average distance between 2 attractors, indicating a change in movement pattern; δD , states changes in walking regularity between two measurements

* Corresponding author at: Manfred Vieten, Universität Konstanz, Universitätsstr. 10, 78467 Konstanz, Germany.

E-mail address: Manfred.Vieten@uni-konstanz.de (M. Vieten).

<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.05.015>

Received 14 November 2017; Received in revised form 7 May 2018; Accepted 9 May 2018
0966-6362/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

by the underlying differential equations. For human movement, the respective equations are unknown. That is where the embedding theorem [5] comes to the rescue providing smooth attractors from observational data. An attractor “is a set of states (points in the phase space), invariant under the dynamics, towards which neighbouring states in a given basin of attraction asymptotically approach in the course of dynamic evolution” [6]. Building on this approach, the Lyapunov exponent λ can be used as a parameter for quantifying stability of motion [7]. However, human movement dynamics always contain some kind of (stochastic) fluctuations, which make the correctness of the resultant numbers of λ questionable. It was shown even by adding white noise that λ can be calculated for Hénon, Lorenz and Rössler systems with errors below 10 % (for an embedding dimension up to three) [8]. Still the situation remains problematic since a 10 % error might undermine the significance of a statement. In addition, white noise might not be the (only) source of disturbance. Disruption in the form of a “random walk” [9] is another possible complication preventing or greatly reducing an adequate accuracy of calculating λ . We assume that this might be the reason why those approaches are only capable to analyse human locomotion on a group level, but lack the sensitivity to give decisive data on individuals.

A new and promising non-linear approach dealing with those problems is the “attractor method” [10]. This method assumes cyclic motion to be governed by Limit-Cycle-Attractors. A supposition that is not attestable so far but is motivated by the success of its applications. Preliminary studies using the attractor method have indicated that the fundamental movement pattern can change through extreme measures - altering the physical system (weights on the feet) or affecting the control system (cognitive stress) [11]. Of special interest in that context is the population of people with Multiple Sclerosis (pwMS). Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory autoimmune disease with diverse types of progression and symptoms depending on the central or peripheral area of inflammation [12]. Hereby, the symptoms with the most limiting character for everyday life participation are muscle weakness and the impact of fatigue on the individual walking abilities. Previous studies have already shown that it is possible to detect motor fatigability, which is the quantifiable change in performance in pwMS [11]. Within this cohort, it is expected that walking abilities may rapidly worsen due to fatigue/motor fatigability in acute interventions; and may be improved by repeated therapy sessions during inpatient rehabilitation. That is why pwMS are of great interest for our purpose to determine how stable walking characteristics are. To verify this assumption, a study subdivided into a short-term (STI) and a 5 weeks rehabilitation investigation (5WRI) was conducted. For the STI the specialized ergometer MOTomed (Reck GmbH, Germany) was used to test the acute influence on gait performance. The MOTomed was chosen due to the positive instantaneous effect reported by several patients especially in regard of the passive motor-assisted mode. For the 5WRI it is known that the standard rehabilitation program positively affects the fitness and the walking capability [13]. It was to expect that these procedures regularly used in the clinical setting would evoke changes in gait of pwMS measurable by the attractor method. Therefore, our hypothesis was that both measures (short- and long-term investigations) do alter the Limit-Cycle-Attractors and the variability of movement in people with Multiple Sclerosis and healthy controls.

2. Methods

2.1. Subjects

In the short-term investigation (STI), 61 subjects (34 female, 27 male) with an average age of 51.2 ± 9.7 years were included. The healthy controls consisted of 21 participants (6 female and 15 male), which were not age matched with an average age of 32.2 ± 12.6 years. The velocity on the treadmill was of course faster for healthy controls with 3.7 ± 0.5 km/h compared to 1.9 ± 0.9 km/h in the pwMS. The

Table 1

Subject data.

	STI		5WRI
health status	MS	Healthy	MS
N	61	21	31
age [years]	51.2 ± 9.2	32.2 ± 12.6	48.5 ± 10.4
sex [female_male]	34_27	6_15	23_9
height [cm]	172.1 ± 7.6	173.1 ± 6.7	169.6 ± 7.8
weight [kg]	70.6 ± 11.5	70.9 ± 9.3	75.8 ± 14.0
velocity [km/h]	1.9 ± 0.9	3.7 ± 0.5	3.3 ± 1.2
holding rail (No. of people)	40	0	31_both
Disease duration			
first manifestation [years]	16.1 ± 9.7	n.a.	13.3 ± 9.4
first diagnose [years]	12.2 ± 8.8	n.a.	9.0 ± 7.9
EDSS	4.6 ± 1	n.a.	3.1 ± 1.3
disease course (RR_SP_PP)	24_28_11	n.a.	22_3_5

STI short-term investigation, 5WRI 5 weeks of rehabilitation investigation.

MS multiple sclerosis, RR relapsing-remitting, PP primary progressive.

SP secondary progressive, EDSS Expanded Disability Status Scale.

n. a. not applicable.

31 pwMS participating in the 5WRI were age matched to the pwMS in the STI (48.5 ± 10.4 years). Admittedly, the duration since the first manifestation of MS and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) in the cohort of the STI was slightly higher than in the 5WRI. Both may be related to the higher proportion of the secondary progressive (SP) type of MS in the STI. For further details, check Table 1. The pwMS included in both investigations had a definite MS diagnosis according to the McDonald criteria [14]. Moreover, only subjects able to walk without walking aid for at least 5 min on a treadmill and without any relapse within the last three months before measurements were included. All subjects were informed about the study purpose in advance and had enough time to give their written informed consent. The local ethic committee in accordance with the declaration of Helsinki gave the ethical approval for both investigations. Participants of the STI were recruited from the inpatients of the Kliniken Schmieder Konstanz from January 2015 to January 2016 and patients for the 5WRI from April to July 2016. The control group was assembled from local citizens from March to June 2015 and participated voluntarily. Exclusion criterion for the healthy controls was any preexisting neurological or orthopedic disease.

2.2. Experimental design

In a first session, the participants were informed and familiarized with the devices. For all measurements on the treadmill they were secured by a safety belt independently of their health status.

The design of the STI was cross-sectional based on a pre-/post-intervention protocol. The measurements of the passive and active mode intervention were within the same week, but with at least 48 h in between. Passive mode means that the electrically driven ergometer moves the subject's legs. Active mode implies that the subjects had to drive the ergometer by themselves. For the control group both conditions were measured on the same day with one hour break. During the break the controls were advised not to be physically active. For both groups, the acceleration of the feet was recorded over one minute pre and post the 15 min ergometer trial. In order to check how long a possible effect of the passive mode on gait would last; the participants were also tested after a 10 min and a 20 min seated break.

The 5WRI was designed as a longitudinal prospective cohort study during a five weeks stationary rehabilitation intervention, which is on

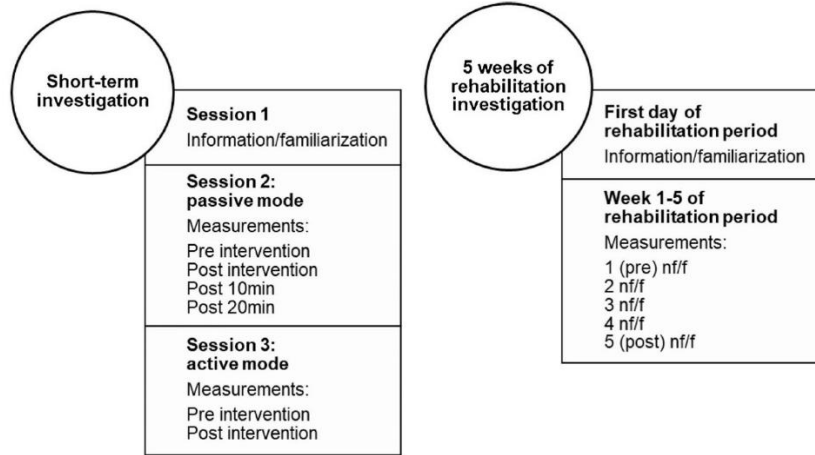


Fig. 1. Left: Experimental procedure of the short-term investigation (STI) using the MOTomed ergometer. Right: 5 weeks of rehabilitation investigation (5WRI); acceleration measurements of 1 min walking on a treadmill holding (f = fixed)/not holding (nf = non-fixed) hands onto rails.

average a standard rehabilitation period. Patients received an individually tailored therapy program containing at least physiotherapy and sports therapy to improve walking capacity. The investigation was built on pre- and post-tests (6-min and 10-m walking tests [15] and attractor-based gait analysis) and weekly rehabilitation accompanying gait recordings. The gait analysis was comprised of a 2 min warm up and two 1 min measurements, 1 min under fixed (f: holding on to hand rails) and 1 min under non-fixed (nf: no holding) hands condition. To change from nf to f condition and vice versa the patient had an interval of 30 s. The order of f and nf condition was randomly chosen. Both study designs the short-time investigation via MOTomed (ergometer) and the 5 weeks rehabilitation investigation are illustrated in Fig. 1. The data were taken laterally on each foot by two tri-axial acceleration sensors (RehaWatch sensors, Hasomed GmbH) at a sampling frequency of 300 Hz.

2.3. Data analysis

The parameters of interest calculated out of the acceleration data are: (1) The absolute variability D , which measures the average distance between the actual movement and the attractor. (2) δM is the average distance between two attractors and (3) the change in variability between two measurements is δD [10]. In (1) $\vec{a}_{s,C}$ is the acceleration characterized by a = the left or right foot and C = annotation of the trial (e.g. pre or post intervention), while n indicates the number of cycles. The brackets $\langle \rangle$ are denoting averaging.

$$D_{a,C}(\tau_j) = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n [\vec{A}_{s,C}(\tau_j) - \vec{a}_{s,C}(i-\tau_j)]^2} \quad (1)$$

$$\delta M = \frac{1}{v} \sqrt{\langle (\vec{A}_{r,B} - \vec{A}_{r,E})^2 \rangle + \langle (\vec{A}_{l,B} - \vec{A}_{l,E})^2 \rangle} \quad (2)$$

$$\delta D = \sqrt{\langle (D_{r,B} - D_{r,E})^2 \rangle + \langle (D_{l,B} - D_{l,E})^2 \rangle} \quad (3)$$

δM indicates a change in the movement pattern, while δD informs about changes in walking regularity. Detailed information in regard to the mathematical background of all three parameters can be found in [10]. All attractor calculations and data processing was done with the software StatFree (version 8.4.0.0 by VietenDynamics, Germany) and Microsoft Excel 2010.

2.4. Statistics

The data were processed in StatFree, followed by an explorative data analysis with SPSS (IBM SPSS Statistics 24). After evaluating the data with the Shapiro-Wilk Test of normality, it was determined that the data (δM , δD and D) were not normally distributed. Thus, the nonparametric Friedman's two-way ANOVA by ranks was chosen for further analysis. In case of significant results, a Dunn-Bonferroni-Test (post hoc) was performed in SPSS. The results of the conventional walking tests were normally distributed and analyzed by applying a paired two-sample t -test in SPSS. The level of significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

The results of the Friedman test are shown in Table 2 regarding the 58 pwMS and 21 healthy subjects of the STI and in Table 3 for the 24 pwMS of the 5WRI. The p -values indicated that no significant difference for δM and δD comparing the trials of the short-term MOTomed intervention and the repeated measures during the 5 weeks rehabilitation period could be found. The only significances were found for D in the pwMS of the STI ($p < 0.004$) and in the 5WRI under fixed (f) hands condition ($p < 0.049$). The median of the absolute D decreased from pre to post passive mode intervention on the ergometer (pre passive: 3.465; post passive: 3.195) and was back to the initial value after 20 min (3.475). The Dunn-Bonferroni-Test revealed that in all cases the pre passive mode differs significantly from the post measurements (directly, 10 min. and 20 min. after the intervention) with at least $p < 0.05$ (Table 4). This development could not be shown from pre to post active mode. Here, the post hoc test did not display any significant result. In the 5WRI under f condition, the median of the absolute D also decreased slightly: starting in the first week with 2.240 and going down to 1.925 in the last week. The post hoc indicated that day five is significantly lower to week 1 and 2 with at least $p < 0.01$. The results of the conventional walking tests in the 5WRI displayed a significant decrease of time in the 10-m walking test (10MTW) with $1.0 \text{ s} \pm 1.2 \text{ s}$ and an increase of distance covered in the 6-min walking (6MTW) with $48.0 \text{ m} \pm 41.4 \text{ m}$ from pre to post rehabilitation (Table 5).

4. Discussion

The initial hypothesis was that the fundamental walking pattern, represented by the Limit-Cycle-Attractor, would be altered after acute

Table 2
Descriptive parameters and results of the Friedman test for the short-term investigation (STI).

	Multiple Sclerosis				Healthy controls			
	Median	25. Percentile	75. Percentile	p-value	Median	25. Percentile	75. Percentile	p-value
δM passive	N = 58				N = 21			
pre_post	5.045	3.938	8.225	0.091	2.930	1.900	4.625	0.097
pre_post 10 min	6.505	4.268	9.433		2.460	1.585	4.895	
pre_post 20 min	5.840	4.478	9.113		3.170	2.175	4.350	
δM active	N = 56				N = 21			
pre_post	6.215	4.093	9.373	–	3.640	2.665	5.285	–
δD passive	N = 58				N = 21			
pre_post	1.005	0.700	1.460	0.330	0.630	0.415	0.905	0.141
pre_post 10 min	1.040	0.738	1.505		0.620	0.455	0.785	
pre_post 20 min	1.090	0.718	1.548		0.730	0.455	1.175	
δD active	N = 58				N = 21			
pre_post	0.935	0.720	1.538	–	0.600	0.530	0.800	–
Absolute D	N = 56				N = 21			
pre_passive	3.465	2.848	4.150	0.004	2.790	2.375	3.460	0.810
post_passive	3.195	2.608	4.240		2.680	2.245	3.165	
post 10 min	3.185	2.535	3.818		2.490	2.280	2.985	
post 20 min	3.475	2.690	4.108		2.700	2.325	2.970	
pre_active	3.410	2.765	4.275		2.680	2.110	3.250	
post_active	3.485	2.823	4.543		2.640	2.285	3.575	

(STI) and after longer lasting and repeated therapy sessions (5WRI) in both pwMS and healthy controls. The results, however, show the opposite: δM (indicating changing movement pattern) as well as δD (quantifying changing walking regularity) indeed were not altered significantly. This is even more remarkable, since conventional validated test parameters for endurance and speed [16] improved in the course of the rehabilitation treatment. The participants were able to cover a greater distance in 6 min and to walk faster on a 10 m flat surface after rehabilitation. Results of the conventional testing are in line with high evidence that physical therapy and exercise therapy are effective in rehabilitation of MS [17,18]. In addition, previous studies demonstrated that conventional gait parameters are sensitive to document improvements in rehabilitation [19,20]. The exact underlying mechanisms are controversially discussed in literature. One explanation regarding the physical improvements could be an increase in fitness and with it in peripheral control. Here, fitness is defined as "... body composition, flexibility, cardiorespiratory endurance, and muscular strength and endurance" [21]. Several studies have shown that interventions typically done in rehabilitation and especially aerobic treadmill training improve the level of fitness in pwMS [22,23]. Some functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies [24] have

Table 4
Dunn-Bonferroni-Test (post hoc) of absolute D of the 5 weeks rehabilitation investigation (5WRI) under fixed hands (f) condition and of the short-term investigation (STI).

Absolute D of 5WRI f (N = 24)		p-values	Absolute D of STI (N = 59)		p-values
week1	week2	0.346	pre passive	post	0.010
	week3	0.103		post 10 min	
	week4	0.432		post 20 min	
week5	week5	0.002	pre active	post	0.427
	week1	0.002			
	week2	0.009			
	week3	0.104			
	week4	0.065			

demonstrated a recruitment of additional cortical regions for the compensation of lost tissue and function. So far, the precise mechanisms of improvement of function through exercise are not well understood. The seemingly paradoxical results of a stable walking pattern and at the

Table 3
Descriptive parameters and results of the Friedman test for the 5 weeks rehabilitation investigation (5WRI).

	Non-fixed hands condition				Fixed hands condition			
	Median	25. Percentile	75. Percentile	p-value	Median	25. Percentile	75. Percentile	p-value
δM	N = 23				N = 24			
week1_week2	3.510	2.430	3.920	0.988	3.150	2.705	4.590	0.791
week1_week3	3.240	2.130	4.710		3.160	2.448	5.210	
week1_week4	3.280	2.420	4.380		3.495	2.550	5.533	
week1_week5	3.090	2.440	4.210		3.060	2.450	5.678	
δD	N = 23				N = 24			
week1_week2	0.790	0.580	1.370	0.480	0.690	0.690	1.543	0.351
week1_week3	1.220	0.690	1.550		0.670	0.670	1.735	
week1_week4	0.800	0.640	1.720		0.750	0.750	1.635	
week1_week5	0.720	0.500	1.230		0.645	0.645	1.590	
Absolute D	N = 23				N = 24			
week1	2.660	2.490	3.840	0.185	2.240	1.823	3.198	0.049
week2	2.890	2.400	3.880		2.105	1.853	2.353	
week3	2.720	2.500	4.160		2.025	1.780	2.363	
week4	2.700	2.210	4.270		2.025	1.740	3.255	
week5	2.610	2.200	3.640		1.925	1.660	2.245	

Table 5
10-m and 6-min walking test (10MWT/6MWT) and paired *t*-test.

N = 31	10MWT [sec]			6MWT [m]		
	pre	post	p-value	pre	post	p-value
mean	6.6	5.9	0.002	480.6	528.0	< 0.001
SD	2.1	1.4		126.6	118.1	
SE	0.4	0.3		22.7	21.2	

same time an improved walking speed and endurance raise the question about the mechanisms behind the positive effects and benefits of rehabilitation interventions. Yet, the underlying mechanisms leading to the improvements are not evident and not well understood.

Another interesting variable, the absolute variability *D*, may also be an indicator for an improvement in gait variability. A trend of a decreasing *D* is visible after using the passive mode of the MOTomed in pwMS slowly going back to normal within 20 min. This trend of diminished variability is also observed from pre to post rehabilitation. So, there seems to be at least a positive effect on the gait stability in pwMS. To a certain extent this does not result in an overall significant change in δD and is therefore no strong indication.

One limitation, which could have influenced the results presented, is the bias induced by the warm up phase. It is known that dynamical systems exhibit a transient effect [25]. This means for a short period of time the actual movement is highly influenced by the starting conditions, which does not allow calculating the attractor correctly directly after starting. A classic example of the transient effect is the behavior of the van der Pol attractor [26].

During the performed investigations, it became apparent that dynamic systems need a certain amount of time to reach a steady state and in some cases a warm up of two minutes may not be enough time. As noted above, in dynamic systems such as walking, transient effects occur while starting the trial, which may have led to imprecise calculations of the attractor and its variability. Yet, it is not known how long such transient effects would last in human walking. It could be that the time needed to reach the steady state depends on the experience in treadmill walking and the health status of the subject. But even if such unwanted transient effects influence our results, it does not change our central finding of the Limit-Cycle-Attractor being stable. It makes our statement stronger. The transient effect enhances the range of the calculated attractor spectrum and herewith its changeability. If a transient effect does influence our results, the adjusted attractors are indeed more stable than calculated.

Another limitation may be predicated on the partial deviation of the study protocols between pwMS and healthy controls. The study protocol was divided into two days for the pwMS only because of the potential impact of fatigability on gait. For the healthy controls such an effect was not to be expected so that both, the passive as well as the active mode on the ergometer, could be conducted on one day with a break in-between.

In conclusion, the individual Limit-Cycle-Attractor is extremely robust and stable. The fundamental walking pattern, represented by this Limit-Cycle-Attractor, does not change over a period of rehabilitation or after a single training session using the MOTomed ergometer. Although, speed and endurance of walking improved during rehabilitation, it is not reflected in a change in the attractor. Long-term stability, untested yet, would suggest new lines of research: The development of a kind of “gaitprint”, a method to encode the individual walking characteristic appears possible. Preliminary trials, not published so far, seem to support the feasibility of such an invention. The other potential application is to investigate whether the absolute variability *D* might explain the improvement in gait.

Conflict of interest statement

The short-term investigation, using the MOTomed, was supported by Reck Medical Devices, Betzenweiler, Germany. Our original hypothesis expected the influence of MOTomed being visible in a changing attractor. This could have been an indicator of MOTomed's immediate influence on the walking ability of patients. The non-changing attractor presented above is not connected to MOTomed use as a fitness device enhancing patients' performance nor do we rule out possible neurological adaptations over longer periods of time. Our study, however, did not show altered movement pattern by a one-time use of MOTomed.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.05.015>.



References

- [1] K.S. Al-Zahrani, M.O. Bakheit, A historical review of gait analysis, *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)* 13 (2) (2008) 105–108.
- [2] M.J. Connick, F.-X. Li, Prolonged cycling alters stride time variability and kinematics of a post-cycle transition run in triathletes, *J. Electromyogr. Kinesiol.* 25 (1) (2015) 34–39.
- [3] G.F. Harris (Ed.), *Human Motion Analysis: Current Applications and Future Directions*, IEEE Press, Piscataway, NJ, 1996.
- [4] K.T. Alligood, T.D. Sauer, J.A. Yorke, *Chaos: An Introduction to Dynamical Systems*, 3rd ed., Springer, New York, NY, 2000.
- [5] F. Takens, Detecting strange attractors in turbulence, *Dynamical Systems and Turbulence*, (1980) Warwick.
- [6] Weisstein EW. Attractor. [February 12, 2018]; Available from: <http://mathworld.wolfram.com/Attractor.html>.
- [7] A.M. Ljapunov, A.T. Fuller (Eds.), *The General Problem of the Stability of Motion*, Taylor & Francis, London, 1992.
- [8] M.T. Rosenstein, J.J. Collins, C.J. De Luca, A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets, *Phys. D: Nonlinear Phenom.* 65 (1–2) (1993) 117–134.
- [9] O.C. Ibe, *Elements of Random Walk and Diffusion Processes*, 1st ed., Wiley, J, New York, NY, 2013.
- [10] M.M. Vieten, A. Sehle, R.L. Jensen, A novel approach to quantify time series differences of gait data using attractor attributes, *PLoS One* 8 (8) (2013).
- [11] A. Sehle, M.M. Vieten, S. Sailer, A. Mündermann, C. Dettmers, Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the fatigue index Kliniken Schmieder (FKS), *J. Neurol.* 261 (9) (2014) 1752–1762.
- [12] C.A. Dendrou, L. Fugger, M.A. Friese, Immunopathology of multiple sclerosis, *Nat. Rev. Immunol.* 15 (9) (2015) 545–558.
- [13] F. Khan, B. Amatya, Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review, *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 48 (3) (2012) 507–522.
- [14] C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J.A. Cohen, M. Filippi, et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: revisions to the McDonald criteria, *Ann. Neurol.* 20169 (2) (2010) 292–302.
- [15] B.C. Kieseier, C. Pozzilli, Assessing walking disability in multiple sclerosis, *Multiple Scler. (Houndmills, Basingstoke, Engl.)* 18 (7) (2012) 914–924.
- [16] U. Dalgas, K. Severinsen, K. Overgaard, Relations between 6 minute walking distance and 10 meter walking speed in patients with multiple sclerosis and stroke, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 93 (7) (2012) 1167–1172.
- [17] F. Khan, B. Amatya, M.P. Galea, R. Gonzenbach, J. Kesselring, *Neurorehabilitation: Applied neuroplasticity*, *J. Neurol.* 264 (3) (2017) 603–615.
- [18] I. Lamers, A. Maris, D. Severijns, W. Dielkens, S. Geurts, B. Van Wijmeersch, et al., Upper limb rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review, *Neurorehabil. Neural Repair.* 30 (8) (2016) 773–793.
- [19] S. Cantalloube, I. Monteil, D. Lamotte, L. Mailhan, P. Thoumic, Evaluation préliminaire des effets de la rééducation sur les paramètres de force, d'équilibre et de marche dans la sclérose en plaques, *Annales de réadaptation et de médecine physique revue scientifique de la Société française de rééducation fonctionnelle de réadaptation et de médecine physique* 49 (4) (2006) 143–149.
- [20] F. Khan, J.F. Pallant, C. Brand, T.J. Kilpatrick, Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79 (11) (2008) 1230–1235.
- [21] K.J. Ganley, M.V. Paterno, C. Miles, J. Stout, L. Brawner, G. Girolami, et al., Health-related fitness in children and adolescents, *Pediatr. Phys. Ther.* 3 (3) (2012) 208–220.
- [22] T. Kjølhede, K. Vissing, L. De Place, B.G. Pedersen, S. Ringgaard, E. Stenager, et al., Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up, *Multiple Scler. (Houndmills, Basingstoke, Engl.)* 21 (5) (2015) 599–611.
- [23] M.A. Newman, H. Dawes, M. van den Berg, D.T. Wade, J. Burridge, H. Izadi, Can

- aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study, *Multiple Scler. (Houndmills, Basingstoke, Engl.)* 13 (1) (2007) 113–119.
- [24] M. Filippi, M.A. Rocca, Present and future of fMRI in multiple sclerosis, *Expert Rev. Neurother.* 13 (12 Suppl) (2013) 27–31.
- [25] J.A. Yorke, E.D. Yorke, Metastable chaos: the transition to sustained chaotic behavior in the Lorenz model, *J. Stat. Phys.* 21 (3) (1979) 263–277.
- [26] B. van de Pol, A theory of the amplitude of free and forced triode vibrations, *Radio Rev. (Later Wirel. World)* (1) (1920) 701–710.

Article

Inter-Session Reliability of Functional Near-Infrared Spectroscopy at the Prefrontal Cortex While Walking in Multiple Sclerosis

Kim-Charline Broscheid ^{1,*} , Dennis Hamacher ^{1,†} , Juliane Lamprecht ^{2,3}, Michael Sailer ^{2,3,4} and Lutz Schega ¹

¹ Department of Sport Science, Institute III, Otto von Guericke University (OvGU) Magdeburg, Zschokkestraße 32, 39104 Magdeburg, Germany; Dennis.Hamacher@dhgs-hochschule.de (D.H.); lutz.schega@ovgu.de (L.S.)

² MEDIAN Neurological Rehabilitation Center Magdeburg, Gustav-Ricker-Straße 4, 39120 Magdeburg, Germany; Juliane.Lamprecht@median-kliniken.de (J.L.); Michael.Sailer@median-kliniken.de (M.S.)

³ Institute for Neurorehabilitation affiliated to OvGU Magdeburg, MEDIAN Neurological Rehabilitation Center Magdeburg, Gustav-Ricker-Straße 4, 39120 Magdeburg, Germany

⁴ MEDIAN Rehabilitation Center Flechtingen, Parkstraße, 39345 Flechtingen, Germany

* Correspondence: kim.broscheid@ovgu.de; Tel.: +49-(0)391-54942

† Present address: DHGS Deutsche Hochschule für Gesundheit & Sport GmbH, Vulkanstraße 1, 10367 Berlin, Germany.

Received: 17 August 2020; Accepted: 16 September 2020; Published: 17 September 2020



Abstract: Many established technologies are limited in analyzing the executive functions in motion, especially while walking. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) fills this gap. The aim of the study is to investigate the inter-session reliability (ISR) of fNIRS-derived parameters at the prefrontal cortex while walking in people with multiple sclerosis (MS) and healthy control (HC) individuals. Twenty people with MS/HC individuals walked a 12 m track back and forth over 6 min. The primary outcomes were the absolute and relative reliability of the mean, slope coefficient (SC), and area under the curve (A) of the oxy-/deoxyhemoglobin concentrations (HbO/HbR) in the Brodmann areas (BA) 9/46/10. The SC and the A of HbO exhibited a fair ISR in BA10 in people with MS. For the mean and A of the HbR, almost all areas observed revealed a fair ISR. Overall, the ISR was better for HbR than HbO. A fair to excellent ISR was found for most BA of the prefrontal cortex in HC individuals. In total, the ISR of the analyzed fNIRS-derived parameters was limited. To improve the ISR, confounders such as fatigue and mind wandering should be minimized. When reporting the ISR, the focus should be on the mean/A rather than SC.

Keywords: MS; hemodynamic response; fNIRS; test–retest reliability; cortical activity; PFC

1. Introduction

Human bipedal locomotion is a central determinant of participation in daily life. Especially people suffering from inflammatory autoimmune diseases, such as multiple sclerosis (MS), often exhibit impaired locomotion [1]. These impairments can be diverse (e.g., ataxia, spasticity, or muscle weakness) and depend on the affected area in the brain or spinal cord [2]. To treat these deficits more efficiently, it is necessary to understand the underlying motor and cognitive mechanisms.

One concept that comprises both mechanisms is gait automaticity. According to Clark [3], gait automaticity is “[...] the ability of the nervous system to successfully coordinate movement with minimal use of attention-demanding executive control resources”. The interaction of automaticity and executive control are essential for executing movements. The respective contributions and the

relation to each other can be shifted by different factors such as (motor-) learning progresses [4] or damage of the central nervous system [3], as it can be found in people with MS. To estimate the degree of gait automaticity, it is important to quantify the activation of the prefrontal cortex (PFC) in which the executive functions and the attention are located [5].

The established technologies (magnetic resonance imaging, positron emission tomography, and magnetoencephalography) are too limited to assess the PFC activation in motion due to the required fixed head position and non-portability [6]. Although electroencephalography (EEG) is portable, the preparation is time-consuming, and it has a high susceptibility to motion artifacts [6].

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is a promising tool that provides the following properties [7]. It is a non-invasive, easy to apply, and portable optical brain imaging method that is applicable in motion [8–10]. It is less affected by motion artefacts than comparable systems and has a relatively high temporal resolution up to 1 ms [8,11]. Due to these features, the interest in fNIRS is rapidly increasing in the rehabilitative context. First studies have already investigated the PFC activation while walking in people with MS [12,13]. They were able to distinguish between healthy people and people with MS and between different walking conditions based on the PFC activation. Even though these first results are promising, there is a lack of basic methodological studies on fNIRS.

To the best of our knowledge, there are no studies analyzing absolute and relative inter-session reliability (ISR) data in people with MS while walking yet, which is urgently necessary to assess changes in fNIRS-derived parameters. Especially in people with MS, it is important to verify the ISR, as the disease is accompanied by a high fluctuation in daily performance caused by, e.g., state fatigue or fatigability [14]. Moreover, there is only one study that has demonstrated moderate ISR of fNIRS-derived parameters while walking in healthy adults [15] yet.

Therefore, the present study aims to analyze the relative and absolute ISR of fNIRS-derived parameters at the PFC during single-task walking on two consecutively days in moderately affected people with MS and healthy control individuals (HC individuals).

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

For this cross-sectional controlled ISR study, 20 people with MS (15 female/5 male) with a confirmed MS diagnosis according to the revised McDonald criteria [16] were recruited. They were 41.0 ± 12.0 years old and had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) [17] of 2.0 ± 0.9 . The patients had to be able to walk at least 300 m without walking aids. Therefore, only patients with an EDSS less than or equal to 4.5 were included. The last acute episode of MS and the last cortisone intake should date back more than 30 days. The HC individuals were age- (42.2 ± 9.8 years) and sex- (16 female/4 male) matched. They should not have orthopedic or neurologic limitations nor hypertension or obesity. The study was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the Otto von Guericke University (OvGU) Magdeburg (Germany) (No.: 116/18) and is registered in the German Clinical Trial Register (ID: DRKS00015190).

2.2. Study Procedure

The study was conducted by the Department of Health and Physical Activity of the OvGU Magdeburg together with the Center for Neurorehabilitation Median Klinik Flechtingen (Germany). The people with MS were recruited by health professionals at the clinic at the beginning of their six weeks rehabilitation. First, the patients were informed about the study and written informed consent was obtained. In the pre-assessment, the 6-min walk test (6MWT) was executed [18] by physiotherapists and the 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12, German version) [19] was obtained. Subsequently, the test and retest measurements (24 h in between) were conducted in the morning on non-treatment days. The participants walked a distance of 12 m on a level floor back and forth, in their self-selected walking pace and were advised to concentrate on walking only. Due to the

fNIRS system requirements, the measurement started in a standing position (baseline) for 30 s and then altered between standing and walking every 30 s (Figure 1). The test conditions standing and walking were announced by the test instructor. The number of walking intervals was chosen according to the time of the 6MWT. In total, the duration of the test protocol was about 12 min and 30 s. At the beginning and the end of each test day, the subjects were asked about their perceived exhaustion using the Borg Scale [20].

The HC individuals were recruited from local citizens. The measurements were conducted at the facilities of the OvGU Magdeburg. The test procedure was the same as for the people with MS.

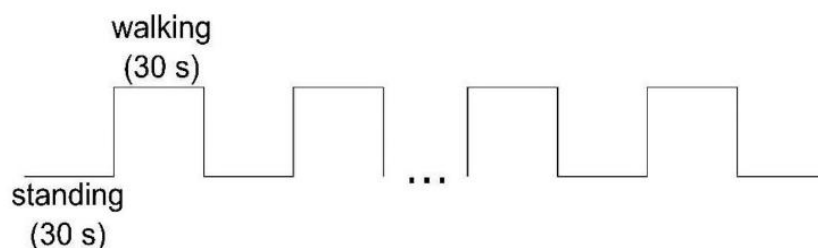


Figure 1. fNIRS test protocol.

2.3. Equipment and Outcome Measures

For this study, two portable fNIRS systems (NIRSport, NIRx Medical Technologies, NY, USA) were used each attached to a standardized cap (EasyCap GmbH, Herrsching, Germany) with circumferences of 56 cm and 58 cm. Each cap was equipped with eight sources and eight detectors together with eight short separation channels according to the international 10–20 system for EEG to cover the PFC (Prefrontal cortex) (Figure 2: created with NirSite 2.0, NIRx Medical Technologies, NY, USA). The average source-detector separation distance was 30–40 mm. The arrangement of the optodes was done with the fNIRS Optodes' Location Decider (fOLD) toolbox [21]. Additional information about the sensitivity of the channels according to the fOLD toolbox is provided in the Supplementary Material.

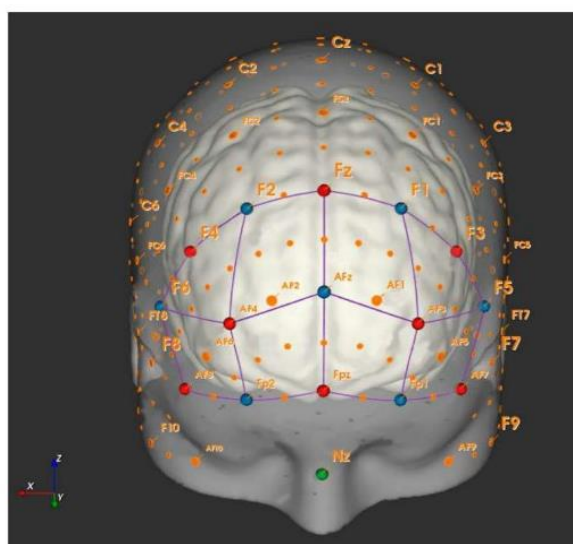


Figure 2. Arrangement of sources (red dots) and detectors (blue dots) at the prefrontal cortex using fNIRS.

The cap was placed in the middle between nasion to inion and left preauricular to right preauricular point (reference point Cz). To deal with external light interferences an additional standardized cap was placed on top of the fNIRS system. The applied fNIRS system operates at two different wavelengths

(760/850 nm) and at a fixed sampling frequency of 7.81 Hz. The exact subareas captured are the right, left, and medial dorsolateral PFC Brodmann area (BA) 9 and 46 (r/IDLDFPC9, r/IDLDFPC46, mDLDFPC9) and the right, left, and medial frontopolar cortex BA10 (r/l/mFPC10). The subareas are composed of the following channels: rDLDFPC9 (channels, 1, 18 and 21), rDLDFPC46 (channel 6), IDLDFPC9 (channels 17, 20 and 22), IDLDFPC46 (channel 13), rFPC10 (channels 4, 5, 7 and 8), lFPC10 (10, 11, 12 and 14), and mFPC (channel 9).

The primary outcomes were the concentration of oxy-/deoxyhemoglobin (cHbO/cHbR) in those subareas. The secondary outcomes were the heart rate (HR) and heart rate variability (HRV) measured with a heart rate monitor (RS800CX Polar Electro Oy®, Kempele, Finland). The HRV parameters considered were the time intervals between two R-spikes (RR interval) and the low frequency/high frequency (LF/HF) ratio. HR and HRV were used to control systemic confounders in the hemodynamic response [22]. Additionally, the perceived exhaustion was assessed on both days pre and post measurement using the Borg Scale (rating 6–20).

2.4. Data Processing

For data processing, we used the software “HOMER2” Version 2.8 [23]. First, the data were processed with the `enPruneChannels` function to sort out the channels with a too weak or too strong signal or where the standard deviation was too high (data range: 1×10^{-2} to 1×10^7 ; signal to noise threshold: 2; source detector separation range: 0.0–45.0 mm, and reset: 0). Subsequently, the raw data were transformed to optical density data [23]. The second filter method was utilized to reduce motion artefacts based on a spline interpolation and the digital Savitzky-Golay filter (`hmrMotionCorrectSplineSG`) [24]. Therefore, the p value was set to 0.99 [24]. The frame size was adjusted to 15 s. The data were then processed with a 3rd order Butterworth low pass filter with a cut off frequency of 0.5 Hz [24,25]. Consecutively, the filtered optical density data were converted into the changes in cHbO/cHbR by executing the modified Beer–Lambert Law [10]. To incorporate the age-related differences, the differential path length factor was adjusted, as described in [26], for each participant. The hemodynamic response function (HRF) was appraised by a general linear model approach. Therefore, the ordinary least squares method was used [27]. The time range was set from –10 to 45 s. The basis function for the HRF is a consecutive sequence of Gaussian functions with the width of 0.5 and the temporal spacing of 0.5. For the baseline drift, a 3rd order polynomial drift correction was utilized. The regression was conducted with the nearest short separation channels. After these preprocessing steps, the block average was calculated.

The cHbO/cHbR obtained during the walking protocol (twelve times 30 s) was further processed in MATLAB (Version R2017b, The MathWorks, Natick, MA, USA). To illustrate the course of cHbO and cHbR from baseline through walking to the next baseline, the channels of each individual subject were first averaged to the corresponding subareas of the PFC (l/r/mDLDFPC9/46 and l/r/mFPC10). Then, the mean and standard deviation were calculated over all subjects for the respective subareas. Here, the last 10 s of the previous baseline, the 30 s walking interval and 15 s of the succeeding baseline were included to get an impression of the signal’s increase and decrease.

To prepare the data for the absolute and relative ISR calculation, the cHbO and cHbR were averaged from all twelve walking intervals of 30 s each. The first and last 5 s were cut out due to the delay of the hemodynamic response at the beginning and to reduce possible influences of the expected end of the walking interval. Subsequently, the mean, the slope coefficient (SC) [28], and the area under the curve (A) [29] of the cHbO and cHbR of this interval (5–25 s) were calculated. The mean and the A have been applied frequently in literature [28]. The SC provides information about the magnitude and direction of the change in cHbO and cHbR and is determined by a linear regression method [28].

2.5. Statistical Analysis

The statistical analysis was performed with the IBM SPSS software (Statistical Package for social science, Version 25, Chicago, IL, USA). The normal distribution was verified using the

Kolmogorov–Smirnov test. The relative ISR was determined by the intraclass correlation coefficient (ICC) estimates and their 95% confidence intervals (CI) of the mean, SC, and A of the cHbO/cHbR build on a single-rating, absolute-agreement, 2-way, mixed-effects model [30]. The ICC was classified as poor with values ≤ 0.40 , fair between 0.40 and 0.59, good between 0.60 and 0.74, and excellent between 0.75 and 1.00 [31]. In addition, the absolute reliability was checked by applying Bland and Altman limits of agreement (LoA), the bias, and the CI of the lower and upper LoA [32]. The differences of the secondary outcomes between testing days were tested by paired t-tests or, in case of none, normal distribution by Wilcoxon tests.

3. Results

The data of 16 people with MS (14 female/2 male) and 19 HC individuals (15 female/4 male) with an average age of 41.0 ± 12.0 and 42.1 ± 9.8 years, respectively, were analyzed (Table 1). Four people with MS had to be excluded due to an acute episode during the study period, breathing problems (allergic coryza) during the measurement, and two for not finishing the measurement. One subject of the HC individuals had to be excluded due to obesity (body mass index: 36.5). Overall, the people with MS suffered from moderate walking limitations (MSWS-12: $45\% \pm 20.7\%$) and were able to cover 473.1 ± 109.7 m in the 6MWT (HC individuals: 533.5 ± 64.5 m).

Table 1. Descriptive subject data.

	Age [Years]	f/m	Weight [kg]	Height [cm]	EDSS	FD [Years]	FM [years]	MSWS-12 [%]	6MWT [m]
MS (<i>n</i> = 16)	41.0 ± 12.0	14/2	74.6 ± 18.1	170.1 ± 9.0	2.0 ± 0.9	5.9 ± 6.8	8.6 ± 8.7	45.0 ± 20.7	473.1 ± 109.7
HC (<i>n</i> = 19)	42.2 ± 9.8	15/4	73.0 ± 16.0	171.4 ± 8.8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	533.5 ± 64.5

MS: multiple sclerosis; HC: healthy control; f: female; m: male; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FD: first diagnosis; FM: first manifestation; MSWS-12: 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale; 6MWT: 6-min walk test; n.a.: not applicable.

3.1. Descriptive Data cHbO/cHbR

We found the highest cHbO in the l/rDLPFC46 on both days in people with MS (Table 2). The cHbR in the lDLPFC46 was lowest ranging from -0.047 to -0.036 $\mu\text{mol/L}$. In the rDLPFC46 the cHbR varied greatly between testing days in people with MS (test: -0.014 ± 0.057 $\mu\text{mol/L}$; retest: -0.081 ± 0.122 $\mu\text{mol/L}$). The only negative cHbO was found in the mFPC10 for all people with MS on both testing days ranging from -0.103 to -0.024 $\mu\text{mol/L}$.

Table 2. Test and retest overall mean cHbO/cHbR for both groups (MS/HC).

Area	MS (n = 16)					HC (n = 19)				
	Mean	MD	SD	25% Quartile	75% Quartile	Mean	MD	SD	25% Quartile	75% Quartile
Test HbO [μmol/L]	IDLpFC9	0.114 #	0.090	0.214	-0.001	0.135	-0.083	0.217	-0.204	0.056
	rDLpFC9	0.055 #	-0.003	0.177	-0.057	0.154	-0.106 #	0.222	-0.283	0.025
	IDLpFC46	0.315 #	0.304	0.207	0.212	0.351	0.104	0.257	-0.086	0.332
	rDLpFC46	0.210	0.201	0.132	0.111	0.290	0.067	0.192	-0.080	0.175
	mDLpFC9	0.067	0.034	0.155	-0.050	0.180	-0.113 #	0.207	-0.180	-0.029
	lFPC10	0.122	0.072	0.237	-0.036	0.218	0.008	0.225	-0.141	0.185
	rFPC10	0.126	0.055	0.199	0.000	0.228	0.008	0.179	-0.103	0.084
	mFPC10	-0.058	-0.074	0.250	-0.265	0.081	-0.131	0.189	-0.213	0.051
	IDLpFC9	-0.020	-0.033	0.058	-0.066	0.007	0.015	0.051	-0.010	0.047
	rDLpFC9	-0.026	-0.029	0.043	-0.061	-0.002	0.009	0.052	-0.017	0.038
Test HbR [μmol/L]	IDLpFC46	-0.047	-0.028	0.061	-0.086	-0.008	0.011	0.074	-0.040	0.061
	rDLpFC46	-0.014	0.002	0.057	-0.066	0.035	0.006	0.061	-0.030	0.049
	mDLpFC9	-0.055	-0.055	0.065	-0.114	-0.001	0.000	0.056	-0.031	0.030
	lFPC10	-0.048	-0.046	0.055	-0.084	0.003	-0.003	0.049	-0.044	0.043
	rFPC10	-0.023	-0.038	0.058	-0.067	0.020	0.011	0.064	-0.037	0.038
	mFPC10	-0.014	-0.015	0.075	-0.045	0.011	-0.004	0.062	-0.050	0.052
	IDLpFC9	0.047	0.016	0.112	-0.026	0.128	-0.121	0.237	-0.346	0.058
	rDLpFC9	0.099	0.035	0.221	-0.056	0.296	-0.114	0.271	-0.216	0.060
	IDLpFC46	0.215	0.227	0.169	0.122	0.331	0.055	0.202	-0.066	0.244
	rDLpFC46	0.208	0.170	0.281	0.040	0.452	0.089	0.305	-0.036	0.236
Retest HbO [μmol/L]	mDLpFC9	0.086	0.100	0.157	-0.046	0.215	-0.114	0.258	-0.224	0.073
	lFPC10	0.166	0.118	0.195	0.004	0.324	-0.005	0.238	-0.198	0.073
	rFPC10	0.130	0.138	0.149	0.029	0.229	-0.031	0.187	-0.107	0.071
	mFPC10	-0.050	-0.053	0.206	-0.173	0.090	-0.121	0.179	-0.270	-0.016
	IDLpFC9	0.005 #	-0.028	0.070	-0.034	0.052	0.029	0.057	-0.014	0.058
	rDLpFC9	-0.028	-0.031	0.040	-0.067	0.008	0.010	0.076	-0.043	0.078
	IDLpFC46	-0.036	-0.050	0.070	-0.086	0.018	0.019	0.056	-0.005	0.044
	rDLpFC46	-0.081 #	-0.073	0.122	-0.109	0.001	0.010	0.067	-0.038	0.063
	mDLpFC9	-0.054	-0.054	0.048	-0.108	-0.016	0.016	0.050	-0.013	0.051
	lFPC10	-0.056	-0.060	0.062	-0.091	-0.011	0.002	0.056	-0.043	0.052
rFPC10	-0.049	-0.042	0.054	-0.088	-0.008	0.000	0.069	-0.035	0.034	
mFPC10	-0.027	-0.021	0.072	-0.070	0.041	0.008	0.053	-0.020	0.044	

MS: multiple sclerosis; HC: healthy control; MD: median; SD: standard deviation; HbO: oxyhemoglobin; HbR: deoxyhemoglobin; l/r/mDLpFC9: left/right/medial dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 9; l/rDLpFC46: left/right dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46; l/r/mFPC10: left/right/medial frontopolar cortex Brodmann area 10; #: not normally distributed.

We further observed that the cHbO were in general close to zero and mostly negative in HC individuals. The only positive results and with it the highest activation while walking were recorded for the l/rDLPFC46.

As illustrated exemplarily in Figure 3, the mean and standard deviation of the cHbO in the IDLPFC46 is higher on test than on retest day across all subjects (HC individuals: $n = 19$ /MS: $n = 16$).

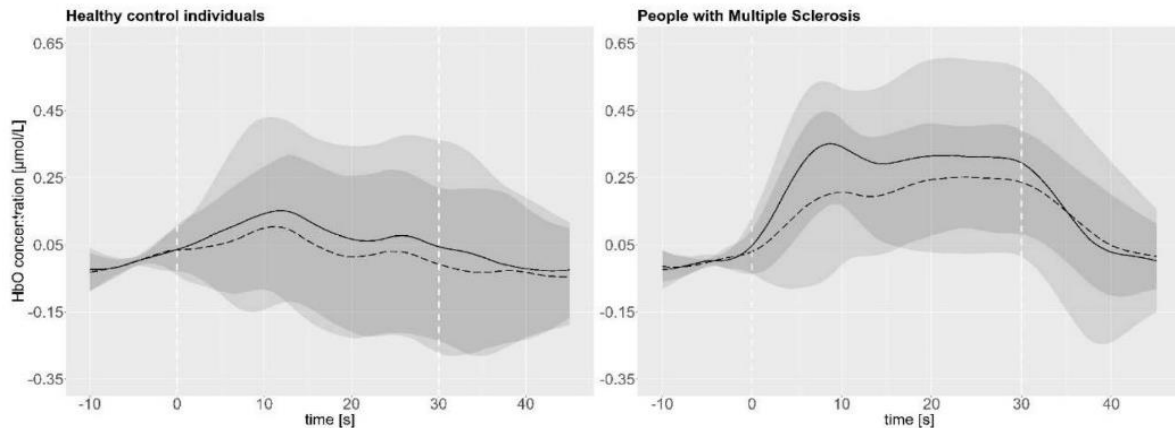


Figure 3. Mean cHbO test (continuous line) and retest (dashed line) data and their respective standard deviation (test: light grey/retest: dark grey) of the IDLPFC46 over all subjects over the entire course of the measurement; 30 s walking interval is indicated by the white dashed lines.

In addition, the overall mean cHbO (Table 2) indicated also a trend that in some subareas the activation was lower on the second compared to the first day for both groups. Especially the mean cHbO in the IDLPFC9/46 and rDLPFC46 in people with MS and in the l/rDLPFC9, IDLPFC46, and l/rFPC10 in HC individuals revealed this trend. For further details regarding the cHbO and cHbR, please see Table 2.

3.2. Inter-Session Reliability cHbO/cHbR

All results regarding the ISR are listed in Table 3. For the people with MS, no ISR for the mean of the cHbO could be proven. The SC of the cHbO for the l/mFPC10 ($ICC = 0.54/0.58$) and the A of the cHbO for the rFPC10 ($ICC = 0.42$) exhibited a fair ISR. Regarding the cHbR, a fair ISR for all subareas (ICC range = 0.46 - 0.56) except the r/IDLPFC9 ($ICC = 0.39/0.36$) could be determined. The ISR of the A of the cHbR was comparable. For the SC of the cHbR, a fair ISR for the l/mFPC10 ($ICC = 0.47/0.40$) and the IDLPFC46 ($ICC = 0.40$) and a good ISR for the rFPC10 ($ICC = 0.63$) could be demonstrated.

In the HC individuals, almost all subareas displayed at least a fair ISR of the mean and A of the cHbO except the mDLPFC9 (mean/A: $ICC = 0.39$) and the rFPC10 (A: $ICC = 0.37$). Furthermore, the l/mFPC10 and IDLPFC9 showed a good ISR for the mean cHbO and the IDLPFC9 an excellent ISR for the A of the cHbO. The SC of the cHbO exhibit a fair ISR for l/rDLPFC9 and r/mFPC10. The mean and the A of the cHbR were comparable concerning the ICC . In both cases, almost all subareas demonstrated a fair ISR except the mFPC10 ($ICC = 0.39$) with a poor and the lFPC10 with a good ($ICC = 0.63$) ISR. Concerning the A of the cHbR, the rFPC10 displayed also a good ISR ($ICC = 0.62$). The ICC for the A and the mean of the cHbO in the rDLPFC9 and for the A of the cHbR in the rFPC10 have to be interpreted with caution due to the non-normal distribution.

The highest bias/mean difference (Bland and Altman, Table 4) was shown in the IDLPFC46 (people with MS: $0.099 \mu\text{mol/L}$; HC individuals: $0.046 \mu\text{mol/L}$). The lowest bias was found in the rDLPFC46 (people with MS: $0.003 \mu\text{mol/L}$) and mDLPFC9 (HC individuals: $0.000 \mu\text{mol/L}$). For the mean cHbR the highest bias was identified in the rDLPFC46 (people with MS: $0.067 \mu\text{mol/L}$) and mDLPFC9 (HC individuals: $-0.016 \mu\text{mol/L}$). The lowest was observed in the mDLPFC9 (people with MS: $-0.001 \mu\text{mol/L}$) and IDLPFC46 (HC individuals: $0.001 \mu\text{mol/L}$), respectively. The LoA of the mean cHbO were

smallest in mDLPFC9 (0.322/−0.361 $\mu\text{mol/L}$) in people with MS and IDLPFC9 (0.356/−0.280 $\mu\text{mol/L}$) as well as mFPC10 (0.311/−0.331 $\mu\text{mol/L}$) in HC individuals. Considering the LoA of the mean cHbR, these were narrowest in rDLPFC9 (people with MS: 0.092/−0.088 $\mu\text{mol/L}$) and IFPC10 (HC individuals: 0.084/−0.094 $\mu\text{mol/L}$).

3.3. Secondary Outcomes

The mean HR did not differ significantly between test and retest in people with MS (test: 98.1 ± 12.2 bpm/retest: 97.3 ± 16.4 bpm) and in HC individuals (test: 91.1 ± 10.2 bpm/retest: 91.5 ± 8.2 bpm). In addition, the mean RR interval did not reveal any difference in people with MS (test: 618.09 ± 72.52 ms/retest: 626.37 ± 104.60 ms) and in HC individuals (test: 674.58 ± 80.24 ms/retest: 660.39 ± 59.63 ms) as well as the standard deviation of the RR interval (people with MS test: 19.51 ± 9.08 ms/retest: 22.75 ± 14.02 ms and HC individuals (test: 60.78 (44.20/90.78) ms/retest: 70.25 (45.77/128.56) ms)). Furthermore, no difference could be found for the mean LF/HF ratio in people with MS (test: 3.51 ± 2.06 /retest: 4.67 ± 4.25) and HC individuals (test: 2.72 ± 1.06 /retest: 2.77 ± 1.32).

The perceived exhaustion (Borg Scale) was rated as “very light” to “light” in people with MS (median (25%/75% quartile) test: 8 (8/10); retest: 8 (8/12)) and in HC individuals (test: 9 (8/11); retest: 10 (8/11)).

Table 3. Intraclass correlation coefficient of test and retest data of both groups (MS/Hc).

Inter-Session Reliability	ICC		95% CI		Mean		F Test With True Value 0		p		Slope Coefficient		95% CI		F Test With True Value 0		p		Area Under the Curve		F Test With True Value 0		p						
	Lower	Upper	Value	df1	df2	Value	df1	df2	Value	df1	df2	Lower	Upper	Value	df1	df2	Lower	Upper	Value	df1	df2	Lower	Upper	Value	df1	df2			
MS HbO (n = 16)	IDLPFC9	0.172 [#]	-0.313	1.429	15	15	0.249	0.174 ^o	0.172	15	15	0.035	0.172 [#]	0.172	15	15	0.035	0.172 [#]	0.172	15	15	0.035	0.172 [#]	0.172	15	15	0.035	0.172 [#]	
	rDLPFC9	0.026 [#]	-0.490	1.050	15	15	0.463	0.136	0.136	15	15	0.674	0.548	0.136	15	15	0.272	0.025 [#]	0.025 [#]	15	15	0.272	0.025 [#]	0.025 [#]	15	15	0.272	0.025 [#]	
	IDLPFC46	-0.110 [#]	-0.527	0.789	15	15	0.674	0.035	0.035	15	15	0.440	0.477	0.035	15	15	0.440	-0.110 [#]	-0.110 [#]	15	15	0.440	-0.110 [#]	-0.110 [#]	15	15	0.440	-0.110 [#]	
	rDLPFC46	-0.210	-0.688	0.331	15	15	0.773	0.101	0.101	15	15	0.358	0.568	0.101	15	15	0.358	-0.208 [#]	-0.208 [#]	15	15	0.358	-0.208 [#]	-0.208 [#]	15	15	0.358	-0.208 [#]	
	mDLPFC9	0.389	-0.134	0.736	15	15	0.068	0.234	0.234	15	15	0.194	0.388	0.234	15	15	0.194	0.388	-0.134	0.736	2.206	15	15	0.068	-0.134	0.736	2.206	15	15
	rFFC10	0.257	-0.272	0.661	15	15	0.167	0.541	0.661	15	15	0.015	0.256	0.661	15	15	0.015	0.256	0.256	0.661	1.665	15	15	0.167	-0.272	0.661	1.665	15	15
	mFFC10	0.313	-0.231	0.697	15	15	0.121	0.207	0.207	15	15	0.221	0.326	0.697	15	15	0.221	0.326	0.418	0.697	2.366	15	15	0.053	-0.097	0.751	2.366	15	15
	IDLPFC9	0.360 [#]	-0.113	0.711	15	15	0.070	0.097	0.097	15	15	0.406	0.406	0.097	15	15	0.406	0.406	0.159	0.711	1.354	15	15	0.009	-0.390	0.605	1.354	15	15
	rDLPFC9	0.391	-0.138	0.739	15	15	0.068	0.093	0.093	15	15	0.379	0.379	0.093	15	15	0.379	0.379	0.361	0.739	2.193	15	15	0.071	-0.112	0.712	2.193	15	15
	IDLPFC46	0.561	0.106	0.822	15	15	0.011	0.398	-0.116	0.740	2.267	15	15	0.062	0.562	0.562	15	15	0.062	0.562	2.207	15	15	0.071	-0.138	0.739	2.207	15	15
rDLPFC46	0.201 [#]	-0.198	0.591	15	15	0.175	0.298	-0.155	0.669	1.951	15	15	0.104	0.202	0.202	15	15	0.104	0.202	3.477	15	15	0.062	0.107	0.822	3.477	15	15	
mDLPFC9	0.523	0.036	0.805	15	15	0.019	0.158	-0.387	0.604	1.355	15	15	0.282	0.523	0.523	15	15	0.282	0.523	1.640	15	15	0.062	-0.198	0.822	1.640	15	15	
rFFC10	0.536	0.065	0.810	15	15	0.015	0.469	-0.006	0.774	2.765	15	15	0.029	0.538	0.538	15	15	0.029	0.538	3.058	15	15	0.062	0.035	0.805	3.058	15	15	
mFFC10	0.483	0.042	0.777	15	15	0.016	0.629	0.232	0.850	4.722	15	15	0.002	0.514	0.514	15	15	0.002	0.514	3.581	15	15	0.002	0.073	0.794	3.581	15	15	
IDLPFC9	0.744	0.457	0.892	18	18	0.000	0.560	0.162	0.803	3.535	18	18	0.005	0.745	0.745	18	18	0.005	0.745	6.845	18	18	0.005	-0.030	0.773	6.845	18	18	
rDLPFC9	0.529 [#]	0.099	0.790	18	18	0.010	0.481	0.070	0.758	3.301	18	18	0.008	0.529[#]	0.529 [#]	18	18	0.008	0.529[#]	2.270	18	18	0.008	0.099	0.790	2.270	18	18	
IDLPFC46	0.478	0.048	0.760	18	18	0.017	0.208	-0.273	0.600	1.508	18	18	0.196	0.478	0.478	18	18	0.196	0.478	3.133	18	18	0.008	0.049	0.760	3.133	18	18	
rDLPFC46	0.563	0.151	0.807	18	18	0.006	0.306 ^o	-0.124	0.652	1.944	18	18	0.084	0.563	0.563	18	18	0.084	0.563	2.816	18	18	0.008	0.151	0.807	2.816	18	18	
mDLPFC9	0.392 [#]	-0.083	0.715	18	18	0.050	0.062	-0.385	0.489	1.133	18	18	0.397	0.392 [#]	0.392 [#]	18	18	0.397	0.392 [#]	3.466	18	18	0.008	-0.083	0.715	3.466	18	18	
rFFC10	0.612	0.223	0.831	18	18	0.003	0.343 ^o	-0.140	0.687	1.990	18	18	0.077	0.612	0.612	18	18	0.077	0.612	2.220	18	18	0.003	0.223	0.831	2.220	18	18	
mFFC10	0.507	0.087	0.775	18	18	0.012	0.492	0.054	0.769	2.861	18	18	0.016	0.368	0.368	18	18	0.016	0.368	4.003	18	18	0.003	-0.107	0.701	4.003	18	18	
IDLPFC9	0.548	0.153	0.796	18	18	0.006	0.395	-0.044	0.710	2.330	18	18	0.040	0.548	0.548	18	18	0.040	0.548	2.270	18	18	0.013	0.228	0.833	2.270	18	18	
rDLPFC9	0.533	0.122	0.789	18	18	0.008	0.543	0.134	0.795	3.334	18	18	0.007	0.533	0.533	18	18	0.007	0.533	3.490	18	18	0.007	0.153	0.796	3.490	18	18	
IDLPFC46	0.552	0.131	0.802	18	18	0.007	0.479	0.068	0.757	2.939	18	18	0.014	0.552	0.552	18	18	0.014	0.552	3.261	18	18	0.007	0.122	0.789	3.261	18	18	
rDLPFC46	0.522	0.090	0.786	18	18	0.011	0.331	-0.131	0.676	1.978	18	18	0.079	0.522	0.522	18	18	0.079	0.522	3.336	18	18	0.007	0.090	0.786	3.336	18	18	
mDLPFC9	0.418	-0.015	0.724	18	18	0.031	0.306	-0.179	0.664	1.841	18	18	0.102	0.417	0.417	18	18	0.102	0.417	3.075	18	18	0.011	-0.015	0.723	3.075	18	18	
rFFC10	0.633	0.259	0.841	18	18	0.002	0.123	-0.360	0.544	1.270	18	18	0.309	0.633	0.633	18	18	0.309	0.633	2.468	18	18	0.002	0.259	0.841	2.468	18	18	
mFFC10	0.580	0.186	0.814	18	18	0.004	0.684	0.341	0.865	1.537	18	18	0.001	0.622[#]	0.622 [#]	18	18	0.001	0.622[#]	4.307	18	18	0.001	0.186	0.814	4.307	18	18	
IDLPFC9	0.392	-0.061	0.712	18	18	0.045	0.206	-0.210	0.581	1.572	18	18	0.173	0.392	0.392	18	18	0.173	0.392	2.270	18	18	0.045	-0.062	0.712	2.270	18	18	

MS: multiple sclerosis; HC: healthy controls; ICC: intraclass correlation coefficient; CI: confidence interval; df: degree of freedom; p: p-value; HbO: oxyhemoglobin; HbR: deoxyhemoglobin; l/r/mDLPFC9: left/right/medial dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 9; l/rDLPFC46: left/right dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46; l/r/mFFC10: left/right/medial frontopolar cortex Brodmann area 10; #: not normally distributed; bold: fair-excellent intraclass correlation coefficient.

Table 4. Bland and Altman limits of agreement, bias and confidence intervals of both groups (MS/Hc).

Bland and Altman (Test-Retest)	n	Area Under the Curve																		
		Mean						Upper LoA						Lower LoA						
		Mean	SD	SE	LoA	Upper CI	Lower CI	LoA	Upper CI	Lower CI	LoA	Upper CI	Lower CI	Upper CI	Lower CI					
MS HbO [μmol/L]	rDLPC9	16	-0.044	0.280	0.070	0.505	0.760	0.250	-0.592	-0.337	-0.847	-0.869	5.592	1.398	10.090	15.184	4.996	-11.829	-6.735	-16.923
	IDLPC9	16	0.067	0.219	0.055	0.497	0.696	0.297	-0.362	-0.163	-0.562	1.341	4.378	1.094	9.921	13.909	5.933	-7.239	-3.251	-11.227
	rDLPC46	16	0.003	0.339	0.085	0.667	0.976	0.358	-0.661	-0.353	-0.970	0.057	6.767	1.692	13.320	19.485	7.155	-13.207	-7.042	-19.372
	IDLPC46	16	0.099	0.282	0.071	0.652	0.909	0.395	-0.454	-0.197	-0.710	1.986	5.639	1.410	13.039	18.176	7.901	-9.067	-3.930	-14.204
	mDLPC9	16	-0.020	0.174	0.044	0.322	0.481	0.163	-0.361	-0.203	-0.520	-0.395	3.486	0.871	6.437	9.613	3.262	-7.227	-4.052	-10.403
	IFPC10	16	-0.044	0.266	0.066	0.477	0.719	0.235	-0.565	-0.323	-0.807	-0.879	5.309	1.327	9.526	14.363	4.690	-11.285	-6.449	-16.122
	rFFC10	16	-0.005	0.208	0.052	0.403	0.592	0.213	-0.412	-0.223	-0.601	-0.419	3.545	0.886	6.529	9.759	3.300	-7.368	-4.138	-10.597
mFFC10	16	-0.008	0.299	0.075	0.578	0.851	0.306	-0.593	-0.321	-0.866	-0.152	5.967	1.492	11.543	16.978	6.107	-11.847	-6.411	-17.283	
MS HbR [μmol/L]	rDLPC9	16	0.002	0.046	0.012	0.092	0.134	0.050	-0.088	-0.046	-0.130	0.043	0.920	0.230	1.845	2.683	1.008	-1.759	-0.921	-2.597
	IDLPC9	16	-0.025	0.072	0.018	0.116	0.181	0.050	-0.165	-0.100	-0.230	-0.497	1.431	0.358	2.308	3.612	1.004	-3.302	-1.998	-4.605
	rDLPC46	16	0.067	0.117	0.029	0.297	0.404	0.190	-0.163	-0.056	-0.270	1.342	2.344	0.586	5.937	8.073	3.802	-3.253	-1.117	-5.388
	IDLPC46	16	-0.010	0.062	0.016	0.112	0.169	0.055	-0.133	-0.076	-0.189	-0.206	1.246	0.312	2.237	3.373	1.102	-2.649	-1.513	-3.785
	mDLPC9	16	-0.001	0.056	0.014	0.109	0.161	0.058	-0.112	-0.060	-0.163	-0.021	1.128	0.282	2.189	3.216	1.162	-2.231	-1.204	-3.258
	IFPC10	16	0.008	0.057	0.014	0.120	0.172	0.068	-0.104	-0.052	-0.156	0.156	1.142	0.285	2.394	3.434	1.354	-2.081	-1.041	-3.121
	rFFC10	16	0.026	0.054	0.014	0.133	0.182	0.083	-0.080	-0.031	-0.130	0.485	0.910	0.228	2.269	3.098	1.440	-1.299	-0.469	-2.128
mFFC10	16	0.013	0.077	0.019	0.164	0.234	0.094	-0.138	-0.068	-0.208	0.258	1.543	0.386	3.283	4.688	1.877	-2.766	-1.360	-4.172	
HC HbO [μmol/L]	rDLPC9	19	0.008	0.244	0.056	0.486	0.689	0.282	-0.469	-0.265	-0.673	0.168	4.869	1.117	9.712	13.782	5.641	-9.375	-5.304	-13.445
	IDLPC9	19	0.038	0.162	0.037	0.356	0.492	0.220	-0.280	-0.144	-0.416	0.763	3.243	0.744	7.119	9.829	4.408	-5.592	-2.882	-8.303
	rDLPC46	19	-0.022	0.241	0.055	0.451	0.653	0.249	-0.495	-0.294	-0.697	-0.444	4.822	1.106	9.007	13.038	4.976	-9.895	-5.864	-13.926
	IDLPC46	19	0.049	0.236	0.054	0.512	0.710	0.315	-0.414	-0.217	-0.612	0.979	4.723	1.084	10.237	14.186	6.288	-8.278	-4.330	-12.227
	mDLPC9	19	0.000	0.260	0.060	0.511	0.728	0.293	-0.510	-0.292	-0.728	0.006	5.206	1.194	10.209	14.562	5.857	-10.198	-5.846	-14.550
	IFPC10	19	0.013	0.207	0.048	0.419	0.593	0.246	-0.393	-0.220	-0.567	0.262	4.144	0.951	8.384	11.849	4.920	-7.861	-4.397	-11.326
	rFFC10	19	0.038	0.182	0.042	0.396	0.548	0.243	-0.319	-0.167	-0.471	0.244	3.039	0.697	6.201	8.742	3.660	-5.713	-3.172	-8.254
mFFC10	19	-0.010	0.164	0.038	0.311	0.448	0.174	-0.331	-0.194	-0.468	-0.196	3.272	0.751	6.218	8.954	3.483	-6.610	-3.874	-9.345	
HC HbR [μmol/L]	rDLPC9	19	-0.011	0.052	0.012	0.092	0.136	0.048	-0.114	-0.070	-0.157	-0.214	1.049	0.241	1.842	2.719	0.965	-2.270	-1.393	-3.147
	IDLPC9	19	-0.014	0.051	0.012	0.085	0.128	0.043	-0.114	-0.071	-0.156	-0.285	1.015	0.233	1.704	2.552	0.855	-2.274	-1.426	-3.122
	rDLPC46	19	-0.004	0.063	0.015	0.120	0.173	0.067	-0.128	-0.075	-0.181	-0.083	1.267	0.291	2.400	3.459	1.341	-2.565	-1.506	-3.624
	IDLPC46	19	0.001	0.072	0.017	0.142	0.203	0.082	-0.140	-0.080	-0.201	0.019	1.443	0.331	2.846	4.052	1.640	-2.809	-1.603	-4.015
	mDLPC9	19	-0.016	0.057	0.013	0.096	0.144	0.048	-0.128	-0.080	-0.175	-0.316	1.140	0.262	1.918	2.871	0.965	-2.551	-1.598	-3.504
	IFPC10	19	-0.005	0.045	0.010	0.084	0.122	0.046	-0.094	-0.056	-0.132	-0.103	0.907	0.208	1.674	2.432	0.916	-1.880	-1.122	-2.638
	rFFC10	19	0.011	0.061	0.014	0.131	0.182	0.080	-0.109	-0.058	-0.160	0.133	0.981	0.225	2.055	2.875	1.235	-1.790	-0.970	-2.610
mFFC10	19	-0.012	0.064	0.015	0.113	0.166	0.059	-0.137	-0.084	-0.191	-0.247	1.275	0.292	2.251	3.317	1.186	-2.745	-1.680	-3.811	

Table 4. Cont.

Bland and Altman (Test-Retest)	n	Mean	SD	SE	Slope Coefficient						
					Upper LoA		Lower LoA		LoA	upper CI	lower CI
					LoA	upper CI	LoA	upper CI			
MS HbO [$\mu\text{mol/L}$]	16	0.167	0.329	0.082	0.812	1.111	0.512	-0.478	-0.178	-0.777	
	16	0.385	0.225	0.056	0.826	1.031	0.621	-0.055	0.149	-0.260	
	16	-0.014	0.417	0.104	0.803	1.183	0.423	-0.831	-0.452	-1.211	
	16	0.179	0.394	0.099	0.952	1.311	0.593	-0.594	-0.235	-0.953	
	16	0.028	0.404	0.101	0.818	1.186	0.451	-0.763	-0.396	-1.131	
	16	0.022	0.247	0.062	0.506	0.731	0.281	-0.461	-0.236	-0.686	
	16	-0.041	0.269	0.067	0.486	0.731	0.241	-0.568	-0.323	-0.813	
	16	-0.033	0.296	0.074	0.547	0.817	0.278	-0.613	-0.343	-0.883	
	16	-0.108	0.049	0.012	-0.012	0.033	-0.057	-0.205	-0.160	-0.249	
	16	-0.105	0.073	0.018	0.038	0.104	-0.029	-0.248	-0.182	-0.315	
	16	0.062	0.144	0.036	0.345	0.477	0.213	-0.221	-0.090	-0.353	
	16	-0.015	0.103	0.026	0.186	0.280	0.093	-0.217	-0.123	-0.311	
	16	0.009	0.115	0.029	0.233	0.338	0.129	-0.216	-0.112	-0.321	
	16	-0.018	0.072	0.018	0.123	0.189	0.058	-0.159	-0.093	-0.224	
	16	0.022	0.054	0.014	0.128	0.177	0.079	-0.085	-0.035	-0.134	
	16	0.013	0.098	0.025	0.205	0.294	0.116	-0.179	-0.090	-0.269	
	19	0.065	0.120	0.027	0.300	0.400	0.200	-0.169	-0.069	-0.270	
	19	-0.029	0.129	0.030	0.224	0.331	0.116	-0.281	-0.173	-0.388	
	19	-0.107	0.305	0.070	0.490	0.745	0.236	-0.704	-0.449	-0.959	
	19	0.046	0.312	0.071	0.656	0.917	0.396	-0.565	-0.305	-0.826	
	19	-0.071	0.284	0.065	0.486	0.724	0.248	-0.629	-0.391	-0.867	
	19	0.010	0.245	0.056	0.490	0.694	0.285	-0.469	-0.265	-0.674	
	19	-0.018	0.154	0.035	0.284	0.413	0.155	-0.320	-0.191	-0.449	
	19	-0.001	0.198	0.045	0.387	0.552	0.221	-0.388	-0.223	-0.553	
	19	0.008	0.042	0.010	0.090	0.125	0.055	-0.074	-0.039	-0.109	
	19	0.012	0.043	0.010	0.097	0.133	0.060	-0.073	-0.037	-0.110	
	19	-0.016	0.083	0.019	0.147	0.216	0.077	-0.180	-0.110	-0.249	
	19	-0.023	0.069	0.016	0.114	0.172	0.055	-0.159	-0.101	-0.217	
	19	0.006	0.074	0.017	0.151	0.213	0.089	-0.140	-0.078	-0.202	
	19	-0.009	0.070	0.016	0.128	0.186	0.070	-0.145	-0.087	-0.203	
	19	-0.005	0.045	0.010	0.084	0.121	0.046	-0.093	-0.055	-0.130	
	19	-0.021	0.054	0.012	0.085	0.131	0.040	-0.128	-0.082	-0.173	

MS: multiple sclerosis; HC: healthy control; CI: confidence interval; SD: standard deviation; SE: standard error; LoA: limits of agreement; HbO: oxyhemoglobin; HbR: deoxyhemoglobin; l/r/mDLPFC9: left/right/medial dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 9; l/rDLPFC46: left/right dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46; l/r/mFFC10: left/right/medial frontopolar cortex Brodmann area 10.

4. Discussion

Clinicians need precise diagnostic tools with reasonable reliability to be able to deduct specially tailored intervention strategies. Therefore, the aim of the study was to verify the ISR of the fNIRS-derived parameters HbO and HbR while single-task walking in people with MS and HC individuals.

Basically, a fair to excellent ISR of the fNIRS-derived parameters in the subareas of the PFC could be proven for the HC individuals in our study. Our results are partly congruent with those of Stuart et al. [15] who found a moderate ISR in the overall PFC.

In people with MS, the ISR was very limited in our study. One explanation could be that the daily performance of people with MS can fluctuate greatly mainly due to fatigue symptoms [14]. It is also known that the motor and cognitive performance of people with MS decline over the course of the day [14]. However, we have tried to keep these influences as low as possible by performing the measurement in the morning in a rested state and without prior treatment. We also checked the exhaustion state pre and post measurement on both days, and there was no difference between days nor before and after the walking trial in both groups.

An interesting outcome for both groups is a relatively high activation of the IDLPFC46 in comparison to the other subareas and the poor ISR. It is known that in the case of mind wandering during simple tasks the IDLPFC46 is involved [33]. Single-task walking might provoke mind wandering due to its low requirements. Mind wandering is not a constant factor between days and could be an explanation for the partly poor ISR in both groups.

Another interesting result is that the ICCs were higher for the cHbR than for the cHbO in people with MS. This is in line with the results of a study by Plichta et al. [34] that quantified ISR of fNIRS measures during different finger-tapping tasks. In contrast, other studies verifying the ISR of fNIRS for motor [35] or cognitive [36] tasks demonstrated that cHbO is more reliable than cHbR. However, these studies are only comparable to a limited extent, as different brain areas and cohorts were investigated. Nevertheless, an explanation for a better ISR of the HbR could be that it is less affected by physiological noise [35,37,38] and that it is spatially more concentrated [35,36] than HbO. Another explanation could be that HbO is more sensitive to changes in blood flow [37] and therefore may be more susceptible to fluctuations from day to day.

Overall, it has been shown that the ISR for the mean and A of cHbO and cHbR are comparable among each other. However, the ISR of the SC of the cHbO and cHbR was worse. The mean is known to be relatively robust against motion artefacts [39]. The SC was only reported in the context of cognitive tasks [28], and it is not yet clear how robust this parameter would be in regard to movement artefacts.

One limitation in the experimental procedure, which is perhaps responsible for the relatively high bias (Bland and Altman), is that the fNIRS cap was manually aligned using anatomical landmarks without any other technical aids. Nevertheless, the cap was always fitted by the same experienced investigator according to current 10–20 EEG system standards.

Furthermore, we have assumed that single-task walking does not need to be familiarized. However, in both groups, it was observed that the activation of some subareas of the PFC were lower on the retest than on the test day. Therefore, there might have been a certain learning effect even though the task was simple. A familiarization could have improved the reliability, as Hamacher et al. have already demonstrated for kinematic gait parameters [40].

In conclusion, it would be helpful for future studies (i) to control state fatigue in people with MS more adequately by applying, e.g., the Profile of Mood States questionnaire [41], (ii) to add an easy cognitive task guiding the attention to minimize possible mind wandering, (iii) to report the mean/A of the cHbO/cHbR rather than the SC, (iv) to improve the placement of the fNIRS cap by applying a 3D digitizer, and (v) to familiarize even very simple tasks.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2076-3425/10/9/643/s1>, where a supplementary table is included listing the sensitivity of the channels. The table was generated using the fOLD-software [21].

Author Contributions: Conceptualization, K.-C.B.; formal analysis, K.-C.B. and J.L.; investigation, K.-C.B.; methodology, K.-C.B.; project administration, L.S.; resources, K.-C.B. and L.S.; supervision, L.S.; validation, D.H., M.S. and L.S.; visualization, K.-C.B.; writing—original draft, K.-C.B.; writing—review & editing, D.H., J.L., M.S. and L.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: There is nothing to declare. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

6MWT	6-min walk test
A	area under the curve
BA	Brodmann area
cHbO	concentration of oxyhemoglobin
cHbR	concentration of deoxyhemoglobin
CI	confidence interval
df	degree of freedom
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	electroencephalography
FD	first diagnosis
FM	first manifestation
fNIRS	functional near-infrared spectroscopy
fOLD	fNIRS Optodes' Location Decider
FPC	frontopolar cortex
HbO	oxyhemoglobin
HbR	deoxyhemoglobin
HC individuals	healthy control individuals
HR	heart rate
HRF	hemodynamic response function
HRV	heart rate variability
ICC	intraclass correlation coefficient
l	left
LF/HF	low frequency/high frequency
LoA	limits of agreement
m	medial
MS	multiple sclerosis
MSWS-12	12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale
OvGU	Otto von Guericke University
PFC	prefrontal cortex
people with MS	people with MS
r	right
SC	slope coefficient
ISR	inter-session reliability

References

1. LaRocca, N.G. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: Perspectives of patients and care partners. *Patient* **2011**, *4*, 189–201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Benedetti, M.G.; Piperno, R.; Simoncini, L.; Bonato, P.; Tonini, A.; Giannini, S. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. J.* **1999**, *5*, 363–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Clark, D.J. Automaticity of walking: Functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Front. Hum. Neurosci.* **2015**, *9*, 246. [[CrossRef](#)]

4. Rochester, L.; Baker, K.; Hetherington, V.; Jones, D.; Willems, A.-M.; Kwakkel, G.; van Wegen, E.; Lim, I.; Nieuwboer, A. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res.* **2010**, *1319*, 103–111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Yogev, G.; Hausdorff, J.M.; Giladi, N. The Role of Executive Function and Attention in Gait. *Mov. Disord.* **2008**, *23*, 329–472. [[CrossRef](#)]
6. Gramann, K.; Ferris, D.P.; Gwin, J.; Makeig, S. Imaging natural cognition in action. *Int. J. Psychophysiol.* **2014**, *91*, 22–29. [[CrossRef](#)]
7. Hamacher, D.; Herold, F.; Wiegel, P.; Hamacher, D.; Schega, L. Brain activity during walking: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2015**, *57*, 310–327. [[CrossRef](#)]
8. Ferrari, M.; Quaresima, V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage* **2012**, *63*, 921–935. [[CrossRef](#)]
9. Gramigna, V.; Pellegrino, G.; Cerasa, A.; Cutini, S.; Vasta, R.; Olivadese, G.; Martino, I.; Quattrone, A. Near-Infrared Spectroscopy in Gait Disorders: Is It Time to Begin? *Neurorehabil. Neural Repair* **2017**, *31*, 402–412. [[CrossRef](#)]
10. Izzetoglu, M.; Bunce, S.; Izzetoglu, K.; Onaral, B.; Pourrezaei, A. Functional brain imaging using near-infrared technology. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **2007**, *26*, 38–46. [[CrossRef](#)]
11. Strangman, G.; Culver, J.P.; Thompson, J.H.; Boas, D.A. A Quantitative Comparison of Simultaneous BOLD fMRI and NIRS Recordings during Functional Brain Activation. *NeuroImage* **2002**, *17*, 719–731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Hernandez, M.E.; Holtzer, R.; Chaparro, G.; Jean, K.; Balto, J.M.; Sandroff, B.M.; Izzetoglu, M.; Motl, R.W. Brain activation changes during locomotion in middle-aged to older adults with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **2016**, *370*, 277–283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Chaparro, G.; Balto, J.M.; Sandroff, B.M.; Holtzer, R.; Izzetoglu, M.; Motl, R.W.; Hernandez, M.E. Frontal brain activation changes due to dual-tasking under partial body weight support conditions in older adults with multiple sclerosis. *J. NeuroEng. Rehabil.* **2017**, *14*, 65. [[CrossRef](#)]
14. Powell, D.J.H.; Liossi, C.; Schlotz, W.; Moss-Morris, R. Tracking daily fatigue fluctuations in multiple sclerosis: Ecological momentary assessment provides unique insights. *J. Behav. Med.* **2017**, *40*, 772–783. [[CrossRef](#)]
15. Stuart, S.; Belluscio, V.; Quinn, J.F.; Mancini, M. Pre-frontal Cortical Activity During Walking and Turning Is Reliable and Differentiates Across Young, Older Adults and People With Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 536. [[CrossRef](#)]
16. Polman, C.H.; Reingold, S.C.; Banwell, B.; Clanet, M.; Cohen, J.A.; Filippi, M.; Fujihara, K.; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L.; et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **2011**, *69*, 292–302. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **1983**, *33*, 1444–1452. [[CrossRef](#)]
18. Wetzel, J.L.; Fry, D.K.; Pfalzer, L.A. Six-minute walk test for persons with mild or moderate disability from multiple sclerosis: Performance and explanatory factors. *Physiother. Can.* **2011**, *63*, 166–180. [[CrossRef](#)]
19. Hobart, J.C.; Riazi, A.; Lamping, D.L.; Fitzpatrick, R.; Thompson, A.J. Measuring the impact of MS on walking ability: The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology* **2003**, *60*, 31–36. [[CrossRef](#)]
20. Borg, G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*; Human Kinetics: Champaign, IL, USA, 1998; ISBN 0880116234.
21. Zimeo Morais, G.A.; Balardin, J.B.; Sato, J.R. fNIRS Optodes' Location Decider (fOLD): A toolbox for probe arrangement guided by brain regions-of-interest. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 3341. [[CrossRef](#)]
22. Scholkmann, F.; Kleiser, S.; Metz, A.J.; Zimmermann, R.; Mata Pavia, J.; Wolf, U.; Wolf, M. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage* **2014**, *85*, 6–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Huppert, T.J.; Diamond, S.G.; Franceschini, M.A.; Boas, D.A. HomER: A review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Appl. Opt.* **2009**, *48*, D280–D298. [[CrossRef](#)]
24. Jahani, S.; Setarehdan, S.K.; Boas, D.A.; Yücel, M.A. Motion artifact detection and correction in functional near-infrared spectroscopy: A new hybrid method based on spline interpolation method and Savitzky-Golay filtering. *NeuroPhotonics* **2018**, *5*, 15003. [[CrossRef](#)]

25. Herold, F.; Wiegel, P.; Scholkmann, F.; Thiers, A.; Hamacher, D.; Schega, L. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: A systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. *Neurophotonics* **2017**, *4*, 041403. [[CrossRef](#)]
26. Scholkmann, F.; Wolf, M. General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age. *J. Biomed. Opt.* **2013**, *18*, 105004. [[CrossRef](#)]
27. Ye, J.C.; Tak, S.; Jang, K.E.; Jung, J.; Jang, J. NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *NeuroImage* **2009**, *44*, 428–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Mandrick, K.; Derosiere, G.; Dray, G.; Coulon, D.; Micallef, J.P.; Perrey, S. Utilizing slope method as an alternative data analysis for functional near-infrared spectroscopy-derived cerebral hemodynamic responses. *Int. J. Ind. Ergon.* **2013**, *43*, 335–341. [[CrossRef](#)]
29. Gagnon, C.; Desjardins-Crépeau, L.; Tournier, I.; Desjardins, M.; Lesage, F.; Greenwood, C.E.; Bherer, L. Near-infrared imaging of the effects of glucose ingestion and regulation on prefrontal activation during dual-task execution in healthy fasting older adults. *Behav. Brain Res.* **2012**, *232*, 137–147. [[CrossRef](#)]
30. Koo, T.K.; Li, M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.* **2016**, *15*, 155–163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Cicchetti, D.V. Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instruments in Psychology. *Psychol. Assess.* **1994**, *6*, 284–290. [[CrossRef](#)]
32. Bland, J.M.; Altman, D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1986**, *327*, 307–310. [[CrossRef](#)]
33. Turnbull, A.; Wang, H.T.; Murphy, C.; Ho, N.S.P.; Wang, X.; Sormaz, M.; Karapanagiotidis, T.; Leech, R.M.; Bernhardt, B.; Margulies, D.S.; et al. Left dorsolateral prefrontal cortex supports context-dependent prioritisation of off-task thought. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Plichta, M.M.; Herrmann, M.J.; Baehne, C.G.; Ehlis, A.C.; Richter, M.M.; Pauli, P.; Fallgatter, A.J. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: Reproducibility of activation? *Hum. Brain Mapp.* **2007**, *28*, 733–741. [[CrossRef](#)]
35. Dravida, S.; Noah, J.A.; Zhang, X.; Hirsch, J. Comparison of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin signal reliability with and without global mean removal for digit manipulation motor tasks. *Neurophotonics* **2018**, *5*, 11006. [[CrossRef](#)]
36. Plichta, M.M.; Herrmann, M.J.; Baehne, C.G.; Ehlis, A.C.; Richter, M.M.; Pauli, P.; Fallgatter, A.J. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable? *NeuroImage* **2006**, *31*, 116–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Herold, F.; Wiegel, P.; Scholkmann, F.; Müller, N.G. Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise-Cognition Science: A Systematic, Methodology-Focused Review. *J. Clin. Med.* **2018**, *7*, 466. [[CrossRef](#)]
38. Kirilina, E.; Jelzow, A.; Heine, A.; Niessing, M.; Wabnitz, H.; Brühl, R.; Ittermann, B.; Jacobs, A.M.; Tachtsidis, I. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage* **2012**, *61*, 70–81. [[CrossRef](#)]
39. Vitorio, R.; Stuart, S.; Rochester, L.; Alcock, L.; Pantall, A. fNIRS response during walking—Artefact or cortical activity? A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *83*, 160–172. [[CrossRef](#)]
40. Hamacher, D.; Hamacher, D.; Krowicki, M.; Schega, L. Between-day test–retest reliability of gait variability in older individuals improves with a familiarization trial. *Aging Clin. Exp. Res.* **2017**, *29*, 327–329. [[CrossRef](#)]
41. McNair, D.; Lorr, M.; Droppleman, L. *Manual for Profile of Mood States*; Educational and Industrial Testing Services: San Diego, CA, USA, 1992.





Instrumented Assessment of Motor Performance Fatigability During the 6-Min Walk Test in Mildly Affected People With Multiple Sclerosis

Kim-Charline Broscheid^{1*}, Martin Behrens^{1,2}, Patrizia Bilgin-Egner¹, Anita Peters³, Christian Dettmers³, Michael Jöbges³ and Lutz Schega¹

¹ Health and Physical Activity, Department of Sport Science, Institute III, Otto von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, ² Department of Orthopedics, University Medicine Rostock, Rostock, Germany, ³ Kliniken Schmieder Konstanz, Konstanz, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Anna Pokryszko-Dragan,
Wroclaw Medical University, Poland

Reviewed by:

Christian Schlenstedt,
Medical School Hamburg, Germany
Ishu Arpan,
Oregon Health and Science University,
United States

*Correspondence:

Kim-Charline Broscheid
kim.broscheid@ovgu.de

Specialty section:

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

Received: 26 October 2021

Accepted: 03 March 2022

Published: 09 May 2022

Citation:

Broscheid K-C, Behrens M,
Bilgin-Egner P, Peters A, Dettmers C,
Jöbges M and Schega L (2022)
Instrumented Assessment of Motor
Performance Fatigability During the
6-Min Walk Test in Mildly Affected
People With Multiple Sclerosis.
Front. Neurol. 13:802516.
doi: 10.3389/fneur.2022.802516

There are conflicting results regarding the changes in spatio-temporal gait parameters during the 6-min walk test (6MWT) as indicators of gait-related motor performance fatigability (PF) in people with Multiple Sclerosis (pwMS). To further analyze if gait-related motor PF can be quantified using instrumented gait analysis during the 6MWT, we investigated: (i) whether gait parameters recorded during the first or second minute were more stable and thus the better baseline to assess motor PF and (ii) if the minimum toe clearance (MTC) together with “classical” spatio-temporal gait parameters can be used to quantify motor PF in pwMS. Nineteen mildly affected pwMS [12 women/7 men; 47.8 ± 9.0 years; the Expanded Disability Status Scale (EDSS): 2.7 ± 1.0] and 24 healthy controls (HC; 15 women/9 men; 48.8 ± 7.6 years) completed the 6MWT equipped with inertial measurement units. Data were analyzed using the attractor method to compare the stability of gait parameters and, besides “classical” spatio-temporal gait parameters, the MTC was calculated as a potential new marker for motor PF in pwMS as this was shown in healthy older adults. It was found that (i) gait parameters were more stable in the second than in the first minute and (ii) gait-related motor PF could not be detected based on spatio-temporal gait parameters, including the MTC. Descriptive analysis indicated a decrease in MTC variability, which is assumed to be indicative for motor PF, toward the end of the 6MWT in some pwMS. Future studies should investigate gait parameters for the assessment of motor PF in pwMS recorded during more intense and/or longer walking protocols, taking the level of disability into account. Furthermore, using gait parameters recorded in the first minute of the 6MWT as a baseline for the assessment of motor PF should be avoided.

Keywords: MS, fatigue, attractor method, minimum toe clearance, gait kinematics

INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory neurodegenerative disease with diverse symptoms that depend on the lesion site. The disease is often accompanied by motor deficits (1) and fatigue (2) that limit locomotion and quality of life. Over 75% people suffer from fatigue and 40% of people with MS (pwMS) report that this is the most limiting symptom (2). Based on

the definition of Kluger et al. (3) and Enoka and Duchateau (4), fatigue can be assessed either as a trait or a state characteristic. While trait fatigue describes the fatigue perceived by an individual over a longer period of time, state fatigue refers to the acute and temporary change in motor and/or cognitive performance (performance fatigability/PF) and various perceptions that emerge during a defined sustained motor and/or cognitive task (perceived fatigability).

The extent of motor PF induced by motor tasks is determined by changes in the muscle activation characteristics and the contractile function of the involved muscles. Perceived fatigability during motor tasks depends on the psychological status of an individual and the homeostatic perturbations induced by the motor task (4).

There are a variety of methods to quantify motor PF in pwMS but currently, no gold standard exists. Several exercise models were used to assess motor PF in pwMS, which were recently summarized by Severijns et al. (5) and van Geel et al. (6). They have shown that single-joint exercises and physical activities, such as walking, which are close to activities of daily life, were used to induce motor PF. For the latter approach, the 6-min walk test (6MWT) is frequently used (5, 6). However, studies using this paradigm reported discrepant results regarding the discriminative value for the assessment of motor PF in pwMS. In this regard, some studies have focused on the walking velocity (e.g., distance walked index/DWI (7) or deceleration index) (8). A recently published study by Shema-Shiratzky et al. demonstrated that walking velocity did not change significantly across the 6MWT and is thus of limited relevance as a standalone marker for the quantification of motor PF in pwMS. Moreover, they suggested that other kinematic parameters, such as cadence, stride time variability, and gait complexity (sample entropy of the 3D acceleration and gyroscope data), might be more appropriate for this purpose (9).

Besides these variables, a promising spatial gait parameter to quantify gait-related motor PF has not yet been investigated during the 6MWT in pwMS, i.e., the minimum toe clearance (MTC) and its variability. The MTC describes the minimum vertical toe to ground distance in the mid-swing phase (10) and is related to the risk of falling (11). If it approaches zero, the probability of tripping is very high. The MTC variability is able to differentiate between different populations, e.g., young and elderly and fallers and non-fallers (11, 12). A study by Nagano et al. has demonstrated that the MTC variability becomes smaller during prolonged walking in contrast to the variability of step width in older adults. Therefore, it was assumed that the MTC seems to be prioritized with increasing motor PF to reduce the risk of falling (13). Since the hip flexors are weaker (14) and the toe height is increased during treadmill walking in pwMS when compared to healthy individuals (15), it is conceivable that the MTC is sensitive to motor PF in pwMS as shown for healthy older adults (13).

However, the existing approaches have mostly used the first minute of walking (except the deceleration index) as a baseline to quantify gait-related motor PF. This might not be favorable, since people start from a standing position and gait initiation has a high impact on gait measures during the initial meters walked

(16). Furthermore, it is known that dynamic cyclic systems, such as running and walking, need a certain time to become stable (transient effect) (17). To evaluate the gait stability, the attractor method introduced by Vieten et al. can be applied (18). According to Newell et al. "Attractors represent equilibrium regions in the geometric space (called state space) that are formed by the relevant variables describing the movement dynamic [...]" (19). The stability of cyclic movements, such as walking, can be described by limit-cycle attractors (18), which are "[...] a regular oscillation to which all trajectories converge [...]" (19).

In summary, gait parameters for quantifying motor PF during walking in pwMS are controversially discussed and there is no agreement about the most indicative parameter or combination of parameters (6). Moreover, it is not clear whether the second minute is more appropriate as the reference baseline for quantifying gait-related motor PF than the first minute of the 6MWT.

Therefore, the aim of this study was to investigate (i) the gait stability during the first 2 min of the 6MWT using the attractor method and (ii) if the MTC and its variability together with classical spatio-temporal gait parameters can be used to quantify gait-related motor PF over the course of the 6MWT in mildly affected pwMS. We expected that gait parameters are more stable in the second minute than in the first one. Furthermore, we assumed that spatio-temporal gait parameters deteriorate over the course of the 6MWT and that the MTC is prioritized (decreased variability), indicating motor PF in mildly affected pwMS.

MATERIALS AND METHODS

Participants

For this cross-sectional study, 19 pwMS and 25 healthy controls (HC) with similar age and sex were included. All pwMS had a confirmed MS diagnosis according to the revised McDonald criteria (20). For inclusion in the study, subjects should be able to walk 300 m without a walking aid and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) (21) should not be > 4.5. Furthermore, the last acute episode and the last dose of cortisone should be taken at least 1 month ago. The exclusion criteria for the HC and pwMS were orthopedic, cardiovascular, and neurological diseases with the exception of MS. The Ethics Committee of the Medical Faculty of the Otto von Guericke University (OvGU) Magdeburg (Germany) approved the study (no.: 116/18).

Study Procedure

The study was conducted at the Kliniken Schmieder Konstanz (Germany) in cooperation with the OvGU Magdeburg (Germany). The pwMS were recruited by health professionals at the beginning of their rehabilitation. The HC were recruited from local citizens. In a first interview, the participants were informed about the study, and written informed consent was obtained. To assess the perceived MS-induced walking disability, the pwMS filled out the German version of the 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) (22). Trait fatigue was documented with the Fatigue Scale for Motor and Cognitive function (FSMC) (23). Gait analysis was performed using two inertial

measurement units (sampling frequency 120 Hz) (MTw, Xsens Technologies B.V., Netherlands) placed dorsally at each foot (24). For the attractor-based gait analysis, continuous walking was needed so that the 6MWT was performed on a circular oval quite corridor at the clinic with a fixed circumference of 34 m. The subjects should walk as fast as possible but safely and were accompanied by a physiotherapist. No walking aid was used. Every minute was announced loudly by the test instructor. Ratings of perceived exhaustion (RPE) on a Borg scale (25) (6: no exhaustion, 20: maximal exhaustion) were recorded before and after the 6MWT to quantify perceived fatigability.

Gait Data and Processing

To determine which minute of the 6MWT is more stable, the non-linear limit-cycle attractors were calculated utilizing the 3D acceleration and rotation data of the feet for each minute. The outcome parameters were the relative difference between two limit-cycle attractors [δM (1/s)], the relative difference between the variability of two limit-cycle attractors [δD (m/s^2)], and the absolute variability [D (m/s^2)] of each minute. In this study, the second minute was compared with the other minutes of the 6MWT: $\delta M/\delta D_{2vs1min}$, $\delta M/\delta D_{2vs3min}$, $\delta M/\delta D_{2vs4min}$, $\delta M/\delta D_{2vs5min}$, and $\delta M/\delta D_{2vs6min}$. The equations are described in the study by Vieten et al. (18).

To assess motor PF over the 6MWT, the following spatio-temporal gait parameters were calculated for each minute: stride length, stride, stance and swing time, gait velocity, the MTC, and the respective variability [coefficient of variation/CV (%): standard deviation (SD)/mean \times 100]. Gait parameters were calculated according to the algorithm of Hamacher et al. (24) based on 3D rotation and acceleration data of the feet. The first 2.5 m of the 6MWT were not considered to reduce the impact of gait initiation. Derived from the gait velocity, the walking distance per minute was constructed to calculate the DWI [decline in walk distance from the first (here also second) to the last minute of the 6MWT in percent]. A decline of more than 10% is interpreted as an indicator of motor PF (26). All calculations were done in MATLAB (The Mathworks®, Version R2019b, Natick, USA).

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed with the IBM SPSS software (Version 26, Chicago, USA). Normal distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. Despite partially non-normally distributed data, repeated measures ANOVAs with the factors time (each minute of the 6MWT for the gait parameters and pre and post for RPE) and groups (pwMS and HC) were conducted. According to Blanca et al., the ANOVA is robust against violation of normal distribution (27). The effect size for partial eta-squared η_p^2 was determined (small > 0.01 , medium > 0.06 , and large > 0.14 effect) (28). Bonferroni *post-hoc* tests were performed if significant main or interaction effects were found. The effect size Cohen's *d* was calculated for the within-group comparisons (small > 0.2 , medium > 0.5 , and large > 0.8 effect size) (28, 29). The bias-corrected Hedge's *g* was chosen for the between-groups comparisons (small > 0.2 , medium > 0.5 , and large > 0.8 effect size) (29). The level of significance

was set at $p \leq 0.05$. A trend was interpreted with $p \leq 0.1$. For all repeated measures ANOVAs, the Greenhouse-Geisser correction was applied since the assumption of sphericity was not given.

RESULTS

Descriptive Data and Clinical Outcome Measures

Data of 19 pwMS (12 women/7 men; 47.8 ± 9.0 years) could be analyzed (Table 1). The pwMS included were mildly affected (EDSS of 2.7 ± 1.0) and suffered from MS for 13.8 ± 8.6 years since the first diagnosis. Fifteen pwMS exhibited the relapsing-remitting, two primary and two secondary progressive MS types. The HC group consisted of 24 participants (15 women/9 men; 48.8 ± 7.6 years). One participant had to be excluded because of missing data.

The pwMS reported moderate perceived walking limitations [12-Item MSWS: $54.7 \pm 23.2\%$]. Three pwMS declared that they had no walking restrictions. The FSMC revealed that the pwMS included suffered severely from cognitive as well as physical perceived trait fatigue with an overall score of 67.4 ± 18.2 (scale 20–100; ≥ 43 mild/ ≥ 53 moderate/ ≥ 63 severe fatigue). Thirteen pwMS rated their motor fatigue as severe, three as moderate, and only one as mild.

Gait Stability – Attractor Method

For all three parameters, δM , δD , and D , a significant time effect ($\eta_p^2 = 0.15$, $F_{1,215,49.832} = 7.483$, $p = 0.006/\eta_p^2 = 0.10$,

TABLE 1 | Descriptive subject data and clinical measures.

	pwMS (N = 19)	HC (N = 24)
Age (years)	47.8 \pm 9.0	48.8 \pm 7.6
Sex (f/m)	12/7	15/9
Height (cm)	173.6 \pm 9.3	172.7 \pm 8.4
Weight (kg)	75.7 \pm 11.1	73.9 \pm 13.0
Expanded Disability Status Scale	2.7 \pm 1.0	n.a.
MS-type (RR/PP/SP)	15/2/2	n.a.
Disease duration (years)	13.8 \pm 8.6	n.a.
6MWT (m)	478.1 \pm 60.7	641.4 \pm 56.5
DWI ₁₋₆ ($\leq -10\%$ / $-10-0\%$ / $\geq 0\%$)	4/10/5	0/15/9
DWI ₂₋₆ ($\leq -10\%$ / $-10-0\%$ / $\geq 0\%$)	1/9/9	0/14/10
MSWS-12 (%)	54.7 \pm 23.2	n.a.
FSMC-total	67.4 \pm 18.2	n.a.
Physical subscale	34.0 \pm 9.1	n.a.
Cognitive subscale	33.4 \pm 10.3	n.a.
RPE pre	10.5 \pm 3.3	8.7 \pm 1.8
RPE post	12.3 \pm 3.1	9.9 \pm 2.5

pwMS, people with Multiple Sclerosis; HC, healthy controls; f, female; m, male; RR, relapsing remitting; PP, primary progressive; SP, secondary progressive; 6MWT, 6-min walk test; DWI₁₋₆, distance walked index from min 1 to 6; DWI₂₋₆, distance walked index from min 2 to 6; MSWS-12, 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale; FSMC, Fatigue Scale for Motor and Cognitive function; RPE, rating of perceived exhaustion; n.a., not applicable.

TABLE 2 | Attractor-based gait parameters (mean ± SD) for each minute of the 6-min walk test and repeated measures ANOVAs (*p*-values and partial η^2 effect size).

Gait parameter	Group	Performance per minute						<i>p</i> -values			Partial η^2		
		Min 1	Min 2	Min 3	Min 4	Min 5	Min 6	Time	Group	Time x group	Time	Group	Time x group
		D (m/s ²)	pwMS 3.40 ± 1.19	3.05 ± 0.81	3.05 ± 0.87	3.19 ± 1.09	3.21 ± 1.14	3.24 ± 1.05	0.001	0.198	0.577	0.13	0.40
	HC 3.02 ± 0.78	2.78 ± 0.72	2.82 ± 0.74	2.80 ± 0.71	2.86 ± 0.69	2.85 ± 0.69							
delM (1/s)	pwMS 2.53 ± 1.53	1.12 ± 0.54	1.49 ± 0.72	2.10 ± 2.57	2.49 ± 3.11	Min 2 vs. 6	0.006	0.003	0.174	0.15	0.193	0.04	
	HC 1.03 ± 0.38	0.67 ± 0.22	0.84 ± 0.36	1.00 ± 0.50	1.18 ± 0.62								
delD (m/s ²)	pwMS 0.90 ± 1.52	0.05 ± 0.95	0.38 ± 1.22	0.75 ± 1.72	0.78 ± 2.03		0.008	0.230	0.376	0.10	0.035	0.02	
	HC 0.68 ± 0.64	0.11 ± 0.73	0.01 ± 0.71	0.30 ± 0.77	0.13 ± 0.83								

pwMS, people with Multiple Sclerosis; HC, healthy controls; SD, standard deviation; delM, difference between two limit-cycle attractors; delD, differences between the variability of two limit-cycle attractors; bold, *p* ≤ 0.1.

$F_{2,554,104,713} = 4.517, p = 0.008/\eta_p^2 = 0.13, F_{2,693,110,394} = 6.326, p = 0.001$ was found (Table 2). Furthermore, a significant group effect could be demonstrated for δM ($\eta_p^2 = 0.19, F_{1,000,41,000} = 9.819, p = 0.003$).

Bonferroni *post-hoc* within-group comparisons showed a significant difference between $\delta M_{2vs3min}$ and $\delta M_{2vs4min}$ in both groups and between $\delta M_{2vs3min}$ as a reference and $\delta M_{2vs1min}, \delta M_{2vs5min},$ and $\delta M_{2vs6min},$ respectively ($p < 0.05, d = 0.5-1.2$) in pwMS (Table 3). Moreover, a significant difference was demonstrated between $\delta D_{2vs3min}$ and $\delta D_{2vs1min}$ ($p = 0.009, d = 0.7$) in pwMS and $\delta D_{2vs3min}$ and $\delta D_{2vs4min}$ in HC ($p = 0.021, d = 0.8$). The groups significantly differed in $\delta M_{2vs1min}, \delta M_{2vs3min}, \delta M_{2vs4min},$ and $\delta M_{2vs5min}$ with medium to large effect sizes ($p < 0.05, g = 0.7-1.4$; Table 4).

In Figure 1, the limit-cycle attractors and the respective standard deviation of the min 1–3 of the left leg of one person are illustrated. In this representative example, it becomes visible that the limit-cycle attractor of the first minute is clearly different from those of the second and third minutes.

Motor Performance Fatigability – Spatio-Temporal Gait Parameters

Four pwMS were categorized as having motor PF by the DWI_{1-6} (a decline from min 1–6) and only one person with MS by the DWI_{2-6} (a decline from min 2–6; Table 1).

For gait velocity, a significant main effect of time was observed ($\eta_p^2 = 0.07, F_{1,859,76,222} = 3.263, p = 0.047$; Table 5). A trend was also found for stride and stance time ($\eta_p^2 = 0.06, F_{1,411,57,845} = 2.692, p = 0.093/\eta_p^2 = 0.07, F_{1,463,59,994} = 2.938, p = 0.076$). A significant time × group interaction was demonstrated for the MTC ($\eta_p^2 = 0.10, F_{1,775,72,789} = 4.373, p = 0.020$) and a trend toward a time × group interaction for the stride time_{CV} and gait velocity_{CV} ($\eta_p^2 = 0.05, F_{2,679,109,854} = 2.319, p = 0.086/\eta_p^2 = 0.05, F_{2,867,117,531} = 2.271, p = 0.087$). Moreover, a main effect group could be observed for all spatio-temporal gait parameters over the 6MWT ($p \leq 0.05; \eta_p^2 = 0.12-0.62$).

The Bonferroni *post-hoc* tests (Table 3) within each group displayed that the stance time in the first minute differed significantly from the second in HC ($p = 0.016, d = 0.7$). Additionally, a significant difference was found between the second and third and the fourth and fifth min for the MTC in HC ($p \leq 0.003, d = 0.8-1.1$).

The *post-hoc* between-groups comparison revealed that pwMS and HC differed in all spatio-temporal gait parameters (mean and CV) from min 2 to 5 of the 6MWT ($p \leq 0.05, g = 0.7-2.5$) significantly (Table 4). In the first minute, the groups differed only in the mean values ($p \leq 0.05, g = 0.7-2.6$) and swing time_{CV} significantly ($p = 0.035, g = 0.6$).

Figure 2 illustrates the MTC and MTC_{CV} for each minute of the 6MWT. It is particularly prominent that in pwMS, the MTC_{CV} was decreased from min 5–6. Ten pwMS exhibited a decrease in the MTC_{CV} of $22.57 \pm 21.41\%$ and nine pwMS an increase of $13.46 \pm 12.81\%$ from min 5–6 (Figure 2B). Statistically, no effect could be found for these subgroups. Of these ten pwMS with decreasing MTC variability, only one

TABLE 3 | *Post-hoc* within-group comparisons of the second minute with the other minutes of the 6-min walk test and of the difference between the limit-cycle attractors (δM_{2vs3}) and their variability (δD_{2vs3}) of min 2 and 3 with the differences of the other minutes of the 6-min walk test (p and Cohen's d effect size) only for the significant repeated measures ANOVAs.

Gait parameter	Group	Min 1		Min 3		Min 4		Min 5		Min 6	
		p	d	p	d	p	d	p	d	p	d
MTC	pwMS	1.000	0.4	1.000	0.2	1.000	0.2	1.000	0.2	1.000	0.2
Stance time		1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.2
Stride time		1.000	0.2	1.000	0.1	0.716	0.3	1.000	0.2	1.000	0.3
Velocity		1.000	0.1	1.000	0.1	1.000	0.1	1.000	0.1	1.000	0.1
Velocity _{CV}		1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.1
D	HC	0.115	0.5	1.000	0.0	1.000	0.2	0.996	0.3	0.328	0.4
MTC		1.000	0.3	0.003	0.8	0.001	1.0	0.001	1.1	0.406	1.4
Stance time		0.016	0.7	1.000	0.2	1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.0
Stride time		0.137	0.6	1.000	0.2	1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.0
Velocity		0.776	0.3	1.000	0.3	1.000	0.3	1.000	0.2	1.000	0.1
Velocity _{CV}	0.114	0.5	1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.0	1.000	0.2	
D	0.545	0.9	1.000	0.2	1.000	0.1	1.000	0.4	1.000	0.3	
		Min 2 vs. 1		Min 2 vs. 4		Min 2 vs. 5		Min 2 vs. 6			
$\delta M_{2vs3min}$	pwMS	<0.001	1.2	<0.001	1.2	0.044	0.5	0.036	0.5		
$\delta D_{2vs3min}$		0.009	0.7	1.000	0.3	0.102	0.5	0.320	0.4		
$\delta M_{2vs3min}$	HC	0.122	1.2	0.021	0.8	1.000	0.9	1.000	1.1		
$\delta D_{2vs3min}$		0.098	0.7	1.000	0.1	1.000	0.2	1.000	0.0		

p , p -value; d , Cohen's d ; MTC, minimum toe clearance; HC, healthy controls; pwMS, people with Multiple Sclerosis; CV, coefficient of variation; δM , difference between two limit-cycle attractors; δD , differences between the variability of two limit-cycle attractors; D , absolute variability around one limit-cycle attractor; bold, $p \leq 0.05$.

exhibited motor PF detected by the DWI (−17%). The other nine pwMS had a DWI between −8 and 8%.

Perceived Fatigability

A time effect was displayed for RPE ($\eta_p^2 = 0.264$, $F_{1,000,34,000} = 12.224$, $p = 0.001$) but no time \times group interaction was found. The within-group *post-hoc* tests revealed that the RPE was significantly increased in both groups from pre to post (pwMS: $p = 0.036$, $d = 0.5$ /HC: $p = 0.009$, $d = 0.6$). The RPE of pwMS and HC differed significantly at both measurement time points (pre: $p = 0.039$, $g = 0.7$ /post: $p = 0.022$, $g = 0.8$).

DISCUSSION

The main findings are that (i) gait cycles were less stable in the first compared to the second minute of the 6MWT and (ii) spatio-temporal gait parameters, including the MTC, did not change significantly over time during the 6MWT indicating no gait-related motor PF in pwMS and HC.

Regarding the first research question, we were able to demonstrate a time effect for the attractor-based gait parameters δM , δD , and D . If a system is stable, it can be expected that neighboring attractors and their variability should differ equally. The *post-hoc* tests revealed that the differences between the limit-cycle attractors ($\delta M_{2vs1min}$) and between their variability ($\delta D_{2vs1min}$) among the first 2 min were significantly greater than among min 2 and 3 ($\delta M_{2vs3min}/\delta D_{2vs3min}$) in pwMS. Additionally, a trend toward a time effect could be detected for the stance time in HC. Here, the *post-hoc* test showed that

the first minute differed significantly from the second. Overall, these results indicate that gait performance was less stable and variability was greater in the first when compared to the second minute. This might be due to both the gait initiation process and the initial oscillations of dynamic systems at the onset of cyclic movements (transient effect) (17). Until today, the transient effect has only been proven in the context of human locomotion for running in athletes but not for walking. The transient effect during running lasted on average 5 min until the movement pattern became stable (30). However, further studies with longer walking protocols are needed to determine how long the transient effect lasts in healthy subjects and pwMS.

With regard to the second research question, *post-hoc* comparisons indicated that no deterioration of the spatio-temporal gait parameters and thus no gait-related motor PF could be detected in pwMS and HC during the 6MWT. Considering the gait velocity more closely as a commonly used measure of gait-related motor PF, both groups exhibited a U-shape over the 6MWT with the fastest velocity in the first and a similar velocity in the last minute. This pacing behavior was also found in other studies during the 6MWT in pwMS (31–33). Schwid et al. additionally reported that the pacing behavior of pwMS and HC were comparable during the 6MWT (34). In summary, these findings are in line with the results of Shema-Shiratzky et al. who showed that gait velocity over the 6MWT is not an adequate measure to quantify gait-related motor PF in pwMS (9). This applies in particular for mildly affected pwMS, as Escudero-Urbe et al. and Burschka et al. have demonstrated (35, 36). Additionally, Piérard et al. revealed that gait-related motor PF

TABLE 4 | Post-hoc between-group comparisons for each minute of the 6-min walk test (*p* and Hedge's *g* effect size).

Gait parameter	Min 1		Min 2		Min 3		Min 4		Min 5		Min 6	
	<i>p</i>	<i>g</i>	<i>p</i>	<i>g</i>	<i>p</i>	<i>g</i>	<i>p</i>	<i>g</i>	<i>p</i>	<i>g</i>	<i>p</i>	<i>g</i>
MTC	0.025	0.7	0.004	0.9	0.017	0.8	0.018	0.7	0.025	0.7	0.984	0.0
MTC _{CV}	0.078	0.5	0.011	0.8	0.004	0.9	0.034	0.7	0.014	0.8	0.178	0.4
Stride length	<0.001	1.8	<0.001	1.7	<0.001	1.8	<0.001	1.9	<0.001	1.9	<0.001	2.0
Stride length _{CV}	0.403	0.3	<0.001	1.3	0.005	0.9	0.001	1.0	0.009	0.8	0.003	1.0
Stance length	<0.001	2.1	<0.001	2.1	<0.001	2.0	<0.001	1.9	<0.001	1.6	<0.001	1.7
Stance length _{CV}	0.064	0.6	0.007	0.8	0.01	0.8	0.001	1.0	0.004	0.9	0.005	0.9
Swing length	0.005	0.9	0.004	0.9	0.005	0.9	0.002	1.0	0.01	0.8	0.011	0.8
Swing length _{CV}	0.035	0.6	0.02	0.7	0.069	0.6	0.011	0.8	0.022	0.7	0.04	0.6
Stride time	<0.001	1.8	<0.001	1.7	<0.001	1.6	<0.001	1.6	<0.001	1.3	<0.001	1.3
Stride time _{CV}	0.35	0.3	0.013	0.8	0.073	0.5	0.009	0.8	0.017	0.7	0.048	0.6
Velocity	<0.001	2.6	<0.001	2.4	<0.001	2.4	<0.001	2.5	<0.001	2.3	<0.001	2.3
Velocity _{CV}	0.361	0.3	<0.001	1.3	0.006	0.9	<0.001	1.2	0.003	0.9	0.002	1.0
D	0.211	0.4	0.250	0.3	0.347	0.3	0.160	0.4	0.227	0.4	0.152	0.4
	Min 2 vs. 1		Min 2 vs. 3		Min 2 vs. 4		Min 2 vs. 5		Min 2 vs. 6			
delM	<0.001	1.4	<0.001	1.1	<0.001	1.2	0.032	0.7	0.051	0.6		
delD	0.531	0.2	0.805	0.1	0.223	0.4	0.258	0.3	0.161	0.4		

p, *p*-value; *g*, Hedge's *g*; MTC, minimum toe clearance; HC, healthy controls; pwMS, people with Multiple Sclerosis; CV, coefficient of variation; delM, difference between the limit-cycle attractors of 2 min; delD, differences between the variability of two limit-cycle attractors; D, absolute variability; bold, *p* ≤ 0.05.

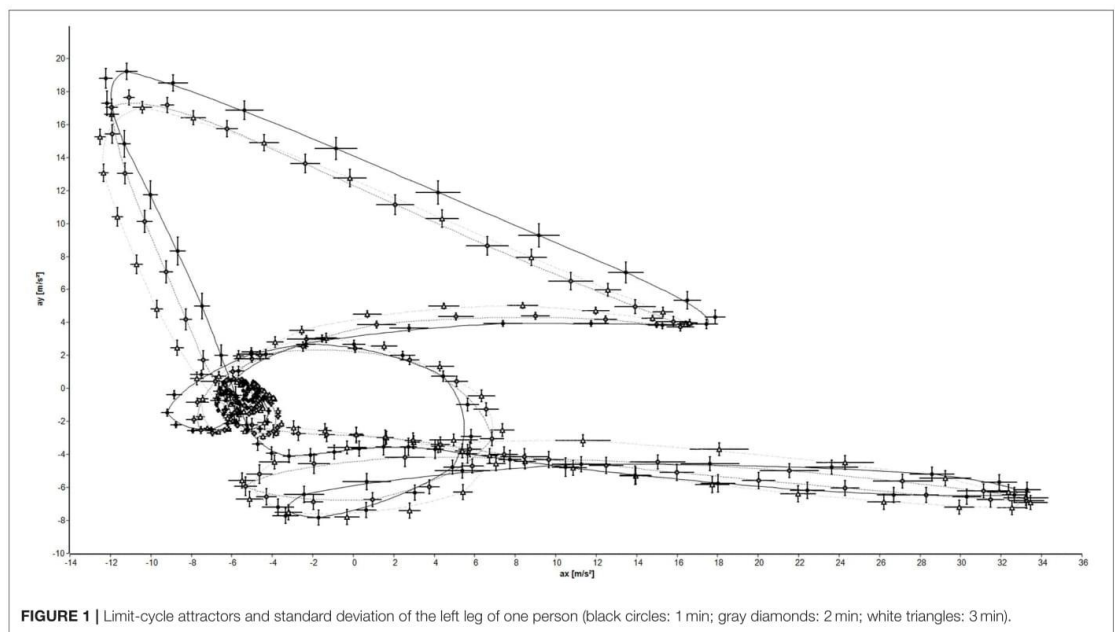


FIGURE 1 | Limit-cycle attractors and standard deviation of the left leg of one person (black circles: 1 min; gray diamonds: 2 min; white triangles: 3 min).

in mildly affected pwMS (EDSS 0–3) manifested an increase of the step width variability and in moderately to severely affected pwMS (EDSS ≥ 3.5) as a deterioration in walking velocity over the 500-m walk test (37). On average, the pwMS in our study were

mildly affected. This might explain why no decrease in walking velocity over the 6MWT was found in the present study.

However, the results of Shema-Shiratzky et al. suggest that cadence, stride time variability, stride, and step regularity, as well

TABLE 5 | Spatio-temporal gait parameters (mean ± SD) for each minute of the 6-min walk test and repeated measures ANOVAs (p-values and partial eta² effect size).

Gait parameter	Group	Performance per minute						p-values			Partial eta ²		
		Min 1	Min 2	Min 3	Min 4	Min 5	Min 6	Time	Group	Group x time	Time	Group	Group x time
MTC (cm)	pwMS	2.68 ± 0.63	2.58 ± 0.61	2.57 ± 0.62	2.52 ± 0.61	2.50 ± 0.61	2.84 ± 0.68	0.132	0.021	0.020	0.05	0.12	0.10
	HC	3.05 ± 0.39	3.15 ± 0.58	3.03 ± 0.58	2.96 ± 0.56	2.90 ± 0.53	2.84 ± 0.53						
MTC _{CV} (%)	pwMS	33.29 ± 14.71	35.80 ± 19.77	39.60 ± 22.68	36.95 ± 23.31	37.04 ± 18.96	30.30 ± 11.13	0.451	0.006	0.172	0.02	0.17	0.04
	HC	27.07 ± 7.37	24.45 ± 6.33	24.99 ± 5.30	26.15 ± 5.64	26.71 ± 4.99	26.68 ± 5.87						
Stride length (m)	pwMS	1.43 ± 0.16	1.41 ± 0.16	1.41 ± 0.16	1.40 ± 0.15	1.41 ± 0.14	1.40 ± 0.14	0.302	<0.001	0.893	0.03	0.51	0.00
	HC	1.67 ± 0.11	1.66 ± 0.13	1.66 ± 0.12	1.65 ± 0.12	1.66 ± 0.12	1.66 ± 0.12						
Stride length _{CV} (%)	pwMS	5.56 ± 1.92	5.56 ± 1.54	5.45 ± 2.15	6.47 ± 3.67	5.71 ± 3.06	5.83 ± 2.58	0.360	0.001	0.131	0.03	0.26	0.05
	HC	4.95 ± 2.77	3.74 ± 1.26	3.84 ± 1.43	3.72 ± 1.33	3.77 ± 1.46	3.81 ± 1.52						
Stance time (s)	pwMS	0.56 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.56 ± 0.05	0.56 ± 0.05	0.076	<0.001	0.263	0.07	0.50	0.03
	HC	0.48 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.03						
Stance time _{CV} (%)	pwMS	4.97 ± 3.81	5.49 ± 4.61	5.57 ± 4.46	6.36 ± 5.20	5.36 ± 4.33	6.00 ± 4.80	0.503	0.003	0.106	0.02	0.20	0.05
	HC	3.42 ± 1.07	2.81 ± 0.55	3.01 ± 1.15	2.68 ± 0.70	2.64 ± 0.64	2.97 ± 1.09						
Swing time (s)	pwMS	0.46 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.47 ± 0.04	0.47 ± 0.04	0.47 ± 0.04	0.219	0.003	0.452	0.04	0.20	0.02
	HC	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.02						
Swing time _{CV} (%)	pwMS	5.52 ± 5.11	6.86 ± 8.06	6.99 ± 10.70	10.32 ± 13.71	8.76 ± 12.33	8.76 ± 13.29	0.321	0.008	0.225	0.03	0.16	0.04
	HC	3.21 ± 0.84	2.89 ± 0.58	2.92 ± 0.64	2.84 ± 0.62	2.78 ± 0.57	3.01 ± 0.89						
Stride time (s)	pwMS	1.02 ± 0.07	1.03 ± 0.07	1.04 ± 0.08	1.04 ± 0.08	1.02 ± 0.08	1.03 ± 0.09	0.083	<0.001	0.488	0.06	0.42	0.02
	HC	0.92 ± 0.04	0.93 ± 0.05	0.93 ± 0.05	0.93 ± 0.05	0.93 ± 0.05	0.93 ± 0.05						
Stride time _{CV} (%)	pwMS	2.59 ± 1.74	3.35 ± 3.05	3.55 ± 4.43	4.87 ± 5.79	4.13 ± 4.95	4.53 ± 6.27	0.340	0.010	0.086	0.03	0.15	0.05
	HC	2.22 ± 0.68	1.73 ± 0.37	1.86 ± 0.86	1.64 ± 0.51	1.61 ± 0.39	1.91 ± 0.82						
Velocity (m/s)	pwMS	1.41 ± 0.19	1.38 ± 0.20	1.36 ± 0.20	1.36 ± 0.19	1.38 ± 0.19	1.37 ± 0.20	0.047	<0.001	0.796	0.07	0.62	0.01
	HC	1.82 ± 0.13	1.79 ± 0.15	1.78 ± 0.15	1.78 ± 0.15	1.78 ± 0.16	1.79 ± 0.16						
Velocity _{CV} (%)	pwMS	6.42 ± 1.95	6.66 ± 2.32	6.49 ± 2.75	6.89 ± 2.71	6.43 ± 2.92	6.89 ± 3.02	0.325	<0.001	0.087	0.03	0.26	0.05
	HC	5.69 ± 2.97	4.24 ± 1.41	4.46 ± 1.86	4.14 ± 1.57	4.22 ± 1.64	4.43 ± 1.80						

MTC, minimum toe clearance; HC, healthy controls; pwMS, people with Multiple Sclerosis; CV, coefficient of variation; bold, $p \leq 0.05$.

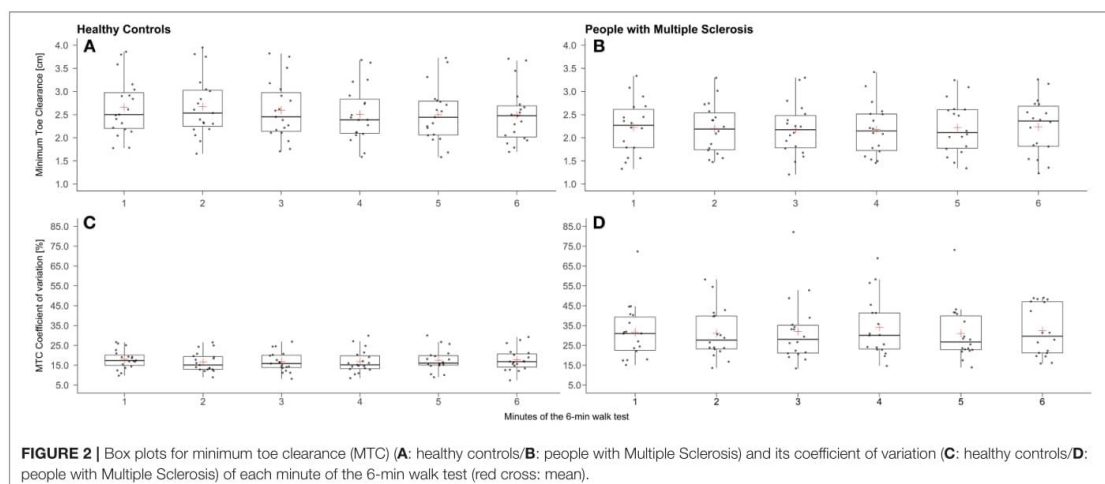


FIGURE 2 | Box plots for minimum toe clearance (MTC) (A: healthy controls/B: people with Multiple Sclerosis) and its coefficient of variation (C: healthy controls/D: people with Multiple Sclerosis) of each minute of the 6-min walk test (red cross: mean).

as gait complexity, might be better parameters to quantify gait-related motor PF during the 6MWT. In our study, a time \times group interaction could be revealed for the stride time_{CV}, but the *post-hoc* tests did not indicate a significant change over time in pwMS and HC. These divergent results could be due to the fact that Shema-Shiratzky et al. compared mildly and moderately affected pwMS without including a control group and that the observed motor PF was mostly present in the moderately affected pwMS during the 6MWT.

Focusing on the MTC, a time \times group interaction was found for the mean, but the *post-hoc* test did not reveal significant results regarding motor PF in pwMS. Nevertheless, the MTC_{CV} indicated a noticeable decrease from the fifth to the sixth minute in some of the pwMS. According to Nagano et al. this can be interpreted as an indicator for gait-related motor PF in the elderly (13). A similar result was also revealed by Arpan et al. (38). In this study, the authors examined gait stability over the 6MWT in pwMS and they observed that after the third minute, 60% of pwMS showed an increasingly unstable gait pattern and interpreted this as motor PF. Since no significant differences were found in the present study, it is necessary to investigate the change in MTC variability during longer and/or more intensive walking protocols to further verify this observation.

The slight increase in RPE from pre- to post-6MWT indicates that the walking protocol induced perceived fatigability in both groups with no differences between pwMS and HC. This is in line with the findings of Savci et al. who have also shown that perceived fatigue was increased slightly due to the 6MWT in both groups (39). Therefore, it seems that the walking protocol was not able to induce perceived fatigability differently in pwMS and HC. However, there are only very few studies that have examined this aspect.

Overall, the results of this study indicate that the 6MWT might be insufficient in intensity and/or duration to induce gait-related motor PF in mildly affected pwMS. This might be due to the

fact that exercise intensity during the 6MWT was not sufficient to induce motor PF in our subjects. An inherent problem of walking protocols for the assessment of motor PF is that exercise intensity cannot be determined and standardized in relation to the maximal performance. This is in contrast, for example, to fatiguing cycling protocols, which define their exercise intensity as a percentage of the maximal performance achieved during an incremental performance test (e.g., percentage of peak power) (40). This approach ensures that a sufficient exercise intensity can be individually set in a standardized manner to induce motor PF. Furthermore, it enables that outcome data can be compared between individuals or groups. However, the deceleration index takes this partly into account. During this test, the maximal walking velocity over a distance of 25 feet with a dynamic start is determined and compared to the final velocity achieved during a 500-m walk test (8).

Nevertheless, it should be investigated if more intense walking protocols are suitable to induce and monitor gait-related motor PF and perceived fatigability in pwMS. For that purpose, treadmill walking protocols with increasing slope or incremental shuttle walking tests could be used, as it was done in other patient cohorts (41). However, these protocols have not yet been applied to quantify gait-related motor PF and perceived fatigability in pwMS and their feasibility needs to be verified. Besides that, there are other approaches that require longer walking protocols, such as the Fatigue Index Kliniken Schmieder, which is based on the change in gait stability and is executed over maximally 60 min or until a certain degree of perceived exhaustion (Borg RPE scale: 17) (42). However, this approach is too complex and time-consuming for everyday clinical use yet. In addition, considering our data, the calculation of the motor PF index should be revised, because the first minute is taken as a baseline for this approach (42).

Another approach to provoke a higher level of gait-related motor PF could be either to exhaust the participant

cognitively beforehand (43) or to perform an additional cognitive task during walking (44–46). From these studies, it is known that both have an impact on walking performance but to the best of our knowledge, it is not known how much these interventions accelerate gait-related motor PF in pwMS.

Finally, a limitation of this study is that the sample of pwMS was on average mildly affected so that the effect of different degrees of disability on indices of gait-related motor PF and perceived fatigability could not be investigated. In future studies, mildly and moderately affected pwMS should be examined separately, because the degree of disability is an important factor for the extent of motor PF (8, 36, 47).

Another limitation is that the algorithms for the calculation of gait parameters were not validated for pwMS so far. Due to gait abnormalities often observed in pwMS, there might have been some errors in the step detection of the algorithm. Nevertheless, the degree of walking impairment was relatively low in our cohort and has probably not altered the results of the present study.

CONCLUSION

In summary, it could be shown that (i) gait parameters were more stable in the second minute of the 6MWT than in the first minute in pwMS and HC (indicated by the attractor method and spatio-temporal gait parameters, respectively). In addition, (ii) no gait-related motor PF could be detected based on spatio-temporal gait parameters, including the MTC and its variability, during the 6MWT in mildly affected pwMS.

For future studies, the walking protocols should be adapted in intensity and/or duration depending on the level of disability to further investigate the transient effect but also the change in spatio-temporal gait parameters, especially in the MTC and its variability, over time. Additionally, gait parameters recorded during the first minute should be avoided as a baseline for

the quantification of gait-related motor PF. Either the effect of a dynamic start has to be investigated or the gait parameters recorded during the second minute should be taken as a baseline for the assessment of gait-related motor PF in pwMS.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data presented in this article are not readily available due to privacy/ethical restrictions. Requests to access the data should be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Medical Faculty of the Otto von Guericke University (OvGU) Magdeburg (Germany). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

K-CB, LS, and CD conceptualized the study and contributed to methodology. K-CB, PB-E, and AP contributed to formal analysis and investigation. K-CB, MB, LS, AP, CD, and MJ contributed to the interpretation of data. K-CB and MB wrote the original draft. K-CB, MB, LS, CD, PB-E, and MJ contributed to writing, reviewing, and editing the manuscript. LS, CD, and MJ contributed to resources and supervision. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Prof. Dr. Manfred Vieten for his support in calculating the attractor-based data.

REFERENCES

- LaRocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *Patient*. (2011) 4:189–201. doi: 10.2165/11591150-000000000-00000
- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler*. (2003) 9:219–27. doi: 10.1191/1352458503ms9040a
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. (2013) 80:409–16. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be
- Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exercise*. (2016) 48:2228–38. doi: 10.1249/MSS.0000000000000929
- Severijns D, Zijdewind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The assessment of motor fatigability in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. (2017) 31:413–31. doi: 10.1177/1545968317690831
- van Geel F, Moumdjian L, Lamers I, Bielen H, Feys P. Measuring walking-related performance fatigability in clinical practice: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. (2020) 56:88–103. doi: 10.23736/S1973-9087.19.05878-7
- Leone C, Severijns D, Doležalová V, Baert I, Dalgas U, Romberg A, et al. Prevalence of walking-related motor fatigue in persons with multiple sclerosis: decline in walking distance induced by the 6-minute walk test. *Neurorehabil Neural Repair*. (2016) 30:373–83. doi: 10.1177/1545968315597070
- Phan-Ba R, Calay P, Grodent P, Delrue G, Lommers E, Delvaux V, et al. Motor fatigue measurement by distance-induced slow down of walking speed in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. (2012) 7:e34744. doi: 10.1371/journal.pone.0034744
- Shema-Shiratzky S, Gazit E, Sun R, Regev K, Karni A, Sosnoff JJ, et al. Deterioration of specific aspects of gait during the instrumented 6-min walk test among people with multiple sclerosis. *J Neurol*. (2019) 266:3022–30. doi: 10.1007/s00415-019-09500-z
- Winter DA. Foot trajectory in human gait: a precise and multifactorial motor control task. *Phys Ther*. (1992) 72:45–53. doi: 10.1093/ptj/72.1.45
- Hamacher D, Hamacher D, Schega L. Towards the importance of minimum toe clearance in level ground walking in a healthy elderly population. *Gait Posture*. (2014) 40:727–9. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.07.016
- Barrett RS, Mills PM, Begg RK. A systematic review of the effect of ageing and falls history on minimum foot clearance characteristics during level walking. *Gait Posture*. (2010) 32:429–35. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.07.010
- Nagano H, James L, Sparrow WA, Begg RK. Effects of walking-induced fatigue on gait function and tripping risks in older adults. *J Neuroeng Rehabil*. (2014) 11:155. doi: 10.1186/1743-0003-11-155

14. Keller JL, Fritz N, Chiang CC, Jiang A, Thompson T, Cornet N, et al. Adapted resistance training improves strength in eight weeks in individuals with multiple sclerosis. *J Vis Exp*. (2016) 107:e53449. doi: 10.3791/53449
15. Filli L, Sutter T, Easthope CS, Killeen T, Meyer C, Reuter K, et al. Profiling walking dysfunction in multiple sclerosis: characterisation, classification and progression over time. *Sci Rep*. (2018) 8:4984. doi: 10.1038/s41598-018-22676-0
16. Winter, DA, Ishac, MG, Gilchrist, L. Trajectory of the body COG and COP during initiation and termination of gait. *Gait Posture*. (1993) 1:9–22. doi: 10.1016/0966-6362(93)90038-3
17. Vieten MM, Weich C. *The Kinematics of Cyclic Human Movement*. Konstanz: KOPS Universität Konstanz (2020).
18. Vieten MM, Sehle A, Jensen RL. A novel approach to quantify time series differences of gait data using attractor attributes. *PLoS ONE*. (2013) 8:e71824. doi: 10.1371/journal.pone.0071824
19. Newell KM, van Emmerik, REA, Lee, D, Sprague, et al. On postural stability and variability. *Gait Posture*. (1993) 1:225–30. doi: 10.1016/0966-6362(93)90050-B
20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. (2011) 69:292–302. doi: 10.1002/ana.22366
21. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. (1983) 33:1444–52. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
22. Hobart JC, Riazzi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS walking scale (MSWS-12). *Neurology*. (2003) 60:31–6. doi: 10.1212/WNL.60.1.31
23. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. (2009) 15:1509–17. doi: 10.1177/1352458509348519
24. Hamacher D, Hamacher D, Taylor WR, Singh NB, Schega L. Towards clinical application: Repetitive sensor position re-calibration for improved reliability of gait parameters. *Gait Posture*. (2014) 39:1146–8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.01.020
25. Borg G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. Champaign, Ill.: Human Kinetics (1998).
26. van Geel E, Veldkamp R, Severijns D, Dalgas U, Feys P. Day-to-day reliability, agreement and discriminative validity of measuring walking-related performance fatigability in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2019) 26:1785–9. doi: 10.1177/1352458519872465
27. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: is ANOVA still a valid option? *Psicothema*. (2017) 29:552–7. doi: 10.7334/psicothema2016.383
28. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum (1988).
29. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*. (2013) 4:863. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
30. Weich C, Vieten MM, Jensen RL. Transient effect at the onset of human running. *Biosensors*. (2020) 10:117. doi: 10.3390/bios10090117
31. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler*. (2008) 14:383–90. doi: 10.1177/1352458507082607
32. Dalgas U, Kjølhede T, Gijbels D, Romberg A, Santoyo C, Noordhout B, et al. Aerobic intensity and pacing pattern during the six-minute walk test in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Med*. (2014) 46:59–66. doi: 10.2340/16501977-1231
33. Gijbels D, Eijnde BO, Feys P. Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2011) 17:1269–72. doi: 10.1177/1352458511408475
34. Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*. (1999) 53:743. doi: 10.1212/WNL.53.4.743
35. Escudero-Urbe S, Hochsprung A, Izquierdo-Ayuso G. Gait pattern changes after six-minute walk test in persons with multiple sclerosis. *Physiother Res Int*. (2019) 24:e1741. doi: 10.1002/pri.1741
36. Burschka JM, Keune PM, Menge U, Oy UH, Oschmann P, Hoos O. An exploration of impaired walking dynamics and fatigue in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. (2012) 12:1–8. doi: 10.1186/1471-2377-12-161
37. Piérard S, Phan-Ba R, van Droogenbroeck M. *Understanding How People With MS Get Tired While Walking*. Barcelona: ECTRIMS (2015). Available online at: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/184207/2/Pierard2015Understanding_poster_812.pdf
38. Arpan I, Fino PC, Fling BW, Horak F. Local dynamic stability during long-fatiguing walks in people with multiple sclerosis. *Gait Posture*. (2020) 76:122–7. doi: 10.1016/j.gaitpost.2019.10.032
39. Savci S, Inal-Ince D, Arikani H, Guclu-Gunduz A, Cetisli-Korkmaz N, Armutlu K, et al. Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. (2005) 27:1365–71. doi: 10.1080/09638280500164479
40. van Cutsem J, Roelands B, Pauw K de, Meeusen R, Marcora S. Subjective thermal strain impairs endurance performance in a temperate environment. *Physiol Behav*. (2019) 202:36–44. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.01.011
41. Almodhy M, Beneke R, Cardoso E, Taylor MJD, Sandercock GRH. Pilot investigation of the oxygen demands and metabolic cost of incremental shuttle walking and treadmill walking in patients with cardiovascular disease. *BMJ Open*. (2014) 4:e005216. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005216
42. Sehle A, Vieten MM, Sailer S, Mündermann A, Dettmers C. Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *J Neurol*. (2014) 261:1752–62. doi: 10.1007/s00415-014-7415-7
43. Behrens M, Mau-Moeller A, Lischke A, Katlun F, Gube M, Zschorlich V, et al. Mental fatigue increases gait variability during dual-task walking in old adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2018) 73:792–7. doi: 10.1093/geronol/glx210
44. Kalron A, Dvir Z, Achiron A. Walking while talking—difficulties incurred during the initial stages of multiple sclerosis disease process. *Gait Posture*. (2010) 32:332–5. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.06.002
45. Sosnoff JJ, Boes MK, Sandroff BM, Socie MJ, Pula JH, Motl RW. Walking and thinking in persons with multiple sclerosis who vary in disability. *Arch Phys Med Rehabil*. (2011) 92:2028–33. doi: 10.1016/j.apmr.2011.07.004
46. Hamilton F, Rochester L, Paul L, Rafferty D, O'Leary CP, Evans JJ. Walking and talking: an investigation of cognitive-motor dual tasking in multiple sclerosis. *Mult Scler*. (2009) 15:1215–27. doi: 10.1177/1352458509106712
47. Broscheid K-C, Behrens M, Dettmers C, Jöbges M, Schega L. Quantifizierung motorischer performance fatigability bei multipler sklerose. *Neurol Rehabil*. (2021) 27:13–22. doi: 10.14624/NR2101002

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

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Broscheid, Behrens, Bilgin-Egner, Peters, Dettmers, Jöbges and Schega. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Effects of a 6-Min Treadmill Walking Test on Dual-Task Gait Performance and Prefrontal Hemodynamics in People With Multiple Sclerosis

Kim-Charline Broscheid^{1*}, Martin Behrens^{1,2}, Christian Dettmers³, Michael Jöbges³ and Lutz Schega¹

¹ Department of Sport Science, Chair of Health and Physical Activity, Institute III, Otto von Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany, ² Department of Orthopedics, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany, ³ Kliniken Schmieder Konstanz, Konstanz, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Iris Katharina Penner,
Heinrich Heine University of
Düsseldorf, Germany

Reviewed by:

Valeria Belluscio,
Foro Italico University of Rome, Italy
Ya-Ju Chang,
Chang Gung University, Taiwan
Manuel Enrique Hernandez,
University of Illinois at
Urbana-Champaign, United States

*Correspondence:

Kim-Charline Broscheid
kim.broscheid@ovgu.de

Specialty section:

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

Received: 26 November 2021

Accepted: 14 February 2022

Published: 07 April 2022

Citation:

Broscheid K-C, Behrens M,
Dettmers C, Jöbges M and Schega L
(2022) Effects of a 6-Min Treadmill
Walking Test on Dual-Task Gait
Performance and Prefrontal
Hemodynamics in People With
Multiple Sclerosis.
Front. Neurol. 13:822952.
doi: 10.3389/fneur.2022.822952

Fatigue is one of the most limiting symptoms in people with multiple sclerosis (pwMS) and can be subdivided into trait and state fatigue. Activity-induced state fatigue describes the temporary decline in motor and/or cognitive performance (motor and cognitive performance fatigability, respectively) and/or the increase in the perception of fatigue (perceived fatigability) in response to motor or cognitive tasks. To the best of our knowledge, the effects of a 6-min walk test (6MWT), which was often used to assess motor performance fatigability in pwMS, on motor-cognitive dual-task performance (i.e., walking + arithmetic task) and prefrontal cortex (PFC) hemodynamics are not well-known. This is of importance, since daily activities are often performed as multitasks and a worse dual-task walking performance is associated with an increased risk of falling. Consequently, we investigated the effect of a fast 6MWT (comfort velocity + 15%) performed on a treadmill on motor-cognitive performance fatigability (spatio-temporal gait parameters/accuracy during the arithmetic task) and perceived fatigability measures (rating of perceived exhaustion; RPE) as well as PFC hemodynamics recorded during dual-task walking in pwMS and healthy controls (HCs). Twenty pwMS (48.3 ± 9.0 years; 13 females/7 males; expanded disability status scale 2.7 ± 1.0, first diagnosis 13.8 ± 8.8 years) and 24 HC with similar age and sex (48.6 ± 7.9 years; 17 females/7 males) were included. Only cognitive performance fatigability (increased error rate) during dual-task walking was found after the fast 6MWT on the treadmill in pwMS. However, the changes in gait parameters did not indicate motor performance fatigability, although both the groups reported perceived fatigability (increased RPE) after the fast 6MWT. Moreover, no change in the PFC activation was detected in both groups. Our results suggest that the intensity and/or duration of the fast 6MWT was not sufficient to induce motor performance fatigability in pwMS. These factors should be addressed by future studies on this topic, which should also consider further parameters, e.g., muscular oxygenation and/or myoelectrical activity, to verify that exercise intensity and/or duration was appropriate to induce motor performance fatigability in pwMS.

Clinical Trial Register: DRKS00021057.

Keywords: fNIRS, functional near-infrared spectroscopy, fatigue, fatigability, 6MWT, MS

INTRODUCTION

Over 75% of people with multiple sclerosis (pwMS) report that fatigue is the most limiting symptom with a high negative impact on daily life (1). In the MS context, fatigue is often defined as a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the affected person or caregiver interfering with usual and desired activities (2). However, this definition does not cover the different dimensions of fatigue comprising perceptual and performance aspects that were investigated separately in the past (3–6). To resolve this, Enoka and Duchateau (3) provided a fatigue definition and framework, which were recently adapted to describe the dimensions and mechanisms contributing to fatigue in pwMS (7). Within this framework, a distinction is made between trait and state fatigue. Trait fatigue describes the fatigue perception of pwMS over a longer period of time (e.g., weeks or months) and is associated with primary disease-related and secondary mechanisms (e.g., depression and medication). In contrast, activity-induced state fatigue describes the temporary decline in motor and/or cognitive performance (performance fatigability) and/or the increase in the perception of fatigue (perceived fatigability) in response to a motor or cognitive task. Thereby, motor performance fatigability is determined by the activation characteristics as well as the contractile function of muscles (3) and cognitive performance fatigability by the integrity of the central nervous system (e.g., neural excitability, metabolites, and neurotransmitter) (6, 8). Perceived fatigability strongly depends on the psychophysiological state of the individual (9). Both the performance fatigability and perceived fatigability are interdependent and should be investigated in conjunction (7).

The majority of studies assessing motor performance fatigability in pwMS used single muscle or muscle group performance tests, while only a few studies employed whole-body exercises such as walking (10). The latter is of particular importance for activities of daily life. In this context, the 6-min walk test (6MWT) was mostly applied as a fatigue intervention and/or assessment with discrepant effects on motor performance fatigability indices in pwMS, i.e., some showed a decline in walking velocity (11, 12) and others not (13) depending on the degree of disability (14). However, these studies only investigated performance fatigability while executing a single-task 6MWT. Therefore, to the best of our knowledge, the effects of a 6MWT on motor-cognitive dual-task performance (e.g., walking + arithmetic task) are not well-known. This is of particular importance, since daily activities are often performed as multitasks and a worse dual-task walking performance is associated with an increased risk of falling (15). In general, pwMS display a decreased gait performance during dual-task walking compared to single-task walking, with gait performance being worse than that of healthy controls (HC) in both conditions (16). This motor-cognitive interference during dual-task walking was explained by impaired cognitive functions (17), i.e., especially the attentional capacity [located among others in the prefrontal cortex (PFC)] in pwMS (18). For instance, Hernandez et al. have demonstrated that

the PFC activation during single- and dual-task overground walking was higher in pwMS than in HC (19), which may be due to structural and functional changes related to MS (20). Moreover, they have shown that PFC activation was higher during dual-task walking compared to single-task walking in both groups presumably due to higher attentional demands (19).

Nevertheless, it is currently not known if motor performance fatigability induces a reallocation of attentional resources and/or compensatory processes during dual-task walking in pwMS compared to HC. For instance, the findings of Vuillerme et al. point in this direction showing that motor performance fatigability of the calf muscles resulted in a decreased cognitive performance (auditive reaction time task), while conducting a motor task (maintaining static postural control) in healthy young adults (21).

Based on the literature presented above, we investigated the effect of a fast 6MWT performed on a treadmill on performance and perceived fatigability measures as well as PFC hemodynamics recorded during dual-task walking in pwMS and HC. We expected that the fast 6MWT performed on a treadmill induces a deterioration in motor (spatio-temporal gait parameters) and/or cognitive performance (accuracy in calculating backward in steps of 3) associated with a change in PFC activation [relative oxy-/deoxyhemoglobin concentrations (HbO/HbR)] in pwMS, due to their limited attentional and/or cognitive capacity, but not in HC.

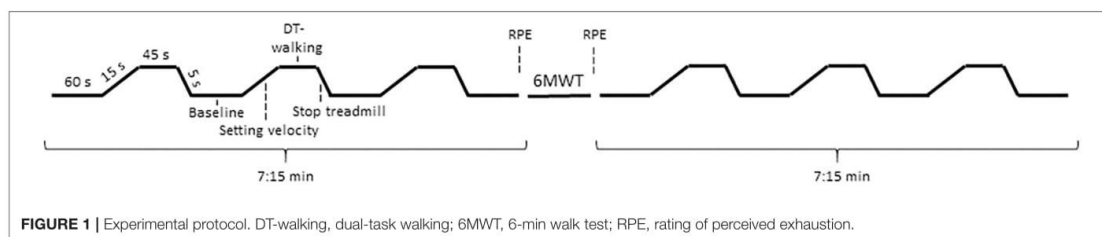
METHODS

Participants

In total, 20 pwMS and 24 HC with similar age and sex were enrolled in this cross-sectional study. No sample size calculation was performed because comparable studies were lacking to obtain an effective size. However, our sample size was higher than those of other functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) walking studies in pwMS (19, 22, 23). For inclusion, a MS diagnosis according to the revised McDonald criteria (24) had to be confirmed and the last acute episode as well as cortisone intake had to be at least 1 month ago. Furthermore, the expanded disability status scale (EDSS) (25) should not be higher than 4.5. This ensured that the subjects were able to walk at least 300 m at a stretch without aids. HC were excluded if any orthopedic, neurological, or untreated cardiovascular disease were present. The study procedure was approved by the ethics committee of the Medical Faculty of the Otto von Guericke University Magdeburg (Germany) (No.: 116/18).

Study Procedure

This study was conducted at the Otto von Guericke University Magdeburg (Germany) and the Kliniken Schmieder Konstanz (Germany). Patients with MS were recruited at the clinic by medical professionals during their admission to the rehabilitation clinic. The healthy subjects were recruited via a local newspaper article. The participants were informed about the study in a personal conversation and written informed consent was obtained. In total, the participants had three



appointments: (i) pre-assessment of clinically relevant outcomes, (ii) familiarization, and (iii) the main measurement. All the measurements were done in the morning in a rested state with at least 24 h between sessions. During the pre-assessment, questionnaires were filled in [12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) (26), Fatigue Scale for Motor and Cognitive function (FSMC) (27) and Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (28)] and the 6MWT (29) was performed. Before and after the 6MWT, subjects were asked to rate their perceived exhaustion (RPE) using a Borg scale (6 = no exhaustion, 20 = maximal exhaustion). In the familiarization session, the comfort walking velocity on the treadmill was determined, the test protocol was explained in detail, the measurement equipment was applied and the first block of the measurement protocol was carried out (see **Figure 1**). A block design recommended for fNIRS recordings was used (30) during which the subjects had to alternate between standing (baseline) and dual-task walking every 60 s. Throughout the standing phase (baseline, 60 s), the participants should stand as stable as possible with hands on the rails without talking. Afterwards, the treadmill was accelerated to the prior determined individual comfort velocity within 15 s. During the subsequent dual-task walking (45 s), the subject had to calculate backwards by 3 from a randomly chosen number between 300 and 400 as it was used previously by Mofateh et al. (31). The subjects were told beforehand that if they make a mistake they should continue with the calculations and they were not corrected by the instructor. If they continued to calculate correctly backwards by 3 after the error, the answers were considered as correct. Finally, the treadmill was stopped within 5 s and the subjects stood still for further 60 s. This protocol was repeated three times in a row with a total duration of 7:15 min. The start and stop of the treadmill were announced loudly by the instructor.

The main measurements were conducted according to the above described dual-task-walking protocol prior and after the fast 6MWT performed on the same treadmill with comfort velocity plus 15% (see **Figure 1** for more detail). Directly after the last standing phase of the pre-block, the treadmill was started and the subjects should concentrate on walking only for 6 min. Subsequently, the participants started with the first baseline measurement (standing) of the post-block. Before and after the fast 6MWT, RPE was inquired as an index of perceived fatigability. The study was performed on the treadmill to protect the pwMS from falling, due to motor or cognitive exhaustion, by using a harness during walking.

Equipment and Outcome Measures

The gait parameters were derived from the acceleration and gyroscope data acquired with inertial measurement units (IMUs/MTw, Xsens Technologies BV, The Netherlands) fixed dorsally at both feet. Data were recorded during the dual-task assessments and the fast 6MWT on the treadmill with a sampling frequency of 120 Hz. The spatio-temporal gait parameters were calculated based on the algorithms of Hamacher et al. (32). The outcome parameters were stride length, stride time, stance time, swing time, and the minimum toe clearance (MTC) as well as their relative variability expressed by the coefficient of variation [CV (%) = standard deviation/mean \times 100]. If these parameters changed significantly, we have interpreted this as motor performance fatigability. Cognitive performance fatigability was evaluated by the change in accuracy rate (number of correct calculations and total errors) during dual-task walking from before to after the fast 6MWT.

Two portable continuous-wave fNIRS systems were utilized (NIRSport, NIRx Medical Technologies, New York, USA) each attached to a standardized cap with 56 and 58 cm circumference, respectively (EasyCap GmbH, Herrsching, Germany). The smaller cap was used for people with a head circumference of <57 cm and the larger one for \geq 57 cm. Each fNIRS system is composed of eight sources and eight detectors as well as eight short-separation channels with an average source-detector distance of 30–40 mm. The wavelengths inherent to the system are 760 and 850 nm and the sampling frequency is fixed at 7.81 Hz. The placement over the PFC was done with the fNIRS Optodes' Location Decider (fOLD) toolbox (33). The sensitivity of the channels was described in Broscheid et al. (34). The cap was positioned with Cz centrally [according to the international 10–20 system for electroencephalography (35)] between the nasion and inion and preauricular points on the left and right side. To reduce the influence of ambient light, an additional darkening cap was placed over the system.

The PFC was subdivided into the right, left and medial dorsolateral PFC Brodmann area 9 and 46 (r/IDLPC9, r/IDLPC46, mDLPC9), the right, left, and medial frontopolar cortex Brodmann area 10 (r/l/mFPC10) and the right and left Broca Brodmann area 45 (r/lBroca45). These subareas were built by the following channels: 17,20 and 22 (IDLPC9); 1,18 and 21 (rDLPC9); 13 (IDLPC46); 6 (rDLPC46); 19 (mDLPC9); 10,11,12 and 14 (IFPC10); 4,5,7 and 8 (rFPC10); 9 (mFPC10); 15 and 16 (lBroca45); 2 and 3 (rBroca45). The outcome parameters were the mean HbO and HbR concentrations in the respective

subareas during the dual-task walking protocol performed prior and after the fast 6MWT.

In order to control physiological fNIRS signal confounders, a 3-channel electrocardiography system (SOMNOtouch™ NIBP, SOMNOmedics GmbH, Germany) was applied and heart rate as well as heart rate variability (HRV; specified by the time interval between two R-spikes/RR-interval) were determined.

Functional Near-Infrared Spectroscopy Data Processing

To process and convert the fNIRS data, Homer3 (version 1.32.4) was used (36). First, non-existing values were replaced by spline interpolation (function `hmrR_PreprocessIntensity_NAN`). Afterwards, channels with a too weak or too strong signal as well as a too high standard deviation were excluded (function `hmrR_PruneChannels`: $\text{data range} = 1 \times 10^{-2}$ to 1×10^7 ; $\text{signal-to-noise threshold} = 2$; $\text{source detector separation range} = 0.0\text{--}45.0$ mm). The preprocessed raw data were then converted to optical density data (function `hmrR_Intensity2OD`) (36). Using the spline interpolation and a digital Savitzky–Golay filter motion artifacts were removed (function `hmrR_MotionCorrectSplineSG`: $p = 0.99$; $\text{frame size} = 15$ s) (37). Furthermore, the 3rd order Butterworth bandpass filter was applied to diminish physiological artifacts (function `hmrR_BandpassFilt`: `Bandpass_Filter_OpticalDensity`) (30). Therefore, the high-pass filter was set to 0.01 Hz to minimize the proportion of oscillations associated with vascular endothelial function (30) and the low-pass filter to 0.09 Hz to primarily filter out Mayer waves (38). Subsequently, the optical density data were converted to concentration data by the Beer–Lambert Law adapting the differential path length factor to the age of each participant (39). Finally, the individual hemodynamic response function (HRF) was calculated with the ordinary least squared deconvolution method by utilizing a general linear model approach (function `hmrR_GLM`) (40). Within this approach, the HRF was based on a consecutive sequence of Gaussian functions (width of the Gaussian 0.5 and temporal spacing between consecutive Gaussians 0.5). The short separation regression was performed with the nearest short separation channel. The 3rd order polynomial drift baseline correction was applied.

Afterwards, the data were post-processed in MATLAB (version R2020b, The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA). First, the acceleration phase of the treadmill (15 s) and the early phase of task onset (15 s) were cut out for each subject to avoid transient effects of movement initiation on the hemodynamic response (41, 42). Second, the last 5 s were cut out to minimize the impact of the expected ending of the walking trial (41, 43). Accordingly, data recorded in the time interval 30–55 s from treadmill start to stop were analyzed. The HbO and HbR concentration data of this time interval of each channel were then averaged for each subject. Finally, the channels were merged to the subareas of the PFC described above.

Statistics

Statistical analysis was performed using IBM SPSS software (version 26, Chicago, USA). Normal distribution was checked with the Shapiro–Wilk test indicating that the majority of the

data were normally distributed. Repeated measures ANOVA (rmANOVA) were carried out with the factors time (dual-task assessments prior and after the fast 6MWT) and group (pwMS and HC). It was assumed, as described in Blanca et al. (44), that the rmANOVA is robust to violation of the normal distribution. If the sphericity was not given, the Greenhouse–Geisser correction was applied. The effect size was determined using partial eta-squared (η_p^2) (small > 0.01, medium > 0.06, large > 0.14 effect) (45). In case of significant main or interaction effects, Bonferroni *post-hoc* tests were conducted. For the within-group comparison the effect size Cohen's *d* was determined (small > 0.2, medium > 0.5, large > 0.8 effect size) (45, 46). For the between-group comparison the bias-corrected Hedges' *g* was used (small > 0.2, medium > 0.5, and large > 0.8 effect size) (46). Statistical significance was accepted at $p \leq 0.05$. Since patient groups are mostly very heterogeneous and a small *p*-value does not have to be equivalent to clinical relevance (46, 47), also non-significant results were interpreted, if they showed at least a medium effect size ($\eta_p^2 > 0.06$; $d > 0.5$; $g > 0.5$).

RESULTS

Participants Characteristics and Clinical Outcomes

In total, 20 pwMS (13 females/7 males; 48.3 ± 9.0 years; 173.9 ± 9.1 cm; 75.7 ± 11.1 kg) and 24 HC (17 females/7 males; 48.6 ± 7.9 years; 171.7 ± 8.2 cm; 72.2 ± 12.6 kg) were included in the study. The pwMS were mildly to moderately affected (EDSS of 2.7 ± 1.0) and had an average disease duration of 14.0 ± 8.4 years since the first diagnosis. Sixteen pwMS were classified as the relapsing-remitting MS-type, two pwMS as the secondary, and two as the primary progressive MS-type. The pwMS reported moderate perceived walking limitations (MSWS-12: $53.8 \pm 20.3\%$) and severe perceived trait fatigue (FSMC_{total}: 68.1 ± 10.9 ; FSMC_{cognitive}: 33.5 ± 10.1 ; FSMC_{physical}: 34.5 ± 9.3). The BDI-II was higher in pwMS (11.3 ± 8.0) than HC (3.0 ± 3.3), but in both cases not conspicuous with regard to depression.

During the overground 6MWT (clinical pre-assessment), the pwMS covered a distance of 470.3 ± 71.3 m and the HC 639.0 ± 56.2 m. Based on the distance walked index (11, 48), four pwMS displayed motor performance fatigability during the 6MWT. However, if the second minute was taken as the baseline for the calculation of the distance walked index as it was recommended by Broscheid et al., it was only one person (13).

Dual-Task Performance

Gait Performance

Gait data of three HC and one pwMS could not be analyzed due to poor data quality. The comfort velocity on the treadmill was 3.0 ± 0.7 km/h in pwMS and 4.8 ± 0.4 km/h in HC.

Group \times time interactions could be proven for MTC ($p = 0.021$; $\eta_p^2 = 0.13$), stride length ($p = 0.019$; $\eta_p^2 = 0.14$) and swing time ($p = 0.033$; $\eta_p^2 = 0.11$). A group \times time interaction with medium effect size was shown for the MTC_{CV} ($p = 0.124$; $\eta_p^2 = 0.06$) and the stance time_{CV} ($p = 0.119$; $\eta_p^2 = 0.06$). The mean and individual data

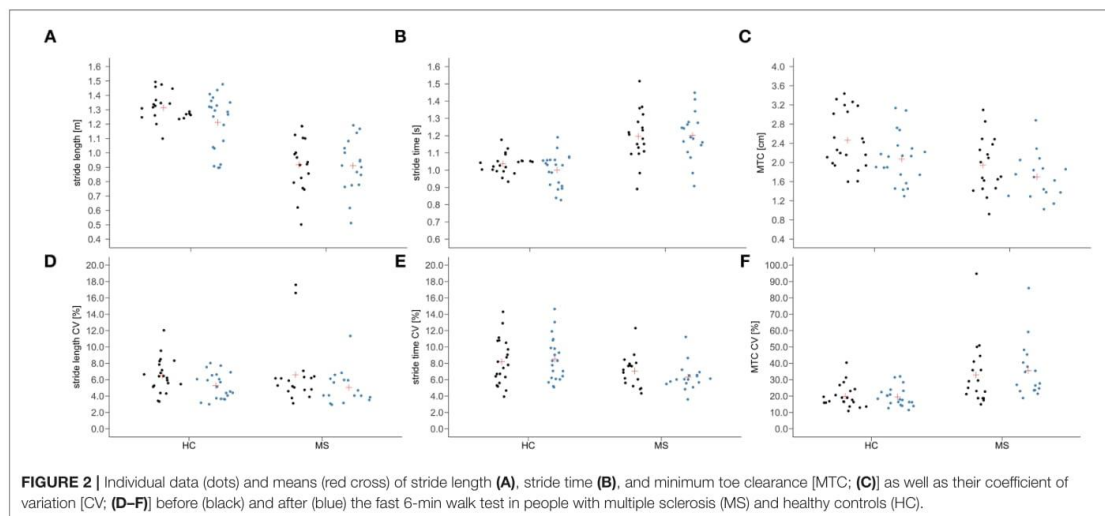


TABLE 1 | Spatio-temporal gait parameters recorded during dual-task walking before and after the fast 6MWT (mean ± standard deviation) and mANOVA outcomes (*p*-values and effect size partial η^2).

Gait parameter	Group	Dual-task walking performance pre/post 6MWT		<i>p</i> -value			Partial η^2		
		Pre	Post	T	G	GxT	T	G	GxT
MTC [cm]	pwMS	1.96 ± 0.57	1.78 ± 0.51	0.000	0.025	0.021	0.52	0.13	0.13
	HC	2.46 ± 0.60	2.07 ± 0.52						
MTC _{CV} [%]	pwMS	32.50 ± 18.73 [#]	35.00 ± 16.21 [#]	0.319	0.001	0.124	0.03	0.25	0.06
	HC	19.97 ± 7.05 [#]	19.43 ± 5.80						
Stride length [m]	pwMS	0.91 ± 0.19	0.92 ± 0.19	0.050	0.000	0.019	0.10	0.57	0.14
	HC	1.31 ± 0.10	1.21 ± 0.19 [#]						
Stride length _{CV} [%]	pwMS	6.67 ± 3.86 [#]	5.11 ± 1.96 [#]	0.000	0.997	0.682	0.30	0.00	0.00
	HC	6.53 ± 2.09	5.26 ± 1.59						
Stance time [s]	pwMS	0.61 ± 0.09	0.61 ± 0.09	0.107	0.013	0.284	0.07	0.15	0.03
	HC	0.56 ± 0.04	0.55 ± 0.06						
Stance time _{CV} [%]	pwMS	16.69 ± 10.73 [#]	17.34 ± 11.77 [#]	0.555	0.002	0.119	0.01	0.22	0.06
	HC	9.68 ± 3.60 [#]	8.27 ± 1.31						
Swing time [s]	pwMS	0.57 ± 0.19 [#]	0.58 ± 0.18 [#]	0.347	0.010	0.033	0.02	0.16	0.11
	HC	0.47 ± 0.02	0.45 ± 0.04						
Swing time _{CV} [%]	pwMS	28.17 ± 27.93 [#]	19.12 ± 8.77	0.453	0.013	0.278	0.02	0.15	0.03
	HC	15.34 ± 6.68 [#]	16.47 ± 7.87						
Stride time [s]	pwMS	1.18 ± 0.15	1.19 ± 0.14	0.146	0.000	0.073	0.06	0.38	0.08
	HC	1.04 ± 0.06	1.00 ± 0.10						
Stride time _{CV} [%]	pwMS	12.06 ± 21.72 [#]	6.35 ± 1.57 [#]	0.271	0.724	0.221	0.03	0.00	0.04
	HC	8.20 ± 2.80	8.51 ± 2.67						

MTC, minimum toe clearance; CV, coefficient of variation; pwMS, people with multiple sclerosis; HC, healthy controls; 6MWT, 6-min walk test; T, time effect; G, group effect; GxT, group x time effect; bold, *p*-value ≤ 0.05; #, non-normally distributed.

of these gait parameters and their CV are illustrated in **Figure 2**. Time effects for the gait parameters MTC ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.52$), stride length ($p = 0.050$; $\eta_p^2 = 0.10$) and stride length_{CV} ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.30$) were found (**Table 1**). For the stride time ($p = 0.073$; $\eta_p^2 = 0.08$) and

the stance time ($p = 0.107$; $\eta_p^2 = 0.07$), the time effect was non-significant but a medium effect size was present. Group effects were shown for all the spatio-temporal gait parameters ($p < 0.05$; $\eta_p^2 = 0.13$ – 0.57) except stride length_{CV} and stride time_{CV}.

The *post-hoc* within group comparisons revealed that the stance time ($p = 0.010$; $d = 0.1$) decreased and the stride time ($p < 0.001$; $d = 0.1$) increased significantly after the fast 6MWT in pwMS (Supplementary Table 1). The MTC and stride length_{CV} decreased with a large ($p = 0.087$; $d = 1.0$) and a medium effect size ($p = 0.793$; $d = 0.5$), respectively, in pwMS. For the HC, it was shown that the MTC ($p = 0.010$; $d = 1.1$), stride length ($p = 0.002$; $d = 0.5$), stance time ($p = 0.028$; $d = 0.4$), swing time ($p = 0.028$; $d = 0.5$) and stride time ($p < 0.001$; $d = 0.4$) decreased significantly from pre to post of the fast 6MWT. The stride length_{CV} decreased with a large effect size ($p = 0.883$; $d = 0.9$).

The *post-hoc* between group comparisons indicated that both groups differed significantly in MTC (pre: $p = 0.010$; $g = 0.8$; post: $p = 0.087$; $g = 0.5$), stride length (pre: $p < 0.001$; $g = 2.7$; post: $p < 0.001$; $g = 1.5$), swing time (pre: $p = 0.028$; $g = 0.7$), MTC_{CV} (pre: $p = 0.007$; $g = 0.88$; post: $p < 0.001$; $g = 1.3$), and stance time_{CV} (pre: $p = 0.007$; $g = 0.88$; post: $p = 0.001$; $g = 1.1$). However, a medium effect size was proven for swing time (post: $p = 0.087$; $g = 0.5$).

Cognitive Performance

No significant group \times time interaction, time or group effects were demonstrated for the total number of errors (pwMS pre: 0.3 ± 0.5 /post: 0.7 ± 1.2 ; HC pre: 0.8 ± 1.0 /post: 0.9 ± 0.9) and total number of correct calculations (pwMS pre: 18.0 ± 5.4 /post: 18.4 ± 6.7 ; HC pre: 20.4 ± 8.3 /post: 20.9 ± 9.5) during dual-task walking. However, for both, the total number of errors ($p = 0.052$; $\eta_p^2 = 0.09$) and correct calculations ($p = 0.110$; $\eta_p^2 = 0.06$), a time effect with a medium effect size was shown. The within group *post-hoc* tests indicated a significant increase in the error rate after the fast 6MWT in pwMS ($p = 0.028$; $d = 0.6$) but not in HC ($p = 0.596$; $d = 0.1$) (Supplementary Table 1).

Prefrontal Cortex Hemodynamics

Due to poor signal quality, the fNIRS data of two pwMS had to be excluded from the statistical analysis. No significant group \times time interaction, time, or group effects were found for HbO and HbR for all PFC subareas (Table 2). A medium effect size was demonstrated for the group \times time interaction for HbR in rFPC10 ($p = 0.124$; $\eta_p^2 = 0.06$). Moreover, a time effect with a medium effect size was observed for HbO in lBroca45 ($p = 0.102$; $\eta_p^2 = 0.07$) and for HbR in mFPC10 ($p = 0.132$; $\eta_p^2 = 0.06$) (Table 2).

A significant group effect was detected for HbO in rDLPFC9 ($p = 0.043$; $\eta_p^2 = 0.10$) and in rFPC10 ($p = 0.011$; $\eta_p^2 = 0.15$). Moreover, a medium effect size for the group effect was shown for HbO in mFPC10 ($p = 0.058$; $\eta_p^2 = 0.09$) and for HbR in mDLPFC9 ($p = 0.105$; $\eta_p^2 = 0.06$) as well as in lBroca45 ($p = 0.056$; $\eta_p^2 = 0.09$).

The within group *post-hoc* tests did not reveal any significant differences (Supplementary Table 1). In the between groups *post-hoc* test, a higher HbR concentrations with a medium effect size were found for the rFPC10 (pre: $p = 0.100$; $g = 0.5$) in pwMS compared to HC.

The time course of HbO (before and after the fast 6MWT) averaged for pwMS and HC, respectively, is exemplarily displayed

for the IDLPFC9 in Figure 3. The mean group data show that HbO increased after the start of the treadmill and dropped sharply in both groups, when the target velocity was reached. With a small time delay, after the start of the dual-task walking, the HbO concentration rose steadily above the initial level until the treadmill was stopped. Furthermore, the figure indicates that the standard deviation was particularly large during the acceleration of the treadmill (0–15 s) in both groups.

Heart Rate and Heart Rate Variability

Heart rate (pre 94.36 ± 10.82 bpm/post: 94.10 ± 9.41 bpm) and RR-interval (pre: 647.11 ± 73.88 ms/post: 646.22 ± 64.07 ms) remained stable from before to after the fast 6MWT in pwMS. In HC, the heart rate increased (pre: 94.38 ± 12.17 bpm/post: 98.00 ± 14.51 bpm) and the RR-interval decreased (pre: 660.87 ± 78.60 ms/post: 633.84 ± 87.40 ms). Along with this, group \times time interaction and time effects were observed for heart rate (time: $p = 0.028$; $\eta_p^2 = 0.13$; time \times group: $p = 0.012$; $\eta_p^2 = 0.16$) as well as the RR-interval (time: $p = 0.004$; $\eta_p^2 = 0.21$; time \times group: $p = 0.007$; $\eta_p^2 = 0.19$). The within *post-hoc* tests revealed that the increase in heart rate ($p = 0.001$; $d = 0.9$) and the decrease in RR-interval ($p < 0.001$; $d = 0.2$) were significant in HC (Supplementary Table 1). The between-group *post-hoc* tests showed no significant differences nor medium effect sizes for the heart rate and RR-interval.

6-Min Walk Test

Gait Performance

For the gait parameters recorded during the fast 6MWT on the treadmill, group \times time interaction and time effects were found for stride length_{CV} (time: $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.20$; group \times time: $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.24$) and stride time_{CV} (time: $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.17$; group \times time: $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.22$) (Table 3). Significant group effects were proven for all spatio-temporal gait parameters ($p < 0.5$; $\eta_p^2 = 0.15$ – 0.66) except for the MTC, which, however, exhibited a medium effect size ($p = 0.079$; $\eta_p^2 = 0.08$).

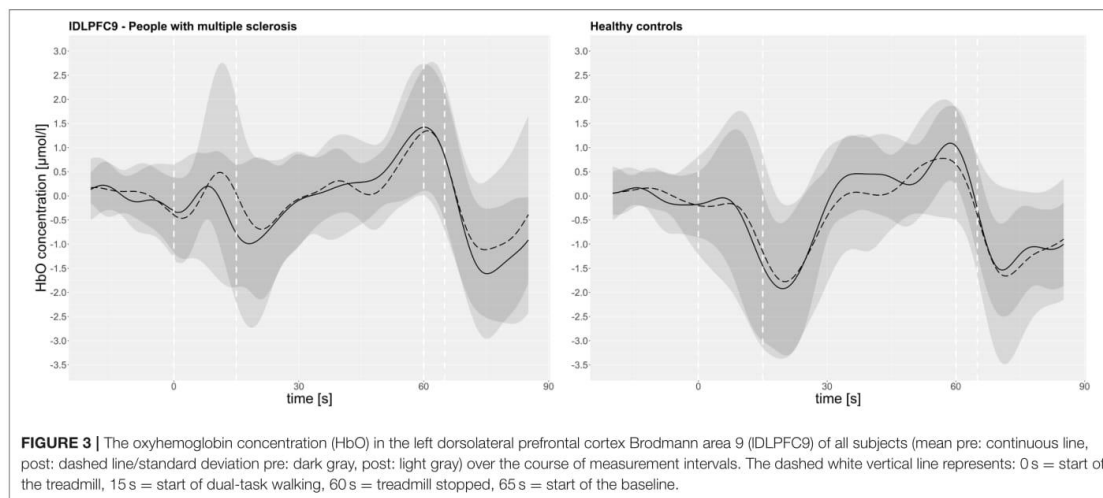
The within-group *post-hoc* tests revealed that stride length_{CV} was lowest in the second minute and differed significantly from the third minute in pwMS ($p = 0.13$; $d = 0.7$) (Supplementary Table 2). Additionally, the second minute deviated with a medium effect size from the first ($p = 1.000$; $d = 0.5$) and fifth ($p = 0.105$; $d = 0.5$) minute in pwMS. In the latter, pwMS displayed the highest stride length_{CV}. For the stride time_{CV}, a non-significant difference but medium effect size was detected between the second and third ($p = 1.000$; $d = 0.5$) and fifth minute ($p = 0.514$; $d = 0.5$), respectively, in pwMS. Again, the stride time_{CV} was lowest in the second minute and highest in the fifth. In the HC, only the stride length_{CV} in the first minute was significantly higher than in the second ($p < 0.001$; $d = 2.4$). Nevertheless, a non-significant large effect size was shown for the difference between the second and the first minute in stride time_{CV} ($p = 0.411$; $d = 1.6$), which decreased from the first to the second minute.

The between-group *post-hoc* tests indicated that the groups differed in the minutes two to six of the fast 6MWT in both gait parameters stride length_{CV} ($p < 0.01$; g range = 1.2 – 1.4) and stride time_{CV} ($p < 0.05$; g range = 0.7 – 1.4) significantly. For the

TABLE 2 | Oxy-/deoxyhemoglobin concentrations in the subareas of the prefrontal cortex recorded during dual-task walking before and after the fast 6MWT (mean ± standard deviation) and rmANOVA outcomes (p-values and effect size partial eta²).

Parameter	Group	Oxyhemoglobin concentration						Deoxyhemoglobin concentration						Partial eta ²			
		p-values			Partial eta ²			p-values			Partial eta ²						
		Pre	Post	T	G	GxT	T	G	GxT	Pre	Post	T	G	GxT	T	G	GxT
IDLFFC9 [μmol/l]	pwMS	0.291 ± 0.614	0.199 ± 0.531	0.216	0.416	0.625	0.04	0.02	0.01	-0.066 ± 0.191	-0.007 ± 0.249 [#]	0.475	0.489	0.441	0.01	0.01	0.02
	HC	0.387 ± 0.515 [#]	0.177 ± 0.695							-0.010 ± 0.178 [#]	-0.012 ± 0.174						
rDLFFC9 [μmol/l]	pwMS	0.071 ± 0.652 [#]	0.251 ± 0.261	0.600	0.043	0.261	0.01	0.10	0.03	-0.006 ± 0.169 [#]	-0.063 ± 0.198	0.523	0.313	0.292	0.01	0.03	0.03
	HC	0.451 ± 0.499	0.365 ± 0.627 [#]							-0.089 ± 0.203	-0.075 ± 0.224 [#]						
IDLFFC46 [μmol/l]	pwMS	0.191 ± 0.487 [#]	0.134 ± 0.669	0.683	0.781	0.914	0.00	0.00	0.00	-0.131 ± 0.356 [#]	-0.166 ± 0.364	0.548	0.184	0.983	0.01	0.04	0.00
	HC	0.105 ± 0.813	0.007 ± 1.010							-0.019 ± 0.327	-0.065 ± 0.313						
rDLFFC46 [μmol/l]	pwMS	-0.025 ± 0.678	-0.022 ± 0.703	0.218	0.236	0.212	0.04	0.04	0.04	-0.071 ± 0.210	-0.175 ± 0.337	0.144	0.601	0.469	0.05	0.01	0.01
	HC	0.415 ± 0.811	0.020 ± 0.880							-0.126 ± 0.255	-0.162 ± 0.208						
mDLFFC9 [μmol/l]	pwMS	0.241 ± 0.529 [#]	0.177 ± 0.611 [#]	0.923	0.988	0.500	0.00	0.01	0.01	0.024 ± 0.154	0.047 ± 0.142	0.879	0.105	0.675	0.00	0.06	0.00
	HC	0.107 ± 0.587	0.192 ± 0.455							-0.031 ± 0.195 [#]	-0.042 ± 0.244						
lFFC10 [μmol/l]	pwMS	0.327 ± 0.533 [#]	0.041 ± 0.841 [#]	0.443	0.239	0.343	0.02	0.03	0.02	-0.043 ± 0.198 [#]	-0.082 ± 0.305 [#]	0.692	0.584	0.238	0.00	0.01	0.04
	HC	0.119 ± 0.845	0.150 ± 0.486							-0.035 ± 0.283	0.042 ± 0.245						
rFFC10 [μmol/l]	pwMS	-0.170 ± 0.826	-0.070 ± 0.742 [#]	0.777	0.011	0.697	0.00	0.15	0.00	0.148 ± 0.387 [#]	0.001 ± 0.322	0.541	0.263	0.124	0.01	0.03	0.06
	HC	0.342 ± 0.561	0.326 ± 0.763 [#]							-0.009 ± 0.248	0.066 ± 0.289						
mFFC10 [μmol/l]	pwMS	-0.141 ± 0.444	0.024 ± 0.689	0.486	0.058	0.598	0.01	0.09	0.01	-0.046 ± 0.639 [#]	0.067 ± 0.508 [#]	0.132	0.750	0.984	0.06	0.00	0.00
	HC	0.201 ± 0.641	0.224 ± 0.759							-0.024 ± 0.279	0.087 ± 0.233						
lBroca45 [μmol/l]	pwMS	0.234 ± 0.651 [#]	0.019 ± 0.516	0.102	0.485	0.933	0.07	0.01	0.00	-0.161 ± 0.304	-0.185 ± 0.174	0.256	0.056	0.507	0.03	0.09	0.01
	HC	0.367 ± 0.609	0.130 ± 0.886 [#]							-0.017 ± 0.229	-0.108 ± 0.267 [#]						
rBroca45 [μmol/l]	pwMS	0.059 ± 0.587	0.103 ± 0.434	0.455	0.189	0.306	0.01	0.04	0.03	-0.115 ± 0.291	-0.159 ± 0.316	0.549	0.275	0.785	0.01	0.03	0.00
	HC	0.377 ± 0.692	0.095 ± 0.748							-0.049 ± 0.303	-0.066 ± 0.233 [#]						

l/r/mDLFFC9, left/right/medial dorsolateral prefrontal cortex; Brodmann area 9; l/r/mDLFFC46, left/right dorsolateral prefrontal cortex; Brodmann area 46; l/r/mFFC10, left/right/medial frontopolar cortex; Brodmann area 10; l/rBroca45, left/right broca area; Brodmann area 45; T, time effect; G, group effect; GxT, group x time effect; pwMS, people with Multiple Sclerosis; HC, healthy controls; bold, p-value ≤ 0.05; [#], non-normally distributed.



stride time_{CV}, the groups differed also in the first minute ($p = 0.027$; $g = 0.7$).

Perceived Fatigability

No group \times time interaction effect was observed. A significant time ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.56$) and group effect ($p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.36$) was demonstrated for the RPE (pwMS pre: 12.7 ± 2.6 /post: 14.2 ± 2.5 ; HC pre: 9.5 ± 2.3 /post: 10.6 ± 2.1).

The within group *post-hoc* tests revealed that the RPE was significantly increased after the fast 6MWT in both groups (pwMS: $p < 0.001$; $d = 1.4$; HC: $p < 0.001$; $d = 0.8$) (Supplementary Table 1).

DISCUSSION

This study investigated the effect of a fast 6MWT performed on a treadmill on motor and cognitive performance fatigability, perceived fatigability as well as PFC hemodynamics recorded during dual-task walking in pwMS and HC.

The main findings were that during the motor-cognitive dual-task (i) a distinct change in the spatio-temporal gait parameters toward a decreased MTC and stride length_{CV} and an increased stride time was observed in pwMS following the fast 6MWT. The HC displayed a change toward shorter and faster steps with less variability as well as a smaller MTC. Furthermore, (ii) cognitive performance during dual-task walking only declined in pwMS (increased error rate) and (iii) the PFC hemodynamics did not change in both groups. In addition, (iv) heart rate increased and HRV decreased only in HC after the fast 6MWT.

During the fast 6MWT, (v) stride length_{CV} and stride time_{CV} were lowest in the second minute and highest in the fifth minute in pwMS. In HC, both parameters were significantly higher in the first minute compared to the second. Lastly, (vi) both groups reported a slight but significant increase in perceived fatigue indicated by a higher RPE after the fast 6MWT.

There are only very few comparable studies investigating the impact of different fatiguing motor tasks on spatio-temporal gait parameters and the comparison should be made with caution as the fatigue protocols, the testing protocols (overground vs. treadmill walking), the task conditions (single vs. dual-task condition) and the calculation of the gait parameters (leg sides separated or averaged) were different. For instance, similar to our results, Granacher et al. reported a decreased stride length variability during dual-task overground walking in older adults after maximal isokinetic knee extensions (performed until they reached 50% of their maximal torque value) (49). Moreover, Nagano et al. investigated the influence of a fast 6MWT on spatio-temporal gait parameters [including the minimum foot clearance (MFC)] during 5 min treadmill single-task walking in young and older healthy adults (50). They found that the older adults exhibited a decreased MFC in the dominant leg, an increased MFC in the non-dominant leg and a decreased MFC variability in both legs after the fast 6MWT. In the present study, the MTC (averaged across both the legs) decreased slightly in both groups and the MTC_{CV} remained more or less stable.

In summary, our data imply that both pwMS and HC did not exhibit a clear indication of motor performance fatigability in this study. On the contrary, the observed changes in gait parameters might represent habituation to treadmill walking (51). In this regard, Meyer et al. investigated the change of kinematic gait parameters over 10 min single-task walking on a treadmill. They have found that toe height and step length variability decreased while stride time increased within the first 5 min. Thereafter these gait parameters remained stable (51). The same changes in these spatio-temporal gait parameters were observed in this study during dual-task walking. Thus, the fast 6MWT might have induced habituation to treadmill walking rather than motor performance fatigability. Nevertheless, these results have to be compared also with caution, because we have not observed this habituation effect during the fast 6MWT in both groups,

TABLE 3 | Spatio-temporal gait parameters of every minute of the 6-min walk test (mean ± standard deviation) and rmANOVA outcomes (*p*-values and effect size partial η^2).

Gait parameter	Group	Performance 6-min walk test						<i>p</i> -values			Partial η^2		
		1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	6 min	T	G	GxT	T	G	GxT
MTC [cm]	pwMS	2.23 ± 0.56	2.23 ± 0.54	2.23 ± 0.59	2.24 ± 0.60	2.28 ± 0.60	2.28 ± 0.62	0.538	0.079	0.222	0.02	0.08	0.04
	HC	2.65 ± 0.61	2.66 ± 0.63	2.59 ± 0.62	2.51 ± 0.59	2.49 ± 0.58	2.47 ± 0.59						
MTC _{CV} [%]	pwMS	30.90 ± 13.85 [#]	30.83 ± 12.17	31.53 ± 16.02 [#]	33.44 ± 14.94	30.45 ± 13.52 [#]	31.83 ± 12.84 [#]	0.496	0.000	0.500	0.02	0.41	0.02
	HC	17.90 ± 4.70	16.55 ± 4.79	16.61 ± 4.89	16.78 ± 5.56 [#]	17.55 ± 5.35	20.96 ± 15.47 [#]						
Stride length [m]	pwMS	1.06 ± 0.20	1.07 ± 0.20	1.07 ± 0.20	1.07 ± 0.20	1.08 ± 0.21	1.07 ± 0.23	0.511	0.000	0.808	0.01	0.66	0.00
	HC	1.45 ± 0.10	1.48 ± 0.11	1.48 ± 0.11	1.48 ± 0.11	1.48 ± 0.11	1.48 ± 0.11						
Stride length _{CV} [%]	pwMS	3.64 ± 2.26 [#]	3.39 ± 2.16 [#]	3.73 ± 2.44 [#]	3.98 ± 3.04 [#]	4.23 ± 2.75 [#]	3.78 ± 1.63	0.000	0.001	0.000	0.20	0.26	0.24
	HC	4.56 ± 1.25	1.58 ± 0.43 [#]	1.66 ± 0.40	1.67 ± 0.47	1.67 ± 0.46	1.93 ± 0.95 [#]						
Stance time [s]	pwMS	0.62 ± 0.08	0.63 ± 0.08	0.63 ± 0.07 [#]	0.63 ± 0.07	0.63 ± 0.08	0.63 ± 0.06	0.693	0.000	0.629	0.01	0.51	0.01
	HC	0.53 ± 0.03	0.52 ± 0.04	0.52 ± 0.04	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.04						
Stance time _{CV} [%]	pwMS	8.75 ± 9.50 [#]	9.11 ± 10.45 [#]	9.51 ± 10.70 [#]	9.55 ± 11.44 [#]	9.12 ± 10.27 [#]	9.18 ± 10.55 [#]	0.309	0.003	0.174	0.03	0.22	0.05
	HC	6.17 ± 2.37	1.94 ± 0.60 [#]	1.92 ± 0.59 [#]	1.90 ± 0.52 [#]	1.93 ± 0.61 [#]	2.84 ± 3.47 [#]						
Swing time [s]	pwMS	0.54 ± 0.18 [#]	0.54 ± 0.18 [#]	0.54 ± 0.17 [#]	0.54 ± 0.17 [#]	0.54 ± 0.17 [#]	0.50 ± 0.11 [#]	0.481	0.015	0.458	0.01	0.15	0.02
	HC	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.02						
Swing time _{CV} [%]	pwMS	9.78 ± 9.38 [#]	9.27 ± 8.44 [#]	10.09 ± 9.66 [#]	10.06 ± 9.85 [#]	10.11 ± 9.83 [#]	11.65 ± 11.89 [#]	0.302	0.001	0.528	0.03	0.28	0.01
	HC	4.61 ± 3.50 [#]	2.29 ± 0.73	2.24 ± 0.77 [#]	2.27 ± 0.76	2.26 ± 0.75	4.13 ± 7.81 [#]						
Stride time [s]	pwMS	1.16 ± 0.14	1.17 ± 0.14	1.17 ± 0.13	1.17 ± 0.13	1.17 ± 0.13	1.13 ± 0.09	0.273	0.000	0.217	0.03	0.53	0.04
	HC	0.98 ± 0.05	0.97 ± 0.05	0.97 ± 0.05	0.98 ± 0.05	0.98 ± 0.05	0.98 ± 0.06 [#]						
Stride time _{CV} [%]	pwMS	2.90 ± 1.91 [#]	2.68 ± 1.48 [#]	3.09 ± 2.10 [#]	3.24 ± 2.51 [#]	3.97 ± 2.95 [#]	3.55 ± 2.04 [#]	0.000	0.001	0.000	0.17	0.24	0.22
	HC	4.37 ± 2.07	1.12 ± 0.33	1.07 ± 0.33	1.10 ± 0.32 [#]	1.11 ± 0.39	1.88 ± 2.85 [#]						

MTC, minimum toe clearance; CV, coefficient of variation; pwMS, people with Multiple Sclerosis; HC, healthy controls; 6MWT, 6-min walk test; T, time effect; G, group effect; GxT, group x time effect; bold, *p*-value ≤ 0.05; #, non-normally distributed.

but only during the dual-task walking afterward for most of these variables.

Regarding our initial hypothesis, we observed an indication for cognitive performance fatigability (increased error rate during the subtraction task), which might be due to the cognitive impairments (especially in the executive functions and attentional capacity) associated with MS (17).

This cognitive performance decline, without a clear sign of motor performance fatigability, might imply that the pwMS seemed to prioritize the motor over the cognitive task. Holtzer et al. described this with the posture first hypothesis during motor-cognitive dual-tasking (52). Nevertheless, Holtzer et al. also observed that the posture first hypothesis goes along with a higher PFC activation, which was not demonstrated in this study. One reason for these contrasting results could be that they performed overground single- and dual-task walking with a self-controlled walking velocity. In the present study, gait velocity of the participants was externally paced due to the treadmill. Several authors have shown that the PFC is primarily involved in the control of gait velocity and gait initiation (acceleration) (53–55). Thumm et al. compared the PFC activation during single-task overground and treadmill walking. They have demonstrated that the PFC activation was significantly lower during treadmill compared to overground walking in the Parkinson's disease (56). These findings differ from those of Herold et al., who compared, among other areas, the PFC activation during single-task overground and treadmill walking in healthy young adults (57). They demonstrated that the HbO concentrations in the

left and right PFC were significantly higher during treadmill compared to overground walking. However, the age structure and health status differed between these as well as our study and are therefore only comparable to a limited extent.

Although the 6MWT was applied several times to investigate motor performance fatigability in pwMS (10), our data indicate that the duration and/or the intensity (comfort speed plus 15%) of the fast 6MWT was not sufficient to induce motor performance fatigability as well as changes in PFC activation at least in our sample of mildly to moderately affected pwMS. The heart rate and HRV data support this notion, which did not change in pwMS, but in HC. Especially the pwMS were rather cautious during the familiarization session when selecting the comfort walking velocity. Therefore, future studies should apply longer and/or more intense walking protocols to investigate motor performance and perceived fatigability in pwMS.

Another reason why motor performance fatigability was not clearly observed after the fast 6MWT might be related to the fNIRS block design. For the fNIRS baseline measurements, the subjects had to rest in a standing position for 60 s after the fast 6MWT and before the first dual-task walking interval was performed. Since the recovery of neural and muscular determinants of performance fatigability is fast after intense exercise, this break could have masked the real extent of the exercise-induced impairments (58, 59).

Finally, one limitation is that no single-task condition was performed to calculate dual-task costs. However, this was intentionally skipped because the exercise-induced impairments

can disappear quickly (58, 59) and a single-task condition would have additionally increased the time delay between the fast 6MWT and the fatigue assessments. Moreover, the fNIRS cap can only be worn for a limited time due to the increasing pressure pain induced by the optodes at the forehead. Therefore, the measurements were kept as short as possible.

Another limitation is that some of the patients received disease modifying and symptomatic treatments, which may have had an impact on walking ability and with it on motor performance fatigability.

CONCLUSION

In summary, cognitive performance fatigability during dual-task walking was demonstrated after the fast 6MWT on the treadmill in pwMS. However, no clear indication of motor performance fatigability was observed. Furthermore, heart rate and HRV remained stable in pwMS and both groups reported only a slight increase in ratings of perceived fatigue. Moreover, no change in the PFC activation was detected in both groups.

Future studies on this topic should increase the intensity and/or duration of the walking fatigue intervention to investigate its impact on performance and perceived fatigability measures in pwMS. Thereby, the level of disability should be considered. Additionally, further parameters such as muscular oxygenation (muscle NIRS) and/or myoelectrical activity (electromyography) should be recorded to detect if exercise intensity and/or duration was sufficient to induce alterations in neuromuscular function as done in studies investigation performance fatigability during single-joint exercise (60). Furthermore, the interactions of cognitive performance fatigability, motor performance fatigability, perceived fatigability as well as their neural

correlates should not only be examined on treadmill, but also during overground walking that is closer to everyday walking. Altogether, this might help to detect fatigability in pwMS with the aim to improve therapeutic interventions.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors on request.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Medical Faculty of the Otto von Guericke University Magdeburg/Leipziger Str. 44 / 39120 Magdeburg. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

K-CB, LS, and CD: conceptualization and methodology. K-CB: formal analysis and investigation. K-CB, MB, LS, and CD: interpretation of data. K-CB and MB: writing—original draft preparation. K-CB, MB, LS, CD, and MJ: writing—review and editing. LS, CD, and MJ: resources and supervision. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.822952/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*. (2010) 33:1061–7. doi: 10.1093/sleep/33.8.1061
- Guidelines, Multiple Sclerosis Clinical Practice. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America (1998).
- Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc*. (2016) 48:2228–38. doi: 10.1249/MSS.0000000000000929
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. (2013) 80:409–16. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be
- Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol*. (2008) 586:11–23. doi: 10.1113/jphysiol.2007.139477
- Tommasin S, de Luca F, Ferrante I, Gurreri F, Castelli L, Ruggieri S, et al. Cognitive fatigability is a quantifiable distinct phenomenon in multiple sclerosis. *J Neuropsychol*. (2020) 14:370–83. doi: 10.1111/jnp.12197
- Behrens M, Broscheid K-C, Schega L. Taxonomie und determinanten motorischer performance fatigability bei multipler sklerose. *NR*. (2021) 27:3–12. doi: 10.14624/NR2101001
- Behrens M, Mau-Moeller A, Lischke A, Katlun F, Gube M, Zschorlich V, et al. Mental fatigue increases gait variability during dual-task walking in old adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2018) 73:792–7. doi: 10.1093/gerona/glx210
- Venhorst A, Micklewright D, Noakes TD. Perceived fatigability: utility of a three-dimensional dynamical systems framework to better understand the psychophysiological regulation of goal-directed exercise behaviour. *Sports Med*. (2018) 48:2479–95. doi: 10.1007/s40279-018-0986-1
- Severijns D, Zijdwind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The assessment of motor fatigability in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurorehabilit Neural Repair*. (2017) 31:413–31. doi: 10.1177/1545968317690831
- Leone C, Severijns D, Doležalová V, Baert I, Dalgas U, Romberg A, et al. Prevalence of walking-related motor fatigue in persons with multiple sclerosis: decline in walking distance induced by the 6-minute walk test. *Neurorehabilit Neural Repair*. (2016) 30:373–83. doi: 10.1177/1545968315597070
- Phan-Ba R, Calay P, Grodent P, Delrue G, Lommers E, Delvaux V, et al. Motor fatigue measurement by distance-induced slow down of walking speed in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. (2012) 7:e34744. doi: 10.1371/journal.pone.0034744
- Broscheid K-C, Behrens M, Bilgin-Egner P, Peters A, Dettmers C, Jöbges M, et al. Instrumented assessment of motor performance fatigability during the 6-min walk test in mildly affected people with Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. (2021) 12:723177. doi: 10.3389/fneur.2021.723177
- Burschka JM, Keune PM, Menge U, Oy UH, Oschmann P, Hoos O. An exploration of impaired walking dynamics and fatigue in Multiple Sclerosis. *BMC Neurol*. (2012) 12:161. doi: 10.1186/1471-2377-12-161
- Muir-Hunter SW, Wittwer JE. Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review. *Physiotherapy*. (2016) 102:29–40. doi: 10.1016/j.physio.2015.04.011

16. Leone C, Patti F, Feys P. Measuring the cost of cognitive-motor dual tasking during walking in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2015) 21:123–31. doi: 10.1177/1352458514547408
17. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci.* (2007) 14:919–27. doi: 10.1016/j.jocn.2007.02.006
18. Yogeve G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord.* (2008) 23:329–472. doi: 10.1002/mds.21720
19. Hernandez ME, Holtzer R, Chaparro G, Jean K, Balto JM, Sandroff BM, et al. Brain activation changes during locomotion in middle-aged to older adults with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* (2016) 370:277–83. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.002
20. Covey TJ, Zivadinov R, Shucard JL, Shucard DW. Information processing speed, neural efficiency, and working memory performance in multiple sclerosis: differential relationships with structural magnetic resonance imaging. *J Clin Exp Neuropsychol.* (2011) 33:1129–45. doi: 10.1080/13803395.2011.614597
21. Vuillerme N, Forestier N, Nougier V. Attentional demands and postural sway: the effect of the calf muscles fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* (2002) 34:1907–12. doi: 10.1097/00005768-200212000-00008
22. Chaparro G, Balto JM, Sandroff BM, Holtzer R, Izzetoglu M, Motl RW, et al. Frontal brain activation changes due to dual-tasking under partial body weight support conditions in older adults with multiple sclerosis. *J Neuroeng Rehabil.* (2017) 14:65. doi: 10.1186/s12984-017-0280-8
23. Saleh S, Sandroff BM, Vitiello T, Owoeye O, Hoxha A, Hake P, et al. The role of premotor areas in dual tasking in healthy controls and persons with multiple sclerosis: an fNIRS imaging study. *Front Behav Neurosci.* (2018) 12:296. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00296
24. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* (2011) 69:292–302. doi: 10.1002/ana.22366
25. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* (1983) 33:1444–52. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
26. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology.* (2003) 60:31–6. doi: 10.1212/WNL.60.1.31
27. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler.* (2009) 15:1509–17. doi: 10.1177/1352458509348519
28. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. *BDI-II: Beck-Depressions-Inventar; Revision.* Frankfurt am Main: Harcourt Test Services (2006).
29. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* (2002) 166:111–7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
30. Menant JC, Maidan I, Alcock L, Al-Yahya E, Cerasa A, Clark DJ, et al. A consensus guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. *Gait Posture.* (2020) 82:254–65. doi: 10.1016/j.gaitpost.2020.09.012
31. Mofateh R, Salehi R, Negahban H, Mehravar M, Tajali S. Effects of cognitive versus motor dual-task on spatiotemporal gait parameters in healthy controls and multiple sclerosis patients with and without fall history. *Mult Scler Relat Disord.* (2017) 18:8–14. doi: 10.1016/j.msard.2017.09.002
32. Hamacher D, Hamacher D, Taylor WR, Singh NB, Schega L. Towards clinical application: repetitive sensor position re-calibration for improved reliability of gait parameters. *Gait Posture.* (2014) 39:1146–8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.01.020
33. Zimeo Morais GA, Balardin JB, Sato JR. fNIRS Optodes' Location Decider (fOLD): a toolbox for probe arrangement guided by brain regions-of-interest. *Sci Rep.* (2018) 8:3341. doi: 10.1038/s41598-018-21716-z
34. Broscheid K-C, Hamacher D, Lamprecht J, Sailer M, Schega L. Inter-Session reliability of functional near-infrared spectroscopy at the prefrontal cortex while walking in multiple sclerosis. *Brain Sci.* (2020) 10:643. doi: 10.3390/brainsci10090643
35. Salem Y, Scott AH, Karpatkin H, Concert G, Haller L, Kaminsky E, et al. Community-based group aquatic programme for individuals with multiple sclerosis: a pilot study. *Disabil Rehabil.* (2011) 33:720–8. doi: 10.3109/09638288.2010.507855
36. Huppert TJ, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain. *Appl Opt.* (2009) 48:D280–98. doi: 10.1364/AO.48.00D280
37. Jahani S, Setarehdan SK, Boas DA, Yücel MA. Motion artifact detection and correction in functional near-infrared spectroscopy: a new hybrid method based on spline interpolation method and Savitzky-Golay filtering. *Neurophotonics.* (2018) 5:15003. doi: 10.1117/1.NPh.5.1.015003
38. Pinti P, Scholkmann F, Hamilton A, Burgess P, Tachtsidis I. Current status and issues regarding pre-processing of fNIRS neuroimaging data: an investigation of diverse signal filtering methods within a general linear model framework. *Front Hum Neurosci.* (2018) 12:505. doi: 10.3389/fnhum.2018.00505
39. Scholkmann F, Wolf M. General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age. *J Biomed Opt.* (2013) 18:105004. doi: 10.1117/1.JBO.18.10.105004
40. Ye JC, Tak S, Jang KE, Jung J, Jang J. NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *Neuroimage.* (2009) 44:428–47. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.036
41. Lu CF, Liu YC, Yang YR, Wu YT, Wang RY. Maintaining gait performance by cortical activation during dual-task interference: A functional near-infrared spectroscopy study. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0129390. doi: 10.1371/journal.pone.0129390
42. Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, Müller NG. Applications of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) neuroimaging in exercise-cognition science: a systematic, methodology-focused review. *J Clin Med.* (2018) 7:466. doi: 10.3390/jcm7120466
43. Nóbrega-Sousa P, Gobbi LTB, Orcioli-Silva D, Conceição NRd, Beretta VS, Vitorio R. Prefrontal cortex activity during walking: effects of aging and associations with gait and executive function. *Neurorehabilit Neural Repair.* (2020) 34:915–24. doi: 10.1177/1545968320953824
44. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Non-normal data: is ANOVA still a valid option? *Psicothema.* (2017) 29:552–7. doi: 10.7334/psicothema2016.383
45. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum (1988).
46. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol.* (2013) 4:863. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00863
47. Bhardwaj SS, Camacho F, Derrrow A, Fleischer AB, Feldman SR. Statistical significance and clinical relevance: the importance of power in clinical trials in dermatology. *Arch Dermatol.* (2004) 140:1520–3. doi: 10.1001/archderm.140.12.1520
48. van Geel F, Veldkamp R, Severijns D, Dalgas U, Feys P. Day-to-day reliability, agreement and discriminative validity of measuring walking-related performance fatigability in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2019) 26:1785–9. doi: 10.1177/1352458519872465
49. Granacher U, Wolf I, Wehrle A, Bridenbaugh S, Kressig RW. Effects of muscle fatigue on gait characteristics under single and dual-task conditions in young and older adults. *J Neuroeng Rehabil.* (2010) 7:56. doi: 10.1186/1743-0003-7-56
50. Nagano H, James L, Sparrow WA, Begg RK. Effects of walking-induced fatigue on gait function and tripping risks in older adults. *J Neuroeng Rehabil.* (2014) 11:155. doi: 10.1186/1743-0003-11-155
51. Meyer C, Killeen T, Easthope CS, Curt A, Bolliger M, Linnebank M, et al. Familiarization with treadmill walking: how much is enough? *Sci Rep.* (2019) 9:5232. doi: 10.1038/s41598-019-41721-0
52. Holtzer R, Verghese J, Allali G, Izzetoglu M, Wang C, Mahoney JR. Neurological gait abnormalities moderate the functional brain signature of the posture first hypothesis. *Brain Topogr.* (2016) 29:334–43. doi: 10.1007/s10548-015-0465-z
53. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. *Exp Brain Res.* (2009) 193:445–54. doi: 10.1007/s00221-008-1643-y
54. Mihara M, Yagura H, Hatakenaka M, Hattori N, Miyai I. [Clinical application of functional near-infrared spectroscopy in rehabilitation medicine]. *Brain Nerve.* (2010) 62:125–32. doi: 10.11477/mf.1416100628

55. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Oda I, Konishi I, Kochiyama T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage*. (2004) 23:1020–6. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.002
56. Thumm PC, Maidan I, Brozgol M, Shustak S, Gazit E, Shema Shiratzki S, et al. Treadmill walking reduces pre-frontal activation in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture*. (2018) 62:384–7. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.03.041
57. Herold F, Aye N, Hamacher D, Schega L. Towards the neuromotor control processes of steady-state and speed-matched treadmill and overground walking. *Brain Topogr*. (2019) 32:472–6. doi: 10.1007/s10548-019-00699-8
58. Froyd C, Millet GY, Noakes TD. The development of peripheral fatigue and short-term recovery during self-paced high-intensity exercise. *J Physiol*. (2013) 591:1339–46. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245316
59. Husmann F, Mittlmeier T, Bruhn S, Zschorlich V, Behrens M. Impact of blood flow restriction exercise on muscle fatigue development and recovery. *Med Sci Sports Exerc*. (2018) 50:436–46. doi: 10.1249/MSS.0000000000001475
60. Behrens M, Zschorlich V, Mittlmeier T, Bruhn S, Husmann F. Ischemic preconditioning did not affect central and peripheral factors of performance fatigability after submaximal isometric exercise. *Front Physiol*. (2020) 11:371. doi: 10.3389/fphys.2020.00371

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

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Broscheid, Behrens, Dettmers, Jöbges and Schega. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.