

Aus dem Exzellenzcluster NeuroCure
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Visuo-perzeptive Bewegungsanalyse von Patienten mit
Multipler Sklerose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anuschka Jutta Renata Grobelny
aus Braunschweig

Datum der Promotion: 18.09.2020

Keep exploring. Keep dreaming.
Keep asking why. Don't settle for
what you already know. Never
stop believing in the power of your
ideas, your imagination, your hard
work to change the world.

- Barack Obama

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	5
2. Abstracts.....	6
Abstract auf Deutsch.....	6
Abstract auf Englisch	8
3. Manteltext	9
Darstellung des Forschungsstandes.....	9
Multiple Sklerose	9
Gangstörungen bei MS und deren Bedeutung.....	9
Quantifizierung von Gangstörungen bei MS	10
Einordnung der eigenen Arbeit.....	12
Vertiefte Schilderung der Methodik.....	12
Ein- und Ausschlusskriterien	12
Kohortenbeschreibung inklusive deskriptiver Statistik	13
Studiendesign.....	14
Qualitätsanalyse.....	15
Statistische Analysen	15
Wesentliche neue Ergebnisse	17
Reliabilität.....	17
Demographische Störfaktoren.....	17
Gruppenunterschiede und klinische Relevanz der SMSW Parameter.....	18
Gegenüberstellung von SMSW und T25FW	19
Sich daraus ergebende weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen und klinische Anwendungen	20
Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	20
Klinische Anwendungen	21
Quellenverzeichnis.....	23
4. Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung	29
Eidesstattliche Versicherung.....	29
Eidesstattliche Anteilserklärung	30
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	30
Beitrag im Einzelnen	31

5. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)	34
6. Druckexemplar der erfolgten Publikation.....	35
7. Lebenslauf	49
8. Komplette Publikationsliste.....	52
9. Danksagung	53

1. Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

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

2. Abstracts

Abstract auf Deutsch

Hintergrund: Gangstörungen bei Personen mit Multipler Sklerose (PmMS) sind häufig, die detaillierte Beurteilung dieser in Forschung und ambulanter Versorgung jedoch ist anspruchsvoll. Vorherige Studien zeigten Validität und Umsetzbarkeit visuo-perzeptiver Ganganalysen bei PmMS. Unter anderem wurde der Short Maximum Speed Walk (SMSW) eingeführt, mit dem das Gangbild auf einer sehr kurzen Messstrecke beurteilt werden kann.

Ziel: Die Äquivalenz des SMSW im Vergleich zum Untersucher-abhängigen Timed 25-Foot Walk (T25FW) in einer großen Kohorte von PmMS zu prüfen. Es sollte zudem die Assoziation der aus dem SMSW abgeleiteten Gangparameter mit dem Grad der Behinderung sowie mit der subjektiven Beeinträchtigung des Gangbildes untersucht werden, um den SMSW als schnelle und objektive Messmethode mit klinischer Relevanz und als dem T25FW womöglich überlegen zu validieren.

Methoden: 95 PmMS und 60 gesunde Kontrollen (GK) führten pro Person jeweils drei Messungen des SMSW mittels visuo-perzeptiver Bewegungsanalyse mit der Microsoft® Kinect™ durch, um die Test-Retest-Reliabilität zu ermitteln. Beide Gruppen absolvierten ebenfalls den T25FW. Der Behinderungsgrad der PmMS wurde anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS) und die selbst wahrgenommene Gangbeeinträchtigung mit der 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) beurteilt.

Ergebnisse: PmMS zeigten während des SMSW eine geringere mittlere Geschwindigkeit ($p < 0,001$) und größere mediolaterale Deviation ($p = 0,002$) als GK. Die mittlere Geschwindigkeit war der SMSW Parameter mit der höchsten Reliabilität in beiden Gruppen (Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) bei PmMS = 0,985 und bei GK = 0,977). Die mittlere Geschwindigkeit sank mit dem Alter bei PmMS und GK (r bei PmMS = -0,648 und bei GK = -0,452, jeweils $p < 0,001$). Die Korrelation zwischen der mittleren Geschwindigkeit im SMSW und der im T25FW war in beiden Gruppen hoch (r bei PmMS = 0,783 und bei GK = 0,747, jeweils $p < 0,001$) und die mittlere Differenz (0,0013 m/s) zwischen den Methoden lag unter der kleinsten erkennbaren Änderung. Die mittlere Geschwindigkeit korrelierte gut mit der klinischen Behinderung basierend auf dem EDSS ($r = -0,586$, $p < 0,001$) und mit der selbst wahrgenommenen Gangbeeinträchtigung basierend auf der MSWS-12 ($r = -0,546$, $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Gangparameter der visuo-perzeptiven Bewegungsanalyse während des SMSW können Gangstörungen bei PmMS zuverlässig auf sehr kurzen Strecken erkennen. Insbesondere die maximale Gehgeschwindigkeit kann in diesem simplen Testaufbau mit hoher Genauigkeit bestimmt werden. Assoziationen mit Behinderung und selbst wahrgenommener Gangbeeinträchtigung untermauern die klinische Relevanz. Weitere Forschung ist notwendig, jedoch ist der SMSW aufgrund der Objektivität in einem simplen Testaufbau dem T25FW potentiell überlegen.

Abstract auf Englisch

Background: Gait is often impaired in people with multiple sclerosis (PwMS), but detailed assessment of gait impairment in research and care remains challenging. In previous studies the validity and feasibility of visual perceptive computing (VPC) for objective gait assessments in PwMS was shown. Among these, the Short Maximum Speed Walk (SMSW) was introduced, which assesses gait on very short recording distances.

Objective: To investigate the equivalence of SMSW to rater-based Timed 25-Foot Walk in a large cohort of PwMS. Additionally, the association of SMSW-derived gait parameters with clinical disability as well as subjective gait impairment should be investigated, in order to validate the SMSW as a quick and objective measure of clinical relevance possibly superior to T25FW.

Methods: 95 PwMS and 60 healthy controls (HC) each absolved three measurements of the SMSW using a VPC system with the Microsoft® Kinect™ in order to establish test-retest-reliability. Both groups also performed the T25FW. In PwMS, disability was rated according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and self-perceived walking impairment according to the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12).

Results: PwMS showed reduced average speed ($p < 0.001$) and higher mediolateral deviation ($p = 0.002$) during SMSW than HC. Average speed was the most reliable SMSW parameter in both groups (intra-class correlation coefficient (ICC) in PwMS = 0.985, and in HC = 0.977). Average speed declined with age in PwMS and HC (r in PwMS = -0.648, and in HC = -0.452, both $p < 0.001$). Correlation of SMSW average speed and T25FW speed was high in both groups (r in PwMS = 0.783, and in HC = 0.747, both $p < 0.001$) and the mean difference (0.0013 m/s) between both methods was below the smallest detectable change. Average speed correlated well with both clinical disability based on EDSS ($r = -0.586$, $p < 0.001$) and self-perceived walking impairment based on MSWS-12 ($r = -0.546$, $p < 0.001$).

Conclusion: VPC-assessed walking parameters during SMSW can reliably detect gait disturbance in PwMS over very short distance. Specifically, maximum gait speed can be obtained with high accuracy in this simple test set-up. Associations with disability and self-perceived walking impairment support clinical relevance. Future research is needed but given its objectivity in a simple test set-up, SMSW is possibly superior to T25FW.

3. Manteltext

Darstellung des Forschungsstandes

Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems mit axonalem und neuronalem Untergang, welche sich meistens im jungen Erwachsenenalter erstmanifestiert.[1–3] Die Mehrheit der MS Patienten präsentiert initial einen schubförmig remittierenden Verlauf der Erkrankung (RRMS), jedoch verläuft die Erkrankung im Verlauf in 65 % sekundär chronisch progredient (SPMS).[1] 15-20% der Patienten zeichnen sich durch eine primäre Progression aus (PPMS).[1,2] Das Ziel der verschiedenen zugelassenen Basistherapien ist eine Immunmodulation und somit Verhinderung klinischer und radiologischer Krankheitsaktivität: neue T2 und/oder floride T1 Läsionen respektive Hirnatrophie in der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie akute Schübe und klinische Krankheitsprogression.[4,5] Um den Verlauf der Erkrankung sowie die Effizienz der individuell gewählten Basistherapie zu beurteilen, ist es wichtig auch die Krankheitsprogression mit sensitiven Methoden objektivieren zu können.

Gangstörungen bei MS und deren Bedeutung

Die Mehrheit der MS Patienten leidet an Gangstörungen und die Notwendigkeit von Hilfsmitteln ist im Verlauf der Erkrankung keine Seltenheit.[6] Gangstörungen bei MS bedeuten unter anderem verkürzte Schrittlängen und Kadenzen,[7] langsamere Gehgeschwindigkeiten[6,7] und reduzierte Gangstrecken[8] im Vergleich zur gesunden Bevölkerung. Insbesondere Einschränkungen des sensiblen und cerebellären Systems und daraus resultierende sensorische oder cerebelläre Ataxien sowie Paresen und Spastik der unteren Extremitäten bei Störungen der Pyramidenbahn tragen dazu bei.[9,10] Es ist bekannt, dass auch MS Patienten mit normalen Gehgeschwindigkeiten vermehrte mediolaterale Oberkörperbewegungen zeigen.[11] Reduzierte Gehgeschwindigkeit kann also möglicherweise teils auf eingeschränkte dynamische Balance zurückgeführt werden.[12]

Daher sind die Gangstörungen eng mit einem Sturzrisiko assoziiert[13] sowie einer erhöhten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und einer reduzierten Lebensqualität der Patienten.[14] Es ist folglich nachvollziehbar, dass sich MS Patienten neben ihrer Sehkraft sowie Gedächtnisfunktion am meisten um ihre Gehfähigkeit

sorgen.[15] Aufgrund der Häufigkeit von Gangstörungen sowie deren Bedeutung sowohl für den individuellen Patienten als auch für die Gesellschaft ist es wichtig, diese in Forschung und klinischem Alltag zu quantifizieren.

Quantifizierung von Gangstörungen bei MS

Gangstörungen bei MS können auf unterschiedliche Weise quantifiziert werden. Infrage kommen verschiedene generische oder krankheitsspezifische Patienten-basierte Skalen, die die subjektive Beeinträchtigung der Gehfähigkeit widerspiegeln. Zudem lassen sich Gangstörungen standardisiert klinisch graduieren sowie mittels einfacher bis komplexer instrumenteller Funktionstests bestimmen. Hierbei sind den generischen Test MS spezifische oder in der MS Population validierte Tests zu bevorzugen.[16] Im Folgenden soll lediglich eine Auswahl vorgestellt werden, um die in dieser Arbeit genutzte Methode in einen Kontext zu setzen.

Die einzige mir bekannte MS-spezifische Patienten-basierte Skala ist die Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12). Diese besteht aus 12 Fragen bezüglich Einschränkungen der Gehfähigkeit, welche je auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis fünf (extrem) beantwortet werden können. Die sich daraus bildende Summe wird anschließend anhand der Formel $(\frac{\text{Summe}-12}{48}) \times 100$ auf eine Skala von 0 bis 100 transferiert, auf welcher 0 für uneingeschränkte Gehfähigkeit und 100 für einen hohen Einfluss der Krankheit auf diese steht.[17] In einer Studie von Goldman et al., in welcher klinisch bedeutsame Bezugswerte der MSWS-12 ermittelt wurden, waren Punktzahlen von 25-49 mit Gehbehinderung und Problemen bei der Bewältigung des Haushaltes assoziiert.[18] Bei niedrigeren Punktzahlen arbeiteten die meisten MS Patienten außerhalb des Wohnortes und Punktzahlen darüber waren mit Erwerbslosigkeit und Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens verbunden.[18]

In der klinischen Untersuchung werden Gangstörungen bei MS Patienten durch Beobachtung des Gangbildes in unterschiedlichen Gangproben evaluiert. Man benötigt hierfür jedoch klinische Expertise, und die Methode ist als eingeschränkt reliabel kritisiert worden.[19] Die Einteilung der MS bedingten Behinderung erfolgt standardisiert mittels der Expanded Disability Status Scale (EDSS). Der EDSS ist eine ordinale Skala von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod durch MS). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen ordinalen Subskalen aus sieben verschiedenen Funktionssystemen (Visus, Hirnstamm, Sensorium, Pyramidenbahn, Cerebellum,

Vegetativum, cerebrale Funktionen) sowie der maximalen frei oder mit Hilfsmitteln absolvierten Gangstrecke respektive Rollstuhlpflicht und Bettlägerigkeit.[20] Ein wesentlicher Augenmerk auf die Mobilität wird vor allem bei höheren Werten im EDSS gelegt. Am EDSS ist zu kritisieren, dass die Skala nicht sensitiv für geringe Veränderungen der Gehfähigkeit ist. So sind MS Patienten bis EDSS 0 bis 3,5 per definitionem voll gehfähig. Zwischen EDSS 4,0 und 5,5 reduziert sich die maximale freie Gehstrecke schrittweise von 500 m auf 100 m. Danach ist eine ein- oder beidseitige Hilfsmittelnutzung zum Gehen notwendig. Ab einem EDSS von 7,0 sind MS Patienten trotz Unterstützung nicht mehr als 5 m gehfähig.[20]

Die einfachsten instrumentellen Tests zur Quantifizierung der Gehfähigkeit benötigen lediglich eine Stoppuhr. Es existieren Tests, die die Gangstrecke während einer bestimmten Zeit dokumentieren, und welche, die die Gehgeschwindigkeit für das Zurücklegen einer prädefinierten Strecke messen. Etabliert hat sich der Timed 25-Foot Walk (T25FW), welcher im Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) beinhaltet ist und in welchem die Zeit gestoppt wird, die ein Proband für das Zurücklegen von 25 ft (entsprechend 7,62 m) benötigt.[21] Im Vergleich zu Untersuchungen der Gangstrecke sind Messungen der Gehgeschwindigkeit auch bei moderat bis schwerer betroffenen MS Patienten praktikabel. Zudem ist die Gehgeschwindigkeit, „das sechste Vitalzeichen“, ein globales Maß der funktionellen Leistungsfähigkeit und Prädiktor der funktionellen Verschlechterung.[22] Ganguntersuchungen mit Stoppuhr haben in vorangegangenen Studien eine gute Reliabilität gezeigt.[23,24] Im Vergleich zum EDSS zeichnete sich der T25FW gar durch höhere Reliabilität[21,25] und Validität aus.[26]

Technisch aufwendiger, gleichwohl mit wenig Training valide und reliabel einsetzbar haben sich Gehmatten mit im Raster angeordneten Sensoren wie das System GAITRite™ (CIR System, Inc, Havertown, PA, USA) etabliert. Kinematische Parameter wie u. a. Geschwindigkeit, Schrittweite und Kadenz werden hier über den von den Sensoren aufgezeichneten Fußkontakt bestimmt.[27]

Der Goldstandard zur Quantifizierung von Bewegungsstörungen sind Drei-Kamera-Systeme wie das Messsystem Vicon® (Vicon Motion Systems Ltd., Oxford, UK), welches mit auf dem Probanden aufgeklebten reflektierenden Markern eine dreidimensionale Quantifizierung spatio-temporaler und darüber hinaus kinematischer Parameter ermöglicht.[28] Martin et al. konnten mit diesem System zeigen, dass auch bei klinisch unbeeinträchtigten MS Patienten Veränderungen von posturaler Kontrolle und Gangbild

vorliegen.[29] Nachteilig sind die erhöhten Anforderungen an Räumlichkeiten und zeitlichen Aufwand für Patienten und Personal, die Komplexität der Datenanalyse und damit verbundene Schulung des Personals, sowie zuletzt die erhöhten Kosten für Technologie und Personal.

Einordnung der eigenen Arbeit

Visuo-perzeptive Bewegungsanalyse mit der Microsoft® Kinectkamera™ (Microsoft, Redmond, WA, USA) wurde in vorangegangenen Arbeiten als umsetzbare und kostengünstige Methode vorgestellt, mit welcher Gangbild[30–32] und posturale Kontrolle[31–33] quantifiziert werden können. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die visuo-perzeptive Bewegungsanalyse mit der Kinect im Vergleich zu Vicon die Variabilität von Gangprüfungen nicht zu erhöhen scheint.[31,32]

In der Literatur wird die maximale Gehgeschwindigkeit zur Messung der Gangkapazität bei MS Patienten präferiert.[34] Darauf basierend wurde in einer Pilotstudie in einer kleinen Gruppe von MS Patienten und gesunden Kontrollen der Short Maximum Speed Walk (SMSW) als Untersuchungsprotokoll mittels visuo-perzeptiver Bewegungsanalyse eingeführt.[30] In der Erweiterung dieser kross-sektionalen Pilotstudie war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, den SMSW als vom Untersucher unabhängige, objektive Messmethode zur Quantifizierung des Gangbildes in einer großen Kohorte von MS Patienten und gesunden Kontrollen zu validieren. Darüber hinaus wurde beabsichtigt, demographische Störfaktoren sowie die klinische Relevanz des SMSW zu untersuchen, um diesen womöglich als konventionellen Stoppuhrtests wie dem T25FW überlegene Messmethode in der Forschung und ambulanten Versorgung zu etablieren.

Vertiefte Schilderung der Methodik

Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Querschnittsstudie wurden zwischen September 2013 und April 2014 MS Patienten und gesunde Kontrollen in der Studienambulanz des Exzellenzclusters NeuroCure der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeschlossen. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/225/12) in Übereinstimmung mit der gegenwärtig zutreffenden Version der Deklaration von Helsinki genehmigt und die Probanden willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein.

Die Einschlusskriterien für die MS Patienten umfassten eine anhand der McDonald Kriterien 2010[35] gesicherte Diagnose einer schubförmig remittierenden oder progredienten MS mit einem EDSS von 0 bis 6,0. Der EDSS sollte $\leq 6,0$ betragen, da MS Patienten ab einem EDSS $> 6,0$ auf beidseitige Hilfsmittel angewiesen sind, um eine Gehstrecke von 20 Metern zu gehen.[20] Zudem sollte das Alter zwischen 18 und 70 Jahren betragen. Entsprechend des Alters, Geschlechts und Body Mass Index (BMI) wurden gesunde Kontrollen eingeschlossen (matching), sofern keine relevanten internistischen und/oder neurologische Erkrankungen vorlagen. Ausschlusskriterien in beiden Gruppen waren das Vorliegen einer Schwangerschaft, Verletzungen oder nicht auf eine MS zurückzuführende anderweitige Einschränkungen der oberen oder unteren Extremitäten sowie die fehlende Einwilligungsfähigkeit von MS Patienten oder gesunden Kontrollen.

Kohortenbeschreibung inklusive deskriptiver Statistik

Insgesamt wurden 95 Patienten und 60 gesunde Kontrollen rekrutiert. Nach erneuter Prüfung der MS Diagnose sowie aufgrund motorischer Einschränkungen abseits von MS wurden fünf Patienten von den Datenanalysen ausgeschlossen. Die Qualitätskontrolle der visuo-perzeptiven Bewegungsanalyse schlug bei weiteren sieben MS Patienten und drei gesunden Kontrollen fehl (siehe *Qualitätsanalyse*). Die Daten dieser wurden folglich von den statistischen Analysen ausgeschlossen. Insgesamt folgte hieraus eine Kohorte von 83 MS Patienten und 57 gesunden Kontrollen.

Die Mehrheit (86,7 %) der MS Patienten litt an einer RRMS. Acht (9,6%) MS Patienten hatten eine SPMS und drei (3,6%) eine PPMS. In der Gruppe der gesunden Kontrollen waren 42,1 % Männer und 57,9 % Frauen; bei den MS Patienten lagen die entsprechenden Anteile bei 41,0 % beziehungsweise 59,0 %. Der Chi-Quadrat-Test ($\chi^2 = 0,018$, $p = 0,893$) erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Geschlechter zwischen den beiden Gruppen. Das Alter der gesunden Kontrollen reichte von 18 bis 66 Jahre, das mittlere Alter betrug 40,7 Jahre (Standarddeviation (SD) = 14,2 Jahre). Bei den MS Patienten lag das durchschnittliche Alter bei einer Spannweite von 22 bis 67 Jahren bei 43,0 Jahren (SD = 10,6 Jahre). Mittels Student t-Test ($T = -1,117$, $p = 0,266$) wurde die korrekte Paarung hinsichtlich des Alters aufgezeigt. Bei einem durchschnittlichen BMI von $24,8 \text{ kg/m}^2$ (SD = $4,1 \text{ kg/m}^2$) der gesunden Kontrollen und $25,5 \text{ kg/m}^2$ (SD = $4,9 \text{ kg/m}^2$) der MS Patienten waren beide Gruppen anhand des Welch t-Test ($T = -0,879$, $p = 0,381$) zudem hinsichtlich des BMIs gleichverteilt.

In der eingeschlossenen Kohorte lag der EDSS im Median bei 2,8 (min – max = 0,0 – 6,0). Dies entspricht einer mäßigen Einschränkung in einem Funktionssystem respektive einer leichten Einschränkung in maximal vier Funktionssystemen.[20] Patienten mit einem EDSS von 2,8 haben nach Definition des EDSS keine Einschränkungen der Gehstrecke.[20] Im MSWS-12 erzielten die MS Patienten im Durchschnitt 25,4 Punkte (SD = 24,1), welches als selbstwahrgenommene Einschränkung der Gehfähigkeit zu interpretieren ist.[17,18]

Studiendesign

Die visuo-perzeptive Bewegungsanalyse sowie die klinischen Untersuchungen fanden in einer einzigen Studienvsitate statt. Der T25FW wurde aus dem Stehen heraus gestartet. Um diesen direkt mit der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit im SMSW vergleichen zu können, wurde die benötigte Zeit im T25FW ebenfalls in eine T25FW Geschwindigkeit (m/s) = $7.62 \text{ m} / \text{T25FW (s)}$ umgerechnet. Zudem beantworteten die MS Patienten im Rahmen eines strukturierten Interviews durch ärztliches Personal den MSWS-12.

Für die visuo-perzeptive Bewegungsanalyse wurde die Windows Kinect V1 mit dem dazugehörigen Software Development Kit 1.7 und 1.8 genutzt. Die Hardware wurde ursprünglich von den Firmen Microsoft und PrimeSense® zur Steuerung der Videospielekonsole Xbox 360™ entwickelt, um Bewegungen der Spieler dreidimensional in einem Raum detektieren und damit in einer virtuellen Welt abbilden zu können.

Das System nutzt die Reflektion der von der Kinect ausgesandten Infrarotsignale und projiziert dadurch ein künstliches Skelett mit 20 Markern auf den Körper des Probanden. Die weitere Verarbeitung dieser Daten erfolgte mit der Software Motognosis Labs V1.0 und durch Mitarbeiter des Start-up-Unternehmens Motognosis (Motognosis, Berlin, Deutschland).

Für die spätere Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität erfolgten drei direkt aufeinanderfolgende Durchläufe des SMSW. Sofern nötig, war eine kurze Pause zwischen den einzelnen Messungen erlaubt. Die Probanden starteten für den SMSW aus 5 m Entfernung zum Sensor der Kinect und gingen von dort aus so schnell wie möglich auf diesen zu. Die Aufzeichnung des Gangs begann und endete automatisch ab einer Entfernung von 3,5 m respektive 1,5 m Distanz zum Sensor. Audiosignale kennzeichneten für den Probanden das Signal zum Losgehen sowie das Ende der Messung.

Ein fiktives „Hüftzentrumsgelenk“[32] wurde genutzt, um darauf basierend fünf verschiedene, in der Pilotstudie eingeführte Parameter[30] zu analysieren: Die mittlere Geschwindigkeit (m/s) entsprach der Gesamtstrecke, die während der Aufzeichnungszeit in der anterior-posterioren Richtung zurückgelegt wurde. Die Geschwindigkeitsdeviation (m/s) war die Standarddeviation dieser durchschnittlichen Geschwindigkeit zwischen aufeinanderfolgenden Einzelbildern. Die mediolaterale und vertikale Standarddeviation (jeweils cm) des anterior-posterioren Vektors wurden bestimmt. Zudem wurde die kombinierte gerichtete Schwankung der Bewegung als 3D Deviation (cm²) bezeichnet.

Qualitätsanalyse

Alle im Rahmen der visuo-perzeptiven Bewegungsanalyse entstandenen Videos wurden vor Beginn der statistischen Analysen visuell auf die Datenqualität hin untersucht. Vorab wurden drei mögliche Fehler definiert:

Fehler A: Die Diskrepanz der künstlichen Kinectmarker mit anatomischen Bezugspunkten wurde als Fehler A definiert.

Fehler B umfasste Videos mit einer Dauer unter zwei Sekunden, die eine reliable Analyse der Parameter nicht erlaubte.

Fehler C: Hierfür wurden die nach Ausschluss von Fehler A und B verbliebenen Messwerte mit Datenplots dargestellt und es wurde als Fehler C gewertet, wenn die Werte eines Probanden in nur einem seiner drei Messdurchläufe außerhalb von drei Standarddeviationen des Gruppenmittelwertes lagen.

Insgesamt wurden drei gesunden Kontrollen und vier MS Patienten aufgrund von Fehler A ausgeschlossen. Ein weiterer MS Patient hielt der Qualitätskontrolle aufgrund Fehler A und B nicht stand. Aufgrund von Fehler C kam es zum Ausschluss von zwei weiteren MS Patienten.

Statistische Analysen

Die statistischen Analysen erfolgten unter Nutzung von SPSS Version 23 (IBM, Armonk, NY, USA). Alle Tests waren zweiseitig und das Signifikanzlevel wurde für $p < 0,05$ festgelegt.

Zunächst erfolgte die Analyse der Normalverteilung durch Erstellung von Histogrammen und Berechnung von Schiefe und Exzess. Lediglich die Geschwindigkeitsdeviation bei

gesunden Kontrollen und die 3D Deviation bei MS Patienten wiesen Werte dieser außerhalb von +/- 1,5 auf und wurden folglich als nicht normalverteilt betrachtet. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Parametern zu erlauben, wurden auch hier im Folgenden parametrische Tests genutzt, deren Ergebnisse jedoch zudem unter Zuhilfenahme nicht-parametrischer Tests (Mann-Whitney U Test für Gruppenvergleiche sowie Spearman Rho Test für Korrelationsanalysen) verifiziert wurden.

Die Test-Retest-Reliabilität wurde mittels Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) basierend auf einem absolute agreement two-way mixed-effects Model berechnet. Gute Reliabilität wird durch Werte zwischen 0,75 und 0,9 wiedergespiegelt, exzellente ab Werten über 0,9.[36] Basierend darauf wurden standard error of measurement ($SEM = \text{Standarddeviation innerhalb der Gruppe in der ersten Messung} \times \sqrt{(1 - ICC)}$) und smallest real difference ($SRD = 1.96 \times SEM \times \sqrt{2}$.) berechnet.[37] Liegt der Unterschied der Werte zweier Messungen über dem SRD, so kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% von einem wahren Unterschied anstatt eines Messfehlers ausgegangen werden.[37] Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen, (englisch one-way repeated measures analysis of variance, ANOVA) wurde getrennt für beide Gruppen und jeweils paarweise durchgeführt, um die drei Messdurchläufe hinsichtlich möglicher Lern- oder Ermüdungseffekte zu untersuchen.

Für alle weiteren Messungen wurde jeweils der Mittelwert eines Parameters aus allen drei Untersuchungsdurchläufen verwendet. Mittels multivariater linearer Regression pro Variable (Entermethode) wurden die möglichen demographischen Störfaktoren Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht untersucht. Die Gruppenunterschiede der SMSW-Parameter und T25FW Geschwindigkeit zwischen MS Patienten und gesunden Kontrollen wurden mit t-Tests analysiert. Hierbei wurde basierend auf dem Levene-Test für die Gleichheit von Varianzen der Student t-Test bei gleichen Varianzen und der Welch t-Test bei ungleichen genutzt. Die Assoziationen mit dem ordinal skalierten EDSS und den für das Gangbild wichtigen Funktionssystemen wurden mit Spearman Rho Korrelationen analysiert. Aufgrund der Skalierung von 0 bis 100 wurde der MSWS-12 als metrisch skaliert gewertet und dessen Wechselbeziehungen daher im Folgenden mit Pearson Korrelationen berechnet. Schlussendlich wurde die Korrelation zwischen der mittleren Geschwindigkeit im SMSW und der T25FW Geschwindigkeit mittels Pearson Korrelation berechnet.

Wesentliche neue Ergebnisse

Reliabilität

Die Test-Retest-Reliabilität zeigte sich für alle Parameter in beiden Gruppen signifikant (jeweils $p < 0,001$). Die mittlere Geschwindigkeit zeigte basierend auf dem jeweiligen ICC sowie dessen 95 % Konfidenzintervallen (95 % CI) sowohl bei den gesunden Kontrollen (ICC = 0,977, 95 % CI = 0,965 – 0,986) als auch bei den MS Patienten (ICC = 0,985, 95 % CI = 0,979 – 0,990) eine exzellente Reliabilität.[36] In der Gruppe der gesunden Kontrollen zeigte die Geschwindigkeitsdeviation die geringste Reliabilität, bei den MS Patienten lag der ICC für die mediolaterale Deviation am niedrigsten. Beide ICCs zeigten lediglich eine moderate Reliabilität, wohingegen für alle anderen Parameter in den jeweiligen Gruppen eine gute bis exzellente Reliabilität gezeigt werden konnte.[36] Folgeschlüssig zeigte sich der SEM lediglich für die mittlere Geschwindigkeit minimal (in beiden Gruppen 0,04 m/s) und nur für die mittlere Geschwindigkeit überschritt der im Folgenden erwähnte Gruppenunterschied die SRD, welche bei den gesunden Kontrollen 0,11 m/s und bei den MS Patienten 0,10 m/s betrug.

Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich kein direktonaler Effekt mit statistisch signifikanter Zu- oder Abnahme der Geschwindigkeit im Verlauf der drei Testdurchläufe ($p = 0,077$). Bei den MS Patienten hingegen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der mittleren Geschwindigkeit über die drei Durchläufe ($p = 0,046$). Weiterführende paarweise Vergleiche zeigten jedoch auf, dass dies auf einem signifikanten Anstieg der mittleren Geschwindigkeit zwischen dem ersten und dem zweiten Testdurchlauf basierte (mittlere Differenz 0,23 m/s, $p = 0,041$), wohingegen sich zwischen der zweiten und dritten Messung eine erneute, wenngleich nicht signifikante Verlangsamung zeigte. Vergleich man die erste und dritte Messung, so zeigte sich kein signifikanter Anstieg der mittleren Geschwindigkeit (mittlere Differenz 0,16 m/s, $p = 0,425$). Aufgrund dessen sowie bei geringem SEM schien es gerechtfertigt für die weiteren Analysen den Mittelwert zu nutzen.

Demographische Störfaktoren

Die Analyse der demographischen Störfaktoren Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht ergab für die vertikale Deviation bei den gesunden Kontrollen, 3D Deviation bei den MS Patienten sowie für die Geschwindigkeitsdeviation in beiden Gruppen keine

signifikanten Modelle in den Regressionsanalysen. Alle anderen Modelle zeigten sich signifikant ($p < 0,001$ bis $p = 0,28$).

Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich das Alter als einziger Einflussfaktor auf die mittlere Geschwindigkeit (Beta = -0,435, $p = 0,001$) respektive Hauptfaktor für die T25FW Geschwindigkeit (Beta = -0,431, $p = 0,001$). Für letztere zeigte sich zudem ein Einfluss der Körpergröße (Beta = 0,348, $p = 0,045$) bei den gesunden Kontrollen, welches als milder Einfluss dieser auf die maximale Geschwindigkeit abseits des größeren Alterseinflusses hierauf zu werten ist. Auch Samson et al. konnten zuvor zeigen, dass die Verlangsamung der selbst gewählten komfortablen Gehgeschwindigkeit im Alter teils auf die Körpergröße zurückzuführen ist.[38] Die Modelle für mediolaterale und 3D Deviation bei den gesunden Kontrollen waren nicht durch Alter, sondern durch das Geschlecht determiniert ($p = 0,010$ und $p = 0,014$) und es zeigten sich eine größere mediolaterale Deviation bei männlichen Probanden ($p = 0,009$). Für MS Patienten konnte keine Abhängigkeit der analysierten Parameter von Statur und Geschlecht bestätigt werden. Alle signifikanten Modelle dieser Gruppe waren lediglich durch das Alter determiniert.

In Übereinstimmung mit der Literatur[23,39] zeigte sich bei den gesunden Kontrollen ein linearer Abfall der mittleren Geschwindigkeit mit dem Alter bei beiden Messmethoden. Dieser Alterseffekt zeigte sich bei den MS Patienten sowohl im SMSW (Beta = -0,586, $p < 0,001$) als auch im T25FW (Beta = -0,536, $p < 0,001$) ausgeprägter, welches sich als krankheitsspezifischer Effekt erklären lässt, der sich zum physiologischen Prozess des Alterns addiert.

Gruppenunterschiede und klinische Relevanz der SMSW Parameter

MS Patienten präsentierten eine langsamere mittlere Geschwindigkeit ($T = 3,526$, $p = 0,001$) sowie größere mediolaterale Deviation ($T = -3,200$, $p = 0,002$) als gesunde Kontrollen. Es zeigte sich zudem ein Trend hinsichtlich einer größeren Geschwindigkeitsdeviation bei MS Patienten im Gruppenvergleich ($p = 0,079$). Signifikante Gruppenunterschiede bezüglich vertikaler und 3D Deviation konnten nicht ermittelt werden.

Die MS Patienten der Kohorte berichteten im Rahmen des MSWS-12 über eingeschränkte Gehfähigkeit und es konnte gezeigt werden, dass reduzierte mittlere Geschwindigkeit und mehr mediolaterale Deviation gut mit einer schlechteren selbst

wahrgenommenen Gangeinschränkung korrelierten ($r = -0,546$ und $= -0,526$, jeweils $p < 0,001$). Auch die Korrelationsanalysen mit dem EDSS ergaben eine niedrigere mittlere Geschwindigkeit bei schwererer Behinderung ($r = -0,586$, $p < 0,001$). Die Korrelationsanalysen von mediolateraler Deviation und Geschwindigkeitsdeviation waren weniger robust und es war basierend auf den vorangegangenen nicht signifikanten Gruppenunterschieden zu erwarten, dass vertikale und 3D Deviation ebenfalls keine signifikanten Korrelationen mit MSWS-12 und EDSS zeigten.

Es erfolgten Korrelationsanalysen mit den EDSS-Subskalen für das sensorische, pyramidale und cerebelläre System, da diese bekanntermaßen die Gehfähigkeit beeinflussen.[9,10] Es konnte gezeigt werden, dass sich die mittlere Geschwindigkeit insbesondere bei höheren Einschränkungen im pyramidalen und cerebellären System verlangsamte ($r = -0,432$ und $= -0,463$, jeweils $p < 0,001$). Auch bei höherer Einschränkung des sensorischen Systems zeigten MS Patienten eine signifikant langsamere mittlere Geschwindigkeit ($r = -0,278$, $p = 0,011$), jedoch wies dieser r-Wert lediglich auf eine schwache Korrelation hin. Die mediolaterale Deviation zeigte in Übereinstimmung mit der Literatur[40] eine spezifische Relation zu Ausfällen des cerebellären Systems ($r = 0,388$, $p < 0,001$).

Gegenüberstellung von SMSW und T25FW

Nach Verifizierung der Test-Retest-Reliabilität, Prüfung demographischer Störfaktoren sowie Evaluation der klinischen Relevanz der Parameter im SMSW anhand der Korrelationen mit EDSS und MSWS-12 erfolgte schlussendlich die Prüfung der Gleichwertigkeit der Geschwindigkeit aus SMSW und T25FW. Obgleich der SMSW dynamisch und der T25FW in dieser Studie aus dem Stehen heraus gestartet wurden, zeigte sich die mittlere Differenz der Geschwindigkeiten aus beiden Messmethoden mit $0,0013 \pm 0,2046$ m/s minimal, was zeigt, dass die maximale Gehgeschwindigkeit reliabel mittels des SMSW unter Nutzung visuo-perzeptiver Bewegungsanalyse gemessen werden kann. Die Geschwindigkeiten beider Messmethoden korrelierten sowohl bei den gesunden Kontrollen ($r = 0,747$, $p < 0,001$) als auch bei den MS Patienten ($r = 0,738$, $p < 0,001$) stark miteinander. Die Korrelationen der T25FW Geschwindigkeit mit der selbstwahrgenommenen Einschränkung der Gehfähigkeit anhand des MSWS-12 ($r = -0,456$, $p < 0,001$) sowie mit der Behinderung anhand des EDSS ($r = -0,517$, $p < 0,001$) zeigten sich etwas geringer als die entsprechenden Korrelationen mit der mittleren Geschwindigkeit des SMSW.

Sich daraus ergebende weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen und klinische Anwendungen

Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Vor allem aus den Limitationen der vorliegenden Arbeit ergeben sich weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen:

Zwar spielen unterschiedliche pathophysiologische Aspekte wie De- und Remyelinisierung bei akuten Schüben[1] und fortschreitende Neurodegeneration im frühen sowie späten Krankheitsverlauf[1,41,42] eine Rolle, jedoch konnte in einer Studie mit 52 Patienten mit RRMS und 18 mit PPMS gezeigt werden, dass sich die komfortable Geschwindigkeit bei vergleichbarem Alter und EDSS nicht zwischen den Subgruppen unterscheidet.[43] So schien es gerechtfertigt, Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen in diese Studie einzuschließen. Ob sich die Ergebnisse von Dujmovic et al.[43] jedoch auch für die maximale Geschwindigkeit und darüber hinaus auch in Bezug auf SPMS reproduzieren lassen, sollte in zukünftigen Studien mit Subgruppenanalysen untersucht werden. Aufgrund der geringen Fallzahl für SPMS und PPMS war dies in der vorliegenden Arbeit nicht reliabel möglich.

Das Design einer Querschnittsstudie mit retrospektiven Analysen der hier unmittelbaren Wiederholung der Testdurchläufe berücksichtigt zudem nicht die tägliche Variabilität der Gehgeschwindigkeit,[25] welche bei bereits eingeschränkter Beweglichkeit eine noch entscheidendere Rolle spielt.[44] Hier wurde der SRD basierend auf der Test-Retest-Reliabilität in derselben Sitzung verwendet, jedoch ist bekannt, dass sich der SRD basierend auf der Reliabilität zwischen unterschiedlichen Sitzungen generell höher zeigt.[25] Daher sollten zukünftig ergänzende longitudinale Studien implementiert werden, um mit Messungen an unterschiedlichen Tagen sowie zu unterschiedlichen Uhrzeiten die Test-Retest-Reliabilität weitergehend zu erforschen.

Basierend auf der in dieser Arbeit gezeigten Abhängigkeit der Gehgeschwindigkeit vom Alter eines Probanden ist es empfehlenswert, zukünftig altersbezogene Referenzwerte zu nutzen, um verlangsamte von normalen Gehgeschwindigkeiten individuell unterscheiden zu können. Pau et al. konnten zeigen, dass die Normierung spatio-temporaler Parameter auf anthropometrische Daten die Geschlechterabhängigkeit dieser bei MS Patienten eliminieren kann. [45] In der vorliegenden Arbeit zeigte sich diese jedoch nicht. Im Kontrast zu anderen Studien, die langsamere Geschwindigkeiten bei

höherem BMI (kg/m^2) in sowohl gesunder Population[46] als auch bei MS Patienten[47] nachwiesen, zeigte sich in unserer Studie zudem mit Ausnahme der T25FW Geschwindigkeit bei gesunden Kontrollen keine Abhängigkeit der Geschwindigkeit von Körpergröße und -gewicht. Trotz der widersprüchlichen Ergebnisse sollte im Konsens mit der Literatur eine Normierung der maximalen Gehgeschwindigkeit auf die Körpergröße erfolgen.[23]

Lediglich für die mittlere Geschwindigkeit im SMSW war die Test-Retest-Reliabilität exzellent und zeigte dadurch Potential, den individuellen Krankheitsverlauf eines Patienten und daher auch mögliche Einflüsse immunmodulatorischer Therapien zu überwachen. Obgleich sich die mediolaterale Deviation als möglicher Indikator cerebellärer Gangstörungen erwies, war die Test-Retest-Reliabilität hier eingeschränkt. Die vorliegenden Parameter beschränkten sich jedoch alle auf ein fiktives Hüftzentrumsgelenk. Dynamischere Vektoren der Oberkörper- und Kopfstabilisierung können möglicherweise im Vergleich zu den Achsendeviationen basierend auf dem Hüftzentrumsgelenk eine höhere Reliabilität erreichen, da bekannt ist, dass abweichende Bewegungen des Stammes früh im Krankheitsverlauf auftreten, wenn die Ganggeschwindigkeit noch keine Auffälligkeiten zeigt.[11] Ob es gelingt, hier neue Parameter mit Spezifität für Störungen eines Funktionssystems zu entwickeln, von denen Informationen über Gangqualität und der Gangstörung zugrunde liegende Mechanismen abgeleitet werden können, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungsbestrebungen.

Eine Schwäche der visuo-perzeptiven Bewegungsanalyse war es zudem, dass alle Videos im Nachhinein visuell auf das Vorliegen der angeführten Fehler geprüft werden musste. Fehler A kann zukünftig durch korrekte Instruktionen des Untersuchers vermieden werden, denn es wurde gezeigt, dass genaue Anweisungen trotz automatisierter Technik wichtig bleiben.[48] Für das Vermeiden von Fehler B und C gilt es die verwendete Software weiterzuentwickeln und eine automatisierte Fehlerdetektion einzuführen, um Testdurchläufe daraufhin sofort wiederholen zu können statt die Daten im Nachhinein verwerfen zu müssen.

Klinische Anwendungen

Aktuell eignet sich die visuo-perzeptive Bewegungsanalyse mit der Kinect und unter Nutzung des SMSW mit den bisherig eingeführten Parametern noch nicht, um in klinischer Routine und Forschung regelhaft angewendet zu werden.

Die Ganganalysen mittels dieser Methode können zwar mit minimalem Training und geringem finanziellen und zeitlichem Aufwand durchgeführt werden, jedoch existieren bisher wie oben aufgeführt einige Limitationen. Nach Normierung der mittels SMSW gemessenen mittleren Geschwindigkeit auf Alter und Körpergröße sowie nach Einführung neuer Parameter der Kopf- und Rumpfstabilisierung ist basierend auf den vorliegenden Ergebnissen jedoch davon auszugehen, dass der SMSW eine geeignete Methode darstellt, um Gangstörungen bei MS Patienten verlässlich zu objektivieren. Der SMSW zeigte sich in Konfirmation mit der Pilotstudie[30] anwendbar, nicht nur bei asymptomatischen MS Patienten, sondern auch bei denen mit bereits moderat eingeschränkter Gehfähigkeit. Aufgrund der sehr kurzen Strecke ist der SMSW somit auch bei MS Patienten durchführbar, die den T25FW nicht mehr absolvieren können. Im Gegensatz zum T25FW erfolgt der Vergleich der gemessenen Zeit mit der tatsächlich zurückgelegten Distanz automatisiert und Untersucher-unabhängig, welches vor allem während Gangprüfungen auf kurzen Strecken essentiell scheint. Mögliche Über- oder Unterschätzungen der Gehgeschwindigkeit wie im T25FW durch inkorrekten manuellen Start und Stop der Messung können dadurch vermieden werden. Zudem lassen sich mithilfe visuo-perzeptiver Bewegungskontrolle weitere klinisch relevante Einschränkungen wie Beeinträchtigungen der posturalen Kontrolle objektivieren,[33] das Untersuchungsprotokoll kann hierfür mit geringem Mehraufwand ausgeweitet werden.

Somit scheint der SMSW dem T25FW prinzipiell überlegen und kann in Zukunft möglicherweise in Beobachtungsstudien sowie in therapeutischen Studien mit medikamentösem oder rehabilitativem Ansatz zur Optimierung der Gehfähigkeit verwendet werden. Zunächst sollte hierfür jedoch, wie oben ausgeführt, die Test-Retest-Reliabilität zwischen unterschiedlichen Sitzungen bestimmt werden. Ergänzend werte ich den SMSW hinsichtlich der Quantifizierung der Gangfähigkeit zukünftig auch dem ubiquitär als Studienausgang genutzten EDSS gegenüber als überlegen, da geringe Veränderungen des Gangbildes hiermit sensitiver ermittelt werden können. Ob es zukünftig gelingt, das Untersuchungsprotokoll mittels visuo-perzeptiver Bewegungsanalyse insofern auszuweiten, als dass auch die Abbildung einzelner Funktionssysteme gelingt wie im EDSS, kann derzeit nicht abgeschätzt werden.

In einem Fallbericht wurde zuvor über einen Patienten mit RRMS berichtet, der an einer auf Videospiele basierenden rehabilitativen Studie unter Nutzung eines Balancebretts von Nintendo® Wii™ teilnahm und dort vor klinischer Manifestation eines erneuten

akuten Schubes bereits Veränderungen der in der Studie analysierten Balanceparameter zeigte.[49] Ob sich die visuo-perzeptive Ganganalyse für die Anwendung in regelhaften Visiten eignet, um noch klinisch stumme Veränderungen zu messen, die einen klinisch relevanten akuten Schub vorhersagen, wäre zudem interessant in weiterführenden Studien zu untersuchen.

Quellenverzeichnis

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 31. Oktober 2008;372(9648):1502–17.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 11. Januar 2018;378(2):169–80.
3. Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. Oktober 2016;3(5):e279.
4. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue E-W, Sprenger T, Sormani MP, Smith T, Häring DA, Piani Meier D, Tomic D. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of ‘no evidence of disease activity’ (NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. September 2016;22(10):1297–305.
5. Dörr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. Juni 2015;17(6):354.
6. Swingler R, Compston D. The Morbidity of Multiple Sclerosis. *QJM*. 1. April 1992;83(1):325–37.
7. Givon U, Zeilig G, Achiron A. Gait analysis in multiple sclerosis: Characterization of temporal–spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. *Gait Posture*. Januar 2009;29(1):138–42.
8. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler J*. April 2008;14(3):383–90.
9. Cameron MH, Wagner JM. Gait Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Evaluation, and Advances in Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Oktober 2011;11(5):507–15.

10. Kalron A, Givon U. Gait characteristics according to pyramidal, sensory and cerebellar EDSS subcategories in people with multiple sclerosis. *J Neurol*. September 2016;263(9):1796–801.
11. Spain RI, George RJ, Salarian A, Mancini M, Wagner JM, Horak FB, Bourdette D. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture*. April 2012;35(4):573–8.
12. Bauby CE, Kuo AD. Active control of lateral balance in human walking. *J Biomech*. 1. November 2000;33(11):1433–40.
13. Matsuda PN, Shumway-Cook A, Ciol MA, Bombardier CH, Kartin DA. Understanding Falls in Multiple Sclerosis: Association of Mobility Status, Concerns About Falling, and Accumulated Impairments. *Phys Ther*. 1. März 2012;92(3):407–15.
14. Pike J, Jones E, Rajagopalan K, Piercy J, Anderson P. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 18. September 2012;12:94.
15. Heesen C, Haase R, Melzig S, Poettgen J, Berghoff M, Paul F, Zettl U, Marziniak M, Angstwurm K, Kern R, Ziemssen T, Stellmann JP. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. März 2018;137(3):356–62.
16. Bethoux F, Bennett S. Evaluating Walking in Patients with Multiple Sclerosis: Which Assessment Tools Are Useful in Clinical Practice? *Int J MS Care*. Juni 2011;13(1):4–14.
17. 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*. 14. Januar 2003;60(1):31–6.
18. Goldman MD, Ward MD, Motl RW, Jones DE, Pula JH, Cadavid D. Identification and validation of clinically meaningful benchmarks in the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale. *Mult Scler J*. September 2017;23(10):1405–14.
19. Krebs DE, Edelstein JE, Fishman S. Reliability of Observational Kinematic Gait Analysis. *Phys Ther*. 1. Juli 1985;65(7):1027–33.
20. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. November 1983;33(11):1444–52.

21. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinschenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1. Mai 1999;122(5):871–82.
22. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking speed: the functional vital sign. *J Aging Phys Act*. April 2015;23(2):314–22.
23. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1. Januar 1997;26(1):15–9.
24. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol*. 1. Juni 2001;58(6):961–7.
25. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 16. April 2013;80(16):1509–17.
26. Bosma L, Kragt JJ, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Walking speed, rather than Expanded Disability Status Scale, relates to long-term patient-reported impact in progressive MS. *Mult Scler J*. 1. März 2013;19(3):326–33.
27. van Uden CJ, Besser MP. Test-retest reliability of temporal and spatial gait characteristics measured with an instrumented walkway system (GAITRite®). *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. Dezember 2004 [zitiert 20. November 2018];5(1). Verfügbar unter: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-5-13>
28. Wren TAL, Gorton GE, Öunpuu S, Tucker CA. Efficacy of clinical gait analysis: A systematic review. *Gait Posture*. Juni 2011;34(2):149–53.
29. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, Butzkueven H, Tubridy N, McDonald E, Galea MP. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler*. 9. Januar 2006;12(5):620–8.

30. Behrens J, Pfüller C, Mansow-Model S, Otte K, Paul F, Brandt AU. Using perceptive computing in multiple sclerosis - the Short Maximum Speed Walk test. *J NeuroEngineering Rehabil.* 27. Mai 2014;11:89.
31. Clark RA, Bower KJ, Mentiplay BF, Paterson K, Pua Y-H. Concurrent validity of the Microsoft Kinect for assessment of spatiotemporal gait variables. *J Biomech.* 18. Oktober 2013;46(15):2722–5.
32. Otte K, Kayser B, Mansow-Model S, Verrel J, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Accuracy and Reliability of the Kinect Version 2 for Clinical Measurement of Motor Function. *PloS One.* 2016;11(11):e0166532.
33. Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 26. Januar 2016;1352458515625807.
34. Gijbels D, Dalgas U, Romberg A, de Groot V, Bethoux F, Vaney C, Gebara B, Medina CS, Maamâgi H, Rasova K, de Noordhout BM, Knuts K, Feys P. Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. *Mult Scler J.* März 2012;18(3):364–71.
35. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* Februar 2011;69(2):292–302.
36. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* Juni 2016;15(2):155–63.
37. Beckerman H, Roebroek ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek ALM. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res.* August 2001;10(7):571–8.
38. Samson M. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. *Age Ageing.* 1. Mai 2000;29(3):235–42.

39. Salbach NM, O'Brien KK, Brooks D, Irvin E, Martino R, Takhar P, Chan S, Howe J-A. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: A systematic review. *Gait Posture*. Februar 2015;41(2):341–60.
40. Kalron A, Frid L. The „butterfly diagram“: A gait marker for neurological and cerebellar impairment in people with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 15. November 2015;358(1–2):92–100.
41. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, Keegan BM, Weinshenker BG, Tillema J-M, Pelletier D, Azevedo CJ, Lebrun-Frenay C, Siva A, Okuda DT, Kantarci K, Kantarci OH. Cervical spinal cord atrophy: An early marker of progressive MS onset. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. März 2018;5(2):e435.
42. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, Buckley J, Liu S, Sampat M, Kantarci O, Lebrun Frenay C, Siva A, Okuda DT, Pelletier D. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. Juni 2015;2(3):e102.
43. Dujmovic I, Radovanovic S, Martinovic V, Dackovic J, Maric G, Mesaros S, Pekmezovic T, Kostic V, Drulovic J. Gait pattern in patients with different multiple sclerosis phenotypes. *Mult Scler Relat Disord*. April 2017;13:13–20.
44. Spain RI, Mancini M, Horak FB, Bourdette D. Body-worn sensors capture variability, but not decline, of gait and balance measures in multiple sclerosis over 18 months. *Gait Posture*. März 2014;39(3):958–64.
45. Pau M, Corona F, Pilloni G, Porta M, Coghe G, Cocco E. Do gait patterns differ in men and women with multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. November 2017;18:202–8.
46. Lai PPK, Leung AKL, Li ANM, Zhang M. Three-dimensional gait analysis of obese adults. *Clin Biomech*. Januar 2008;23:S2–6.
47. Kalron A. Relationship of Obesity With Gait and Balance in People With Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 1. März 2017;96(3):140–5.
48. Nascimento LR, Caetano LCG, Freitas DCMA, Morais TM, Polese JC, Teixeira-Salmela LF. Different instructions during the ten-meter walking test determined

significant increases in maximum gait speed in individuals with chronic hemiparesis.
Braz J Phys Ther. April 2012;16(2):122–7.

49. Goble D, Cone B, Thurman J, Corey-Bloom J. Balance Declines may Predict Relapse Onset in Multiple Sclerosis-A Case Study. J Dev Phys Disabil. April 2014;26(2):145–50.

4. Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anuschka Jutta Renata Grobelny, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Visuo-perzeptive Bewegungsanalyse von Patienten mit Multipler Sklerose* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Anteilserklärung

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation als geteilte Erstautorenschaft in einem Top Journal, das unter den ersten 30 % der nach Impact Factor sortierten Journale des Fachgebietes und mit einem Eigenfaktor über 0,01 liegt.

Autoren:

Anuschka Grobelny*, Janina R. Behrens*, Sebastian Mertens, Karen Otte, Sebastian Mansow-Model, Theresa Krüger, Elona Gusho, Judith Bellmann-Strobl, Friedemann Paul, Alexander U. Brandt und Tanja Schmitz-Hübsch

Titel:

Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing

Journal:

PLoS One

Datum der Online-Veröffentlichung:

15.12.2017

Beitrag im Einzelnen

Die Studie wurde in Zusammenarbeit von Dr. J. R. Behrens und S. Mertens am Exzellenzcluster NeuroCure der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin in der Arbeitsgruppe *Klinische Neuroimmunologie* unter der Leitung von Prof. Dr. F. Paul durchgeführt. Die Erstellung der vorliegenden Publikation erfolgte als geteilte Erstautorenschaft mit Dr. J. R. Behrens.

Planung des Studiendesigns: Der vorliegenden Studie ging eine Pilotstudie voraus, in der zunächst die Umsetzbarkeit der Ganganalyse mittels visuo-perzeptiver Bewegungsanalyse bei maximaler Gehgeschwindigkeit geprüft wurde. Anschließend erfolgte die Planung der Ausweitung der Pilotstudie zur Verifizierung der vielversprechenden Ergebnisse dieser. Die Studie wurde entworfen von Dr. J. R. Behrens, K. Otte, S. Mansow-Model sowie Dr. A. U. Brandt und Prof. Dr. F. Paul.

Probanden-Rekrutierung: Die Rekrutierung der Probanden erfolgte unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien während Visiten anderer Kohortenstudien in der neuroimmunologischen Ambulanz am Exzellenzcluster NeuroCure durch S. Mertens und Dr. J. R. Behrens.

Durchführung der Studie: Die Durchführung der visuo-perzeptiven Bewegungsanalyse mithilfe eines Infrarot-Tiefensensors (Microsoft Kinect™ V1) und hierzu entwickelter Software (Motognosis Labs Systems V1.0) sowie des Timed 25-Foot Walk (T25FW) erfolgte durch S. Mertens nach Anleitung durch K. Otte und S. Mansow-Model. Der EDSS wurde im Rahmen der Studienvisiten regelhaft von erfahrenen Neurologen erhoben (Dr. J. R. Behrens, Dr. J. Bellmann-Strobl, Prof. Dr. F. Paul), auch die Erhebung des Fragebogens MSWS-12 erfolgte als Interview durch ärztliches Personal.

Datenverwaltung und -aufbereitung: Die Studiendaten wurden mir freundlichst zur retrospektiven Analyse zur Verfügung gestellt. Neben demographischen Angaben umfassten diese die Sensordaten des Tiefensensors. Daraus erstellten K. Otte, S. Mansow-Model und E. Gusho quantitative Bewegungsparameter sowie zur Qualitätskontrolle geeignete Visualisierungen und stellten diese dem Studienteam zur Verfügung. Unterstützt durch Dr. Behrens erfolgte durch mich zunächst die visuelle Qualitätskontrolle der visuo-perzeptiven Bewegungsanalysen. Hierfür kontrollierte ich alle Videos des „Short Maximum Speed Walks“ mit den aus Tiefendaten berechneten Skeletten der Probanden, ob die durch mich vordefinierten Fehler A oder B vorlagen.

Anschließend erfolgte durch mich das Anlegen von Datenplots und die Inspektion dieser auf das Vorliegen des prädefinierten Fehler C. Nach Ausschluss der Daten mit o. g. Fehlern erfolgte durch mich die Aufbereitung des auszuwertenden Datensatzes in SPSS.

Statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse: Die gesamte statistische Auswertung wurde von mir selbsttätig und eigenverantwortlich mit der Statistik-Software SPSS durchgeführt (Version 23, IBM, Armonk, NY, USA). Hierfür erfolgte nach Literaturrecherche die Auswahl der statistischen Tests für die entsprechenden Fragestellungen sowie die erste Bewertung der Ergebnisse durch mich. Ich erhielt bezüglich der statistischen Auswertung und Ergebnisinterpretation Supervision durch PD Dr. T. Schmitz-Hübsch und Dr. A. U. Brandt.

Verfassen sowie Bearbeitung der Publikation: Zunächst erfolgte durch mich eigenständig eine ausführliche Literaturrecherche sowie kritische Diskussion dieser mit PD Dr. T. Schmitz-Hübsch, die mir zudem einige interessante Publikationen zur Durchsicht zur Verfügung stellte. Die inhaltliche Strukturierung der vorliegenden Publikation wurde von mir unter Supervision von PD Dr. T. Schmitz-Hübsch sowie Dr. A. U. Brandt vorgenommen. Alle Abschnitte der ersten Fassung des Manuskriptes wurden von mir verfasst. Nach konzeptueller Bearbeitung sowie unter kritischer Durchsicht und Korrektur von Dr. J. R. Behrens, PD Dr. T. Schmitz-Hübsch, Dr. A. U. Brandt sowie zuletzt Prof. Dr. F. Paul wurde in mehrfachen Überarbeitungsschritten die eingereichte Version erstellt. Alle Tabellen und Abbildungen wurden in selbstständiger Arbeit von mir angefertigt mit Ausnahme der Illustration des Versuchsaufbaus (siehe Abbildung 1 der Publikation, K. Otte). Somit wurde die Publikation bis zur Einreichung beim Journal maßgeblich federführend durch mich fertiggestellt. Die aktuelle Version der Publikation wurde abschließend unter Berücksichtigung der Anmerkungen der unabhängigen Gutachter des Journals *PLoS ONE* von mir überarbeitet. Hier erhielt ich auch Formulierungshilfen von Dr. J. R. Behrens und PD Dr. T. Schmitz-Hübsch.

Beitrag bei weiteren Studien und Publikationen: Als Koautorin wirkte ich bei zwei weiteren Studien zur visuo-perzeptiven Bewegungsanalyse von Patienten mit Multipler Sklerose mit. Die Veröffentlichung einer dieser erfolgte ebenfalls in einem Top Journal (siehe *Komplette Publikationsliste*). Bei beiden lag mein Beitrag in der kritischen Durchsicht der Manuskripte. Zudem erhob ich retrospektiv gemeinsam mit S. Mertens Daten zu erfolgten Stürzen und Sturzangst bei allen Patienten der vorliegenden Studie. Hierfür erfolgte ein strukturiertes telefonisches Interview und die Patienten wurden zu

Stürzen, Beinahe-Stürzen sowie Sturzangst im Jahr nach der Teilnahme an o. g. Studie befragt. Mit einem Poster zum Thema *Predicting Falls in Multiple Sclerosis: Utility of Visual Perceptive Computing* nahm ich 2016 in geteilter Erstautorenschaft mit Dr. J. R. Behrens in Vancouver an der American Academy of Neurology Konferenz teil. Eine Publikation erfolgte auf Basis dieser Daten bisher nicht. Des Weiteren führte ich selbst an 13 Patienten mit Multipler Sklerose im akuten Schub visuo-perzeptive Bewegungsanalysen durch. Aufgrund von Schwierigkeiten bei Rekrutierung und Adhärenz verblieb dieser Datensatz jedoch lückenhaft. Eventuell erfolgt zukünftig eine Fortsetzung dieser Studie.

Unterschrift, Datum und Stempel
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

5. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Das Journal *PLoS ONE* lag nach dem Journal Citation Report (JCR) von 2017 im Fachbereich *Multidisciplinary Sciences* von insgesamt 64 nach Impact Factor sortierten Journalen auf Rang 15 und damit innerhalb der oberen 30 %. *PLoS ONE* hatte einen Impact Factor von 2,766 und einen Eigenfaktor von 1,862350 und gehört damit zu den Top Journals.

Auszug aus der Rangfolge der Journale im Fachbereich *Multidisciplinary Sciences* (22/64):

Rang	Vollständiger Titel des Journals	Totale Anzahl der Zitierungen	Impact Factor	Eigenfaktor
1	NATURE	710,766	41.577	1.355810
2	SCIENCE	645,132	41.058	1.127160
3	Nature Communications	178,348	12.353	0.926560
4	Science Advances	10,194	11.511	0.057080
5	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	637,268	9.504	1.108220
6	National Science Review	952	9.408	0.004340
7	GigaScience	1,694	7.267	0.011030
8	Scientific Data	1,567	5.305	0.008550
9	Journal of Advanced Research	1,843	4.327	0.003820
10	Annals of the New York Academy of Sciences	46,160	4.277	0.033270
11	Science Bulletin	1,952	4.136	0.005900
12	Scientific Reports	192,841	4.122	0.718960
13	Journal of the Royal Society Interface	11,357	3.355	0.030960
14	Research Synthesis Methods	1,374	3.218	0.006030
15	PLoS One	582,877	2.766	1.862350
16	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A- MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	17,807	2.746	0.028220
17	Royal Society Open Science	2,145	2.504	0.009260
18	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY A- MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	17,157	2.410	0.018270
19	PeerJ	7,377	2.118	0.031600
20	NPJ Microgravity	94	2.000	0.000350
21	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	1,496	1.859	0.002520
22	COMPLEXITY	1,369	1.829	0.002380

6. Druckexemplar der erfolgten Publikation

Autoren:

Anuschka Grobelny*, Janina R. Behrens*, Sebastian Mertens, Theresa Krüger, Karen Otte, Sebastian Mansow-Model, Elona Gusho, Judith Bellmann-Strobl, Friedemann Paul, Alexander U. Brandt und Tanja Schmitz-Hübsch

*geteilte Erstautorenschaft

Titel:

Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing

Journal:

PLoS ONE

Datum der Online-Veröffentlichung:

15.12.2017

DOI:

doi: 10.1371/journal.pone.0189281

Online-Link:

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

Impact Factor (2017):

2,766

Eigenfaktor (2017):

1,862350

RESEARCH ARTICLE

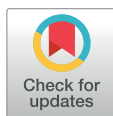
Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing

Anuschka Grobelny¹*, Janina R. Behrens¹*, Sebastian Mertens¹, Karen Otte², Sebastian Mansow-Model², Theresa Krüger¹, Elona Gusho¹, Judith Bellmann-Strobl^{1,3}, Friedemann Paul^{1,3,4}, Alexander U. Brandt^{1*}, Tanja Schmitz-Hübsch¹

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

* These authors contributed equally to this work.

* alexander.brandt@charite.de



 OPEN ACCESS

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

Editor: Manabu Sakakibara, Tokai University, JAPAN

Received: June 21, 2017

Accepted: November 23, 2017

Published: December 15, 2017

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

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

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

Abstract

Background

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

Objective

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

Methods

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

Results

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

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

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

Conclusion

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

Introduction

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

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

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

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

Material and methods

Patients and controls

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

Table 1. Cohort overview.

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

Abbreviations: HC: healthy controls. PwMS: people with multiple sclerosis. RRMS: relapsing-remitting multiple sclerosis. SPMS: secondary progressive multiple sclerosis. PPMS: primary progressive multiple sclerosis. SD: standard deviation. BMI: Body Mass Index. T25FW: Timed 25-Foot Walk Test.

MSWS-12: walking scale 12-item. EDSS: Expanded Disability Status Scale.

*Student's t-test.

[†]Welch's t-test.

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

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

Clinical assessment

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

Visual perceptive computing

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

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

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

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

Statistical analysis

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

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

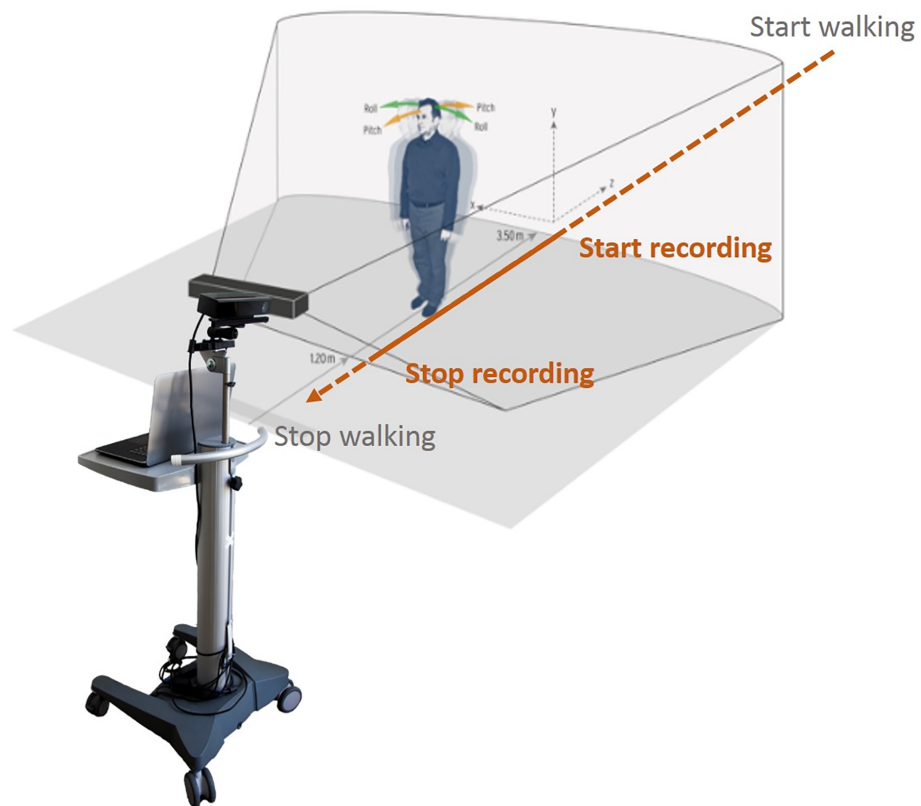


Fig 1. Test set-up.

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

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

Table 2. SMSW parameter overview.

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

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

Table 3. Group differences between PwMS and HC.

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

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

*Welch's t-test.

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

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

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

Results

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

Test-retest-reliability and smallest real difference

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

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

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

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

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

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

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

Association with age, sex, height and weight

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

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

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

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

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

Association with clinical disability and self-perceived walking impairment

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

Equivalence of speed by SMSW and T25FW

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

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

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

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

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

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

Discussion

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

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

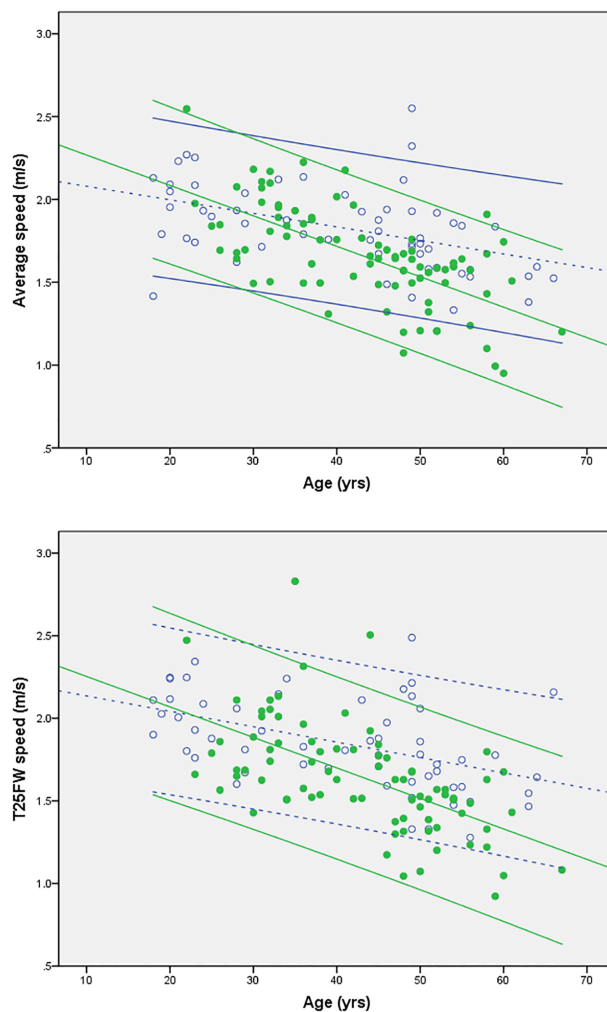


Fig 2. Univariate regression of maximum walking speed assessed with SMSW (average speed (A)) or T25FW (B) and with age as factor in HC (open circles, dashed lines) and PwMS (filled circles, continuous lines). Regression lines are given along with their 95% confidence intervals.

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

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

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

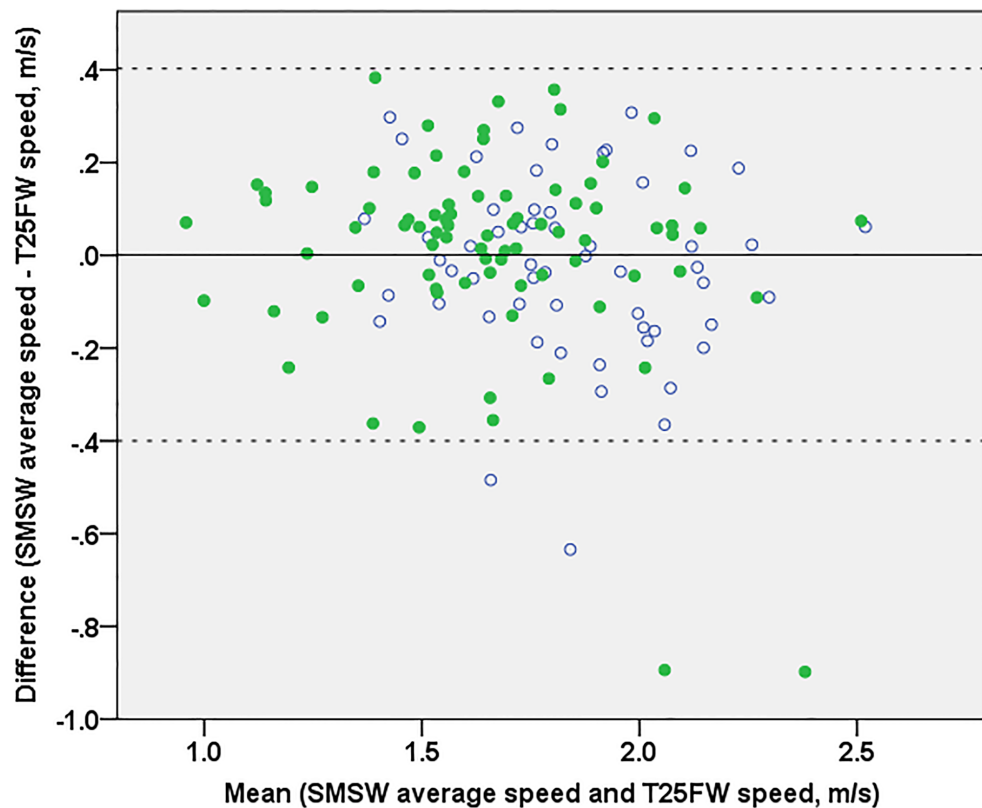


Fig 3. Bland-Altman plot of the differences between SMSW average speed and T25FW speed. Mean difference (solid line) and limits of confidence (dashed lines) refer to the whole dataset. For better interpretation, HC are rendered as open circles and PwMS as filled circles. In two HC and two PwMS, the difference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

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

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

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

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

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

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

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

Supporting information

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

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

Author Contributions

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

Data curation: Anuschka Grobelny, Tanja Schmitz-Hübsch.

Formal analysis: Anuschka Grobelny, Tanja Schmitz-Hübsch.

Funding acquisition: Friedemann Paul, Alexander U. Brandt.

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

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

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

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

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

Visualization: Karen Otte.

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

Writing – review & editing: Alexander U. Brandt.

References

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

16. Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, et al. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016 Oct; 22(12):1596–1606
17. Clark RA, Pua Y-H, Fortin K, Ritchie C, Webster KE, Denehy L, et al. Validity of the Microsoft Kinect for assessment of postural control. *Gait Posture*. 2012 Jul; 36(3):372–7. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.03.033> PMID: 22633015
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69(2):292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366> PMID: 21387374
19. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003 Jan 14; 60(1):31–6. PMID: 12525714
20. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun; 15(2):155–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012> PMID: 27330520
21. Beckerman H, Roebroeck ME, Lankhorst GJ, Becher JG, Bezemer PD, Verbeek ALM. Smallest real difference, a link between reproducibility and responsiveness. *Qual Life Res*. 2001 Aug; 10(7):571–8. PMID: 11822790
22. Spain RI, George RJ, Salarian A, Mancini M, Wagner JM, Horak FB, et al. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture*. 2012 Apr; 35(4):573–8. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.11.026> PMID: 22277368
23. Bauby CE, Kuo AD. Active control of lateral balance in human walking. *J Biomech*. 2000 Nov 1; 33(11):1433–40. PMID: 10940402
24. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997 Jan 1; 26(1):15–9. PMID: 9143432
25. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol*. 2001 Jun 1; 58(6):961–7. PMID: 11405811
26. Spain RI, Mancini M, Horak FB, Bourdette D. Body-worn sensors capture variability, but not decline, of gait and balance measures in multiple sclerosis over 18 months. *Gait Posture*. 2014 Mar; 39(3):958–64. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.12.010> PMID: 24405749
27. Salbach NM, O'Brien KK, Brooks D, Irvin E, Martino R, Takhar P, et al. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: A systematic review. *Gait Posture*. 2015 Feb; 41(2):341–60. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.10.002> PMID: 25542397
28. Schimpl M, Moore C, Lederer C, Neuhaus A, Sambrook J, Danesh J, et al. Association between Walking Speed and Age in Healthy, Free-Living Individuals Using Mobile Accelerometry—A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Aug 10 [cited 2016 Feb 12]; 6(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154324/>
29. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan 1; 28(1):49–56. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.639752> PMID: 22073939
30. Thoumie P, Lamotte D, Cantalloube S, Faucher M, Amarenco G. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug 1; 11(4):485–91. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1176oa> PMID: 16042234
31. Remelius JG, Jones SL, House JD, Busa MA, Averill JL, Sugumaran K, et al. Gait Impairments in Persons With Multiple Sclerosis Across Preferred and Fixed Walking Speeds. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Sep; 93(9):1637–42. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.02.019> PMID: 22559932
32. Nascimento LR, Caetano LCG, Freitas DCMA, Morais TM, Polese JC, Teixeira-Salmela LF. Different instructions during the ten-meter walking test determined significant increases in maximum gait speed in individuals with chronic hemiparesis. *Braz J Phys Ther*. 2012 Apr; 16(2):122–7.

7. Lebenslauf

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

8. Komplette Publikationsliste

*Dissertation: Geteilte Erstautorenschaft**

Grobelny A*, Behrens JR*, Mertens S, Otte K, Mansow-Model S, Krüger T, Gusho E, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU and Schmitz-Hübsch T, Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing, PLOS ONE, 2017, DOI: 10.1371/journal.pone.0189281

Koautorenschaften

Krüger T*, Behrens JR*, **Grobelny A**, Otte K, Mansow-Model S, Kayser B, Bellmann-Strobl J, Brandt AU, Paul F and Schmitz-Hübsch T, Subjective and objective assessment of physical activity in multiple sclerosis and their relation to health-related quality of life, BMC Neurology, 2017, DOI: 10.1186/s12883-016-0783-0

Behrens JR, Mertens S, Krüger T, **Grobelny A**, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T., Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis, Multiple Sclerosis Journal, 2016, DOI: 10.1177/1352458515625807

*Kongressbeitrag Posterpräsentation: Geteilte Erstautorenschaft**

Anuschka Grobelny*, Janina Behrens*, Sebastian Mertens, Theresa Krüger, Karen Otte, Bastian Kayser, Sebastian Mansow-Model, Friedemann Paul, Alexander U. Brandt, Tanja Schmitz-Hübsch, Predicting Falls in Multiple Sclerosis: Utility of Visual Perceptive Computing, American Academy of Neurology 2016 Annual Meeting, Vancouver, Kanada

9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen Mitgliedern der AG Paul, die mir in kollegialen und freundschaftlichen, ernsten und humorvollen Momenten, am Schreibtisch und am Kaffeeautomaten mit dieser Arbeit zur Seite standen.

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Friedemann Paul für die Bereitstellung des Themas in seiner Arbeitsgruppe sowie für die Ermöglichung der Teilnahme an der AAN 2016 bedanken. Ich danke Janina Behrens und Tanja Schmitz-Hübsch für die Begleitung und tatkräftige Unterstützung. Bezüglich viele statistischer Fragen war Alexander Brandt darüber hinaus stets für mich erreichbar. Mein besonderer Dank gilt Sebastian Mertens, der mir diesen mühsam erhobenen Datensatz zur Verfügung stellte und ohne dessen Arbeit diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Freunden nah und fern auf dieser Welt, insbesondere bei meinem Wusel, Paula Kohn, meinen Brüdern Götz-Nikolaus und Leon-Alexander Grobelny sowie meiner Mutter Stefanie Götz, durch die mein Interesse an Neurologie und Multipler Sklerose entstand.