

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Charakterisierung prädiktiver Gangveränderungen des
Freezing Of Gait–Phänomens mithilfe triaxialer
Bewegungssensoren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Klatt, Sarah

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Ebner

Tag der Disputation: 07.07.2023

*Für die freiwilligen Teilnehmer und alle, die an der
Studie mitgewirkt haben*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis
Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.Einleitung	6
1.1. Vorwort – der Mensch und die Mobilität	6
1.2. Das menschliche Gehen	7
1.2.1. Gangzyklus und Gangphasen	7
1.2.2. Entstehung und Kontrolle von Bewegung.....	9
1.3. Parkinsonsyndrom: Pathophysiologie und klinisches Phänomen.....	12
1.3.1. Dauerhafte und zeitlich begrenzte Gangbildveränderungen.....	14
1.3.2. Freezing Of Gait (FOG)	15
1.3.3. Subtypen und Phänotypen des FOG	15
1.3.4. Einfluss der Therapieoptionen auf FOG	17
1.4. Entstehung von FOG.....	19
1.4.1. Pathophysiologische Erklärungsmodelle des FOG-Phänomens ..	19
1.4.2. Hinweise auf anatomische Korrelate des FOG	21
1.5. Detektion und Prädiktion von FOG.....	22
1.5.1. Klinische Charakterisierung und Detektion	23
1.5.2. Detektion von FOG durch triaxiale Sensoren	24
1.5.3. Prädiktion von FOG mittels triaxialer Sensoren	25
1.6. Hypothese der Studie.....	26
2.Material und Methoden	29
2.1. Die Probanden	29
2.1.1. Patientenkollektiv.....	29
2.1.2. Voruntersuchung der Patienten	30
2.1.3. Einschlusskriterien.....	30
2.1.4. Ausschlusskriterien.....	30
2.2. Versuchsablauf	31
2.3. Sensorbasierte Erfassung von Gangparametern	35
2.3.1. Gyroskopie	36
2.3.2. Akzelerometrie.....	37

2.3.3.	Magnetometrie.....	38
2.3.4.	Videoaufnahme.....	38
2.4.	Präprozessierung der Daten	39
2.4.1.	Bewegungsanalyse aus Videoaufnahmen.....	39
2.4.2.	Definition der FOG-Episoden und willkürlichen Stopps	39
2.4.3.	Definition der für die Gangcharakterisierung verwendeten Sequenzen.....	41
2.4.4.	Definition von krankheitsdominantem und nicht-dominantem Bein	43
2.5.	Definition der Zeitmarken eines Gangzyklus und Berechnung der Gangparameter	44
2.5.1.	Berechnung der Asymmetrie der Parameter zwischen beiden Sprunggelenken.....	47
2.6.	Berechnung weiterer Bewegungseigenschaften	47
2.6.1.	Berechnung des Freezing Ratio Index.....	48
2.6.2.	Berechnung der maximalen Kreuzkorrelation	49
2.6.3.	Berechnung der durchschnittlichen Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit.....	50
2.6.4.	Berechnung der Standardabweichung der Beschleunigung von Rumpf und Sprunggelenken	50
2.6.5.	Berechnung der Rumpfrotation.....	51
2.7.	Statistische Auswertung	51
2.7.1.	Korrelation nach Pearson	52
2.7.2.	Paarweise Vergleiche	52
2.7.3.	Analyse verschiedener Zeitfenster vor FOG-Beginn.....	53
3.	Ergebnisse	55
3.1.	Ergebnisse der Voruntersuchung	55
3.2.	Deskription der erfassten FOG-Episoden und willkürlichen Stopps	56
3.3.	Korrelation zwischen Anzahl an FOG und Fragebögen	58
3.4.	Vergleich der maximalen Winkelgeschwindigkeit, Schwungzeit und Schrittzeit.....	59
3.5.	Vergleich der Variabilität der maximalen Winkelgeschwindigkeit, Schrittzeit und Schwungzeit	63
3.6.	paarweiser Vergleich des Freezing Ratio Index (FI).....	64
3.6.1.	Vergleich der verschiedenen prä-FOG-Zeitfenster	67
3.7.	Vergleich der maximalen Kreuzkorrelation.....	67
3.7.1.	Vergleich der verschiedenen Zeiträume	69

3.8.	Vergleich der Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten	70
3.8.1.	Vergleich der verschiedenen Zeiträume	72
3.9.	Vergleich der lumbalen Rotationswinkel (lumbRot)	72
3.10.	Vergleich der Standardabweichung der Beschleunigung von Rumpf und Beinen	74
3.10.1.	Vergleich der verschiedenen Zeiträume	77
4.	Diskussion	78
4.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	78
4.1.1.	Prä-FOG und prä-WS während geradeaus Gehen.....	78
4.1.2.	Prä-FOG während Drehungen.....	80
4.2.	Methodologische Überlegungen.....	82
4.3.	Klinische Scores und das Potential triaxialer Sensoren	83
4.4.	Progrediente Störung des Gehens kündigt FOG-Episoden an.....	84
4.5.	Prä-FOG und posturale Instabilität.....	87
4.6.	Freezing Ratio Index – sowohl Detektion als auch Prädiktion von FOG	88
4.7.	Kontrollierte Gangmodulation vor willkürlichen Bewegungsunterbrechungen.....	90
4.8.	Die Dauer der prä-FOG-Phase	91
4.9.	Definition individueller prä-FOG-Phase und die Anwendung zu Hause – ein Ausblick	92
5.	Zusammenfassung.....	95
6.	Literaturverzeichnis	97
7.	Erklärung zum Eigenanteil	111
8.	Danksagung.....	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Stand- und Schwungphasen	8
Abbildung 2: Darstellung der an Bewegungsplanung und -modulation beteiligten Systeme	11
Abbildung 3: Versuchsablauf.....	32
Abbildung 4: Lage der Sensoren	36
Abbildung 5: Darstellung der Bewegungsrichtungen um drei Achsen, die von den Gyroskopen erfasst werden.....	37
Abbildung 6: Darstellung der von den Akzelerometern und Magnetometern der Sensoren erfassten Bewegungsrichtungen in drei Achsen	38
Abbildung 7: Algorithmus zur Bestimmung der FOG-Episoden.....	40
Abbildung 8: Beispiel für Ermittlung von Start und Ende des Gehens.....	42
Abbildung 9: Beispiel für Ermittlung der Drehbewegungen	43
Abbildung 10: Darstellung der Zeitpunkte für "toe-off", "midswing", "heel-strike" und "midstance"	44
Abbildung 11: Darstellung der Gyroskopdaten des krankheitsdominanten (D) und nicht-dominanten (ND) Sprunggelenks um die mediolaterale Achse von PD13.	50
Abbildung 12: prozentuale Anteile der FOG-Episoden beim Starten, geraden Gehen und während Drehungen als Kreisdiagramm.....	57
Abbildung 13: durchschnittliche Anzahl an FOG-Episoden pro Versuchsdurchgang für jeden Probanden	57
Abbildung 14: Darstellung der Korrelation zwischen mittlerer Anzahl der FOG-Episoden pro Versuch und NFOGQ bzw. UPDRS Teil III	58
Abbildung 15: Graphische Darstellung der maxWg für D und ND	60
Abbildung 16: Graphische Darstellung der SZ für D und ND	60
Abbildung 17: Graphische Darstellung der SWZ für D und ND in der prä-FOG-Phase	61
Abbildung 18: Graphische Darstellung der SWZ für D und ND in der prä-WS-Phase	62
Abbildung 19: Graphische Darstellung der SZ für D und ND in der prä-WS-Phase	62

Abbildung 20: Graphische Darstellung der Variabilität der SWZ	64
Abbildung 21: Graphische Darstellung des FI und FI ap für D und ND	66
Abbildung 22: Graphische Darstellung der maxKk im geraden Gehen	68
Abbildung 23: Graphische Darstellung der maxKk im Drehen.....	69
Abbildung 24: Darstellung der Medianwerte der maxKk für die verschiedenen Zeiträume	70
Abbildung 25: Graphische Darstellung der WgSD im geraden Gehen	71
Abbildung 26: Darstellung der Mittelwerte der verschiedenen Zeitphasen vor FOG für die Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse.....	72
Abbildung 27: Graphische Darstellung der lumbRot in Drehungen	74
Abbildung 28: Graphische Darstellung der lumbAkz im geraden Gehen.....	76
Abbildung 29: Graphische Darstellung der lumbAkz in Drehungen.....	76
Abbildung 30: Graphische Darstellung der Beschleunigung der Sprunggelenke während Drehungen.....	77
Abbildung 31: Darstellung der wichtigsten, für prä-FOG im geraden Gehen spezifischen, Parameter und der Ergebnisse für prä-WS.....	80
Abbildung 32: Darstellung der wichtigsten Unterschiede zwischen dominantem und nicht-dominantem äußerem Drehbein	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der Probanden	29
Tabelle 2: Paradigmen, die von den Patienten durchgeführt wurden	34
Tabelle 3: Beschreibung der Berechnung der Gangparameter in Bezug auf die zuvor bestimmten Zeitmarken	46
Tabelle 4: Ergebnisse der Voruntersuchung	55
Tabelle 5: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für maximale Winkelgeschwindigkeit (maxWg), Schwungzeiten (SWZ) und Schrittzeit.....	59
Tabelle 6: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Variabilität der maxWg, SWZ und SZ;.....	63
Tabelle 7: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für den FI bzw. FI ap mittels Wilcoxon-Tests.....	65
Tabelle 8: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der maximalen Kreuzkorrelation (maxKk)	67
Tabelle 9: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten (WgSD).....	71
Tabelle 10: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des lumbalen Rotationswinkels (lumbRot).....	73
Tabelle 11: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Standardabweichung der lumbalen Akzeleration (lumbAkz) sowie der Beschleunigung der Sprunggelenke (DAkz bzw. NDAkz).....	75

Abkürzungsverzeichnis

APA	Anticipatory Postural Adjustments
CLR	Cerebellar locomotor region
D	Krankheitsdominante untere Extremität
DAkz	Standardabweichung der Akzeleration des krankheitsdominanten Beins in anteroposteri- erer Richtung
FI	Freezing Ratio Index
FI ap	Freezing Ratio Index in anteroposteriorer Be- wegungsrichtung
FOG	Freezing Of Gait
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
LED	Levodopa Equivalent Dose
lumbAkz	Standardabweichung der lumbalen Beschleu- nigung in anteroposteriorer Richtung
lumbRot	Lumbaler Rotationswinkel
M	Mittelwert
maxKk	maximale Kreuzkorrelation der Winkelge- schwindigkeiten um die mediolaterale Achse zwischen rechtem und linkem Sprunggelenk
maxWg	Maximale Winkelgeschwindigkeit
Md	Median
MLR	Mesencephalic locomotor region
Ncl.	Nucleus
ND	Nicht-krankheitsdominante untere Extremität
NDAkz	Standardabweichung der Akzeleration des nicht-dominanten Beins in anteroposteriorer Richtung
NFOG-Q	New Freezing Of Gait Questionnaire
PDQ-39	Parkinson Disease Questionnaire

PPN	Ncl. Pedunculopontinus
SD	Standard Deviation
SLR	Subthalamic locomotor region
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
STN	Nucleus subthalamicus
SWZ	Schwungzeit
SZ	Schrittzeit
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Var	Variabilität
WgSD	durchschnittliche Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse der Sprunggelenke

1. Einleitung

1.1. Vorwort – der Mensch und die Mobilität

Die Fähigkeit zur selbstständigen Fortbewegung spielt für den Menschen in allen Lebensphasen eine entscheidende Rolle. Gerne wird räumliche Mobilität von uns mit dem Gefühl von Freiheit und Autonomie assoziiert. So fiebert die Mutter den ersten Schritten des Nachwuchses entgegen und der Jugendliche erwartet sehnsüchtig das erste Auto. Das Streben nach Fortbewegung zieht sich durch das menschliche Leben. Neben der Bedeutung von Mobilität zur Bewältigung der Aufgaben des alltäglichen Lebens nimmt sie auch bei der Teilhabe am sozialen Leben in unserer Gesellschaft häufig eine wichtige Rolle ein. Eine Einschränkung der Mobilität stellt dementsprechend ein einschneidendes Ereignis im Leben eines Menschen dar, welches mit einer plötzlichen Angewiesenheit auf Hilfe und dem Verlust der Unabhängigkeit einhergeht. Störungen des menschlichen Gangbildes im Rahmen von Erkrankungen sind deswegen ein bedeutender Faktor für die Lebensqualität und gehen neben der Gefahr von Verletzungen durch Stürze mit einer psychischen Belastung für Betroffene und Angehörige einher. Der Erhalt von Mobilität nimmt somit eine zentrale Rolle in unserer vom steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung geprägten modernen Medizin ein.

1.2. Das menschliche Gehen

Der aufrechte, menschliche Gang ist geprägt durch einen koordinierten Ablauf der Bewegung der Extremitäten, die sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Gehens in einer bestimmten Position und Bewegungsausführung befinden, und der Rumpfhaltung. Dieser Ablauf erfordert einen Wechsel aus monopedalen Phasen, bei denen ein Fuß Kontakt zum Untergrund hat, und dem Bodenkontakt beider Füße während bipedalen Gangphasen und ergibt sich aus einem komplexen Zusammenspiel vieler Muskelgruppen (Hughes und Jacobs 1979).

1.2.1. *Gangzyklus und Gangphasen*

Generell setzt sich das gesamte menschliche Gehen aus vielen einzelnen Gangzyklen, die als Zeitraum vom Aufsetzen der Ferse („heel-strike“) eines Fußes bis zum nächsten Aufsetzen desselben Fußes definiert werden, zusammen. Ein Gangzyklus wird wiederum in zwei Phasen, die Stand- und die Schwungphase aufgeteilt, welche nochmals jeweils in vier, also insgesamt acht, Unterphasen aufgeteilt werden können.

Diese Phasen sind in Abbildung 1 dargestellt. Beim initialen Kontakt (1), dem Beginn der Standphase, handelt es sich um die Phase des Auftreffens der Ferse auf dem Grund („heel-strike“). Es folgt eine Stoßdämpfungsphase (2), in der beide Beine Kontakt zum Untergrund haben, das Körpergewicht aber auf das sich in der Standphase befindende Referenzbein verlagert wird. Dieser Abschnitt endet, sobald der kontralaterale Fuß mit der Schwungphase beginnt. Während der mittleren Standphase (3) verlagert sich das Körpergewicht nach ventral auf den Vorfuß des stehenden Referenzbeins. In der terminalen Standphase (4) verlagert sich das Körpergewicht schließlich über diesen Fuß hinaus nach ventral und die Ferse hebt ab („heel-off“). In der Vorschwungphase (5) besitzen wiederum beide Beine Bodenkontakt bis schlussendlich auch der Vorfuß des ipsilateralen Fußes abhebt („toe-off“). In der initialen Schwungphase (6) beschleunigt das Referenzbein, bis es sich gegenüber dem Standbein befindet, woraufhin sich die mittlere Schwungphase (7) („mid-swing“) anschließt. Diese

endet, sobald sich der schwingende Fuß vor dem stehenden befindet. Die terminale Schwungphase (8) endet wiederum mit dem Aufsetzen der Ferse auf den Boden, was den Beginn des folgenden Zyklus markiert (Tao et al. 2012, Hughes und Jacobs 1979). Studien zeigen, dass die Standphase bei jungen, gesunden Menschen etwa 60% und die Schwungphase dementsprechend 40% beträgt (Stolze et al. 1998, Blanc et al. 1999). Es gibt Evidenz, dass bei Menschen über 70 Jahren die Standphase sogar etwa 64% des Gangzyklus einnimmt (Hollman et al. 2011).

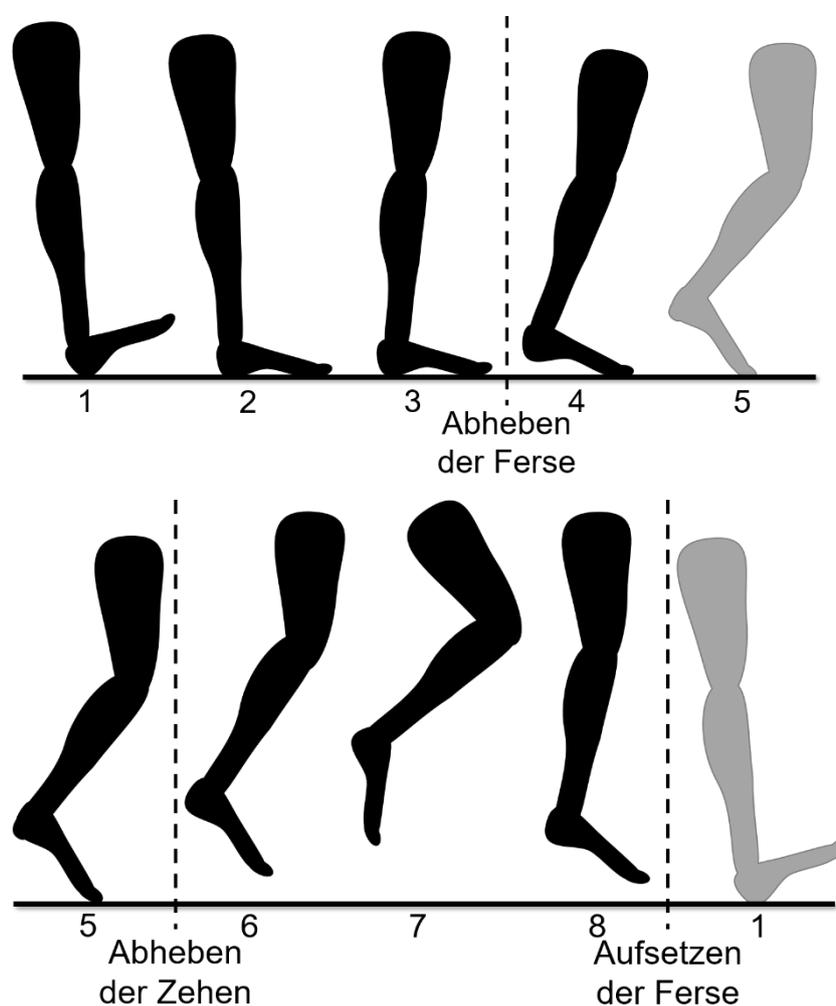


Abbildung 1: Darstellung der Stand- (oberer Bildteil) und Schwungphasen (unterer Bildteil)

1.2.2. *Entstehung und Kontrolle von Bewegung*

Diese komplexe, synchronisierte Abfolge von Bewegung, die zu unserem menschlichen Gehen führt, müsste demnach unsere gesamte Aufmerksamkeit erfordern. Wie also schafft es unser Gehirn diesen Vorgang praktisch im Hintergrund ohne große Anstrengung ablaufen zu lassen?

Eine wichtige Annahme stellt das Vorhandensein sogenannter spinaler Lokomotionsgeneratoren (SLG) dar. Diese ermöglichen die Durchführung eines rhythmischen, repetitiven Bewegungsprogramms, welches sowohl agonistisch, als auch antagonistisch wirkende Muskeln aktiviert oder inhibiert und die für das Gehen erforderliche Bewegungsabfolge ermöglicht (Grillner 1985, Grillner 2003). Offen bleibt jedoch die Frage, wodurch der Start solcher Bewegungsprogramme initiiert und wie diese moduliert und beispielsweise an die Veränderung äußerer Gegebenheiten angepasst werden können.

Untersuchungen an Katzen, denen das Großhirn entfernt wurde, brachten Erkenntnisse zur Kontrolle des Gehens. Hierbei zeigte sich, dass diese Katzen trotzdem fähig waren zu gehen. Die Durchtrennung des Hirnstammes auf unterschiedlichen Höhen zeigte, dass eine präcolliculäre-postmammiläre Durchtrennung dazu führt, dass eine Ganginitiierung nur mittels Stimulation der sogenannten „mesencephalic locomotor region“ (MLR) möglich ist (Shik et al. 1966). Eine präcolliculäre-prämammiläre Durchtrennung allerdings ermöglicht eine weiterhin spontane Ganginitiierung (Mori 1987). Dies weist auf das Vorhandensein einer für das Beginnen des Gehens wichtige Struktur in dieser Region hin, die als „subthalamic locomotor region“ (SLR) bezeichnet wird.

Vorgeschlagen wird die Einteilung in drei Systeme, die Bewegungen modulieren. Dazu zählen die bereits erwähnten MLR und SLR sowie die „cerebellar locomotor region“ (CLR) (Snijders et al. 2016), deren Zusammenhänge sowie die Rolle der Basalganglien vereinfacht in Abb. 2 dargestellt werden. Hierbei beinhaltet die MLR hauptsächlich den Ncl. pedunculo-pontinus (PPN) und den

Ncl. cuneiformis Die SLR entspricht anatomisch größtenteils dem lateralen Hypothalamus und die CLR dem medialen Anteil des Cerebellums (Snijders et al. 2016).

Der Ncl. pedunculopontinus hemmt den Muskeltonus, moduliert außerdem Bewegungsparameter und verfügt neben cholinergen Neuronen auch über glutamerge und GABAerge Efferenzen (Sherman et al. 2015, Takakusaki et al. 2016). Der Ncl. cuneiformis hingegen scheint beim Auslösen von Bewegung eine Rolle zu spielen (Takakusaki et al. 2003). Auch weist eine erhöhte Aktivität von Neuronen der MLR bei Erhöhen der Schrittfrequenz auf deren Rolle bei der Modulation der Ganggeschwindigkeit hin (Piallat et al. 2009). Die MLR aktiviert den Bewegungspfad, der die spinalen Lokomotionsgeneratoren ansteuert, über die *Formatio reticularis* (Garcia-Rill et al. 1987). Auch CLR und SLR scheinen mit diesem Pfad in Verbindung zu stehen (Mori et al. 1998). Die SLR erhält Information aus Hippocampus und Amygdala, die über Verbindungen zum Ncl. *Accumbens* außerdem über den *Globus pallidus* und SNr Einfluss auf MLR und den Ncl. *pedunculopontinus* nehmen. Dies scheint auf einen belohnungsorientierten Aspekt von Bewegungskontrolle hinzuweisen (Lynd-Balta und Haber 1994, Swanson und Mogenson 1981).

Ebenfalls zu beachten sind die Einflüsse kortikaler Areale, wie des visuellen und parietalen Kortex, die das Gehen auf Umgebungsinformationen anpassen (Marigold und Drew 2011).

Eine „Schaltstelle“ der Bewegungsplanung bilden hierbei die Basalganglien, bestehend aus dem Striatum, zu dem Putamen und der Ncl. *Caudatus* zählen, *Globus pallidum* (GP), Ncl. *Subthalamicus* (STN) und *Substantia nigra* (SN). Der *Globus pallidum* kann des Weiteren in *Globus pallidum internus* (GPi) und *externus* unterteilt werden, während bei der *Substantia nigra pars compacta* (SNc) und *pars reticularis* (SNr) unterschieden werden. Über Disinhibition und Inhibition des Thalamus führen diese zu Förderung oder Hemmung von Bewegungsvorgängen. Der direkte Weg dieser Schleife führt über Aktivierung des Striatums durch den Kortex zu einer Hemmung des GPi und der SNr und fördert somit Bewegungsvorgänge durch Enthemmung der Thalamusaktivität. Ein indirekter Weg hingegen führt über die Hemmung des *Globus pallidus externus*

Zusammenfassend werden also spinale Bewegungsprogramme, die zur Durchführung rhythmisch wiederkehrender Bewegungsabläufe wie der Gehbewegung führen, gesteuert und moduliert durch Bewegungssysteme der Hirnstammregion sowie Informationen kortikaler Areale.

1.3. Parkinsonsyndrom: Pathophysiologie und klinisches Phänomen

Im Jahr 1817 beschrieb der englische Arzt James Parkinson die langsam fortschreitende „Schüttellähmung“ in seinem „An Essay on the Shaking Palsy“. Als Kardinalsymptome dieses Parkinsonsyndroms werden eine allgemeine Verlangsamung, die Bradykinese, der Ruhetremor mit einer Frequenz von etwa 4-6 Hz, der Rigor und die posturale Instabilität beschrieben (Jankovic 2008). Neben weiteren motorischen Symptomen, wie dem typischen Stand- und Gangbild (s.u.), der reduzierten Mimik (Hypomimie), leiser monotoner Stimme und Schluckstörungen, spielen auch nicht-motorische Komponenten der Erkrankung wie vegetative Störungen (Störungen der Miktion und Obstipationen), aber auch neuropsychiatrische Aspekte, wie die depressive Verstimmung, eine große Rolle im Hinblick auf die Lebensqualität des Patienten (Garcia-Ptacek und Kramberger 2016, Jankovic 2008).

Heute wird das idiopathische Parkinsonsyndrom als Multisystemerkrankung bezeichnet. Neben dem Mangel an Dopamin konnte auch eine Störung weiterer Transmittersystemen, wie Serotonin, Noradrenalin und Acetylcholin bei Parkinsonpatienten nachgewiesen werden, sodass die ursprüngliche Annahme einer reinen Dopaminmangel-Erkrankung zunehmend verlassen wird (Shulman et al. 2011, Hattori et al. 2014).

Auf zellulärer Ebene kann eine zytoplasmatische Ablagerung von Einschlusskörpern, den sogenannten Lewy-Körpern, hauptsächlich bestehend aus einer Aggregation von α -Synuclein beobachtet werden, welche durch Beeinträchtigung von Stoffwechselfvorgängen der Zellen zur Degeneration der neuronalen Zellen führt (Dickson 2012). Braak et al. vermuten eine Ausbreitung der Lewy-

Körper in bestimmter Reihenfolge innerhalb vulnerabler neuronaler Systeme. So beschreibt die sogenannte Braak-Hypothese einen möglichen Beginn im Nasenraum oder dem Magen-Darm-Trakt nach Kontakt mit einem uns bisher unbekanntem Pathogen. Über olfaktorische Nervenenden bzw. den Nervus vagus gelingt das Fortschreiten der Lewy-Körper-Bildung im zentralen Nervensystem über autonome Gebiete im Hirnstamm und Teile des motorischen Systems bis in den Kortex (Braak et al. 2003b, Braak et al. 2003a). Aus der Beeinträchtigung der verschiedenen Systeme ergibt sich schließlich der Symptomkomplex des Parkinsonsyndroms. Beispielsweise kommt es zu einer Degeneration dopaminerg, nigrostriataler Neuronen, sodass es zur Verminderung der Aktivierung des auf Seite 11 beschriebenen direkten sowie Hemmung des indirekten Pfades kommt. Durch die Überaktivität des enthemmten STN und in der Folge auch des GPi und der SNr kommt es schließlich zur Inhibition des Thalamus und der thalamo-cortikalen Bahnen, was als Erklärungsansatz für die hypo- bis akinetische Komponente des Krankheitsbildes dient.

Neben dem klassischen Morbus Parkinson, können auch atypische Parkinsonsyndrome, die im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen vorkommen und eher schlecht auf die Therapie mit L-Dopa ansprechen, die beschriebene Symptomatik hervorrufen. Der Kreis der atypischen Parkinsonsyndrome umfasst einerseits Tautopathien, die durch die cerebrale Ablagerung von Tau-Proteinen charakterisiert wird. Hierzu zählt die Progressive Supranukleäre Blickparese, die vor allem durch die Störung der willkürlichen Okulomotorik und eine frühe posturale Instabilität gekennzeichnet ist. Des Weiteren zählt zu den Tautopathien auch die kortikobasale Degeneration, die typischerweise mit einer eher einseitigen Parkinsonsymptomatik und Myoklonien und Dystonien einhergeht. Andererseits zählen die Multisystematrophie, bei der eine frühe autonome Störung auftritt und die Lewy-Body-Demenz, die neben dem Parkinsonsyndrom vor allem eine fortschreitende Demenz und weitere neuropsychiatrische Beteiligung aufzeigt als sogenannte Synucleopathien zum Formenkreis der atypischen Parkinsonsyndrome. Letztere werden durch eine neuronale Ablagerung von fehlgefaltetem α -Synuclein gekennzeichnet. (Levin et al. 2016).

Abzugrenzen hiervon ist das sekundäre Parkinsonsyndrom, bei dem die Symptomatik nicht durch neurodegenerative Prozesse verursacht wird, sondern beispielsweise medikamentös oder traumatisch bedingt ist.

Unter allen Symptomen des Parkinsonsyndroms zählen Gangstörungen zu den am meisten belastenden und die Lebensqualität einschränkenden. Hierbei spielt vor allem der Erhalt der Selbstständigkeit im Alltag für die Patienten eine wichtige Rolle. Auch führen Stürze in Folge eines gestörten Gehens zu einer hohen Hospitalisierungsrate bei Parkinsonpatienten (Fasano et al. 2017, Thurman et al. 2008). Neben den Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, leiden vor allem die an einer Progressiven Supranukleären Blickparese erkrankten Patienten an sehr früh auftretenden Gang- und Gleichgewichtsstörungen (Giagkou et al. 2019).

1.3.1. Dauerhafte und zeitlich begrenzte Gangbildveränderungen

Gangveränderungen bei Patienten mit Parkinsonsyndrom können in dauerhaft vorhandene und zeitlich begrenzte Gangstörungen eingeteilt werden (Giladi et al. 2013). Zu den dauerhaften Gangveränderungen zählt ein kleinschrittiges, „schlurfendes“ Gangbild. Betrachtet man zudem die Körperhaltung während des Gehens, fallen häufig ein Vornüberbeugen des Oberkörpers und ein vermindertes Mitschwingen der Arme auf (Ebersbach et al. 2013). Zusätzlich zu den dauerhaften, für das Parkinsonsyndrom charakteristischen Gangveränderungen, können zeitlich begrenzte Gangstörungen, wie Festinationen und Freezing Of Gait (FOG), die Fortbewegung beeinträchtigen.

Festinationen sind durch eine Erhöhung der Schrittfrequenz, eine Verminderung der Schrittlänge und ein Vornüberbeugen des Rumpfes charakterisiert (Nieuwboer et al. 2001). Vermutet wird, dass diese Veränderung der Gangparameter einen Versuch den durch das Vornüberbeugen des Oberkörpers nach ventral verlagerten Körperschwerpunkt auszugleichen darstellt (Giladi et al. 2001). Hierbei wird auch eine positive Relation zwischen der Häufigkeit von Festinationen und der Häufigkeit und Schwere von FOG beschrieben. Neuere Untersuchungen beschäftigen sich mit dem kausalen Zusammenhang zwischen

den beiden Gangveränderungen (Ou et al. 2018, Morris et al. 2008). Festinationen werden hierbei in zwei Phänotypen gegliedert, wobei der erste Phänotyp eine Verminderung der Schrittlänge mit kompensatorischer Erhöhung der Schrittfrequenz beschreibt und häufig mit dem Auftreten von Freezing Of Gait (FOG, s.u.) oder Stürzen endet. Beim zweiten Phänotyp beginnt die Sequenz mit dem Vornüberbeugen des Rumpfes, was durch schnelle, kurze Schritte kompensiert werden soll und häufiger direkt in Stürzen endet (Nonnekes et al. 2019).

1.3.2. *Freezing Of Gait (FOG)*

Die wohl am meisten beeinträchtigende Gangveränderung des Parkinsonsyndroms stellt das sogenannte Freezing Of Gait dar. Von Patienten beschrieben mit dem Gefühl „am Boden festzukleben“ (Snijders et al. 2008), wird FOG klinisch charakterisiert durch die Unfähigkeit einer effektiven Vorwärtsprogression des Gehens, welche zeitlich begrenzt auftritt (Giladi und Nieuwboer 2008). Risikofaktoren für das Auftreten von FOG stellen ein höheres Alter, eine lange Krankheitsdauer, höhere Werte des UPDRS III, eine gering ausgeprägte Tremorsymptomatik und eine höhere Levodopadosis dar. Zudem können auch nicht-motorische Eigenschaften wie eine verminderte Fähigkeit den Fokus zwischen verschiedenen Aufgaben zu wechseln sowie ein erhöhtes Angstniveau als prädiktive Faktoren genannt werden (Ehgoetz Martens et al. 2018a). Auch tritt das Phänomen bei Patienten, die jünger erkrankt sind (sogenanntes „early-onset“) vermutlich früher auf als bei Patienten, die bei Erkrankungsbeginn bereits älter als 60 Jahre waren (Contreras und Grandas 2012).

1.3.3. *Subtypen und Phänotypen des FOG*

FOG zeigt sich trotz der Gemeinsamkeit einer gestörten Vorwärtsprogression in seinem Erscheinungsbild sehr variabel.

Versuche Klassifikationen für FOG- Subtypen zu finden orientieren sich an verschiedenen Kriterien: Abhängigkeit von Medikamenteneinnahme, Phänotypisierung anhand klinischer Beobachtung oder Einfluss von Umgebungsfaktoren. Dieses Kapitel stellt die wichtigsten Ansätze zur Einteilung von FOG in Subgruppen dar.

Zum einen wird unterschieden zwischen FOG, welches bevorzugt in einem Zeitraum ohne Medikamenteneinnahme oder nachlassender Medikamentenwirkung (sog. „off-state“ bzw. „sudden-off“), FOG, welches sich größtenteils resistent gegen die medikamentöse Therapie zeigt und FOG, das bevorzugt durch Levodopaeinnahme induziert wird aber im Off nicht vorhanden ist. Letzteres wird auch als „paradoxes On-Freezing“ bezeichnet und tritt wesentlich seltener auf (Espay et al. 2012).

Des Weiteren wird durch die klinische Beobachtung von FOG-Episoden eine Einteilung in drei unterschiedliche Phänotypen vorgeschlagen. Beobachtet wird beim ersten Phänotyp eine stark gestörte Vorwärtsprogression, die sich in einer gerade noch mit bloßem Auge erkennbaren Vorwärtsbewegung durch kleine Schritte zeigt. Der zweite Phänotyp wird in der Literatur auch als „trembling in place“ bezeichnet und zeichnet sich durch ein schrittartiges Zittern der Beine aus, wobei jedoch keine Vorwärtsbewegung entsteht. Als dritter und seltenster Phänotyp wird das akinetische FOG genannt, bei dem eine Bewegung der Extremitäten komplett ausbleibt (Schaafsma et al. 2003).

Eine wichtige Rolle spielen auch die äußeren Umstände und Bewegungsformen, die vermehrt FOG-Episoden auszulösen scheinen. So kann das Phänomen gehäuft bei der Durchführung von Drehbewegungen (Schaafsma et al. 2003) und beim Passieren von Türen oder kurz vor Erreichen eines Zieles beobachtet werden (Dietz et al. 1990). Zu unterscheiden sind außerdem die durch dual-task- Aufgaben ausgelösten FOG-Episoden (Nieuwboer et al. 2001). Als weiterer Subtyp gilt durch Emotionen induziertes FOG wobei die Betroffenen in klinischen Scores zur Angst signifikant höhere Werte erzielen (Lieberman 2006).

Die genannten Aspekte legen eine Einteilung in durch motorische Gegebenheiten ausgelöstes FOG (Starthemmung, Drehung, Erreichen eines Zieles), durch Angst verstärktes FOG und durch Ablenkung der Aufmerksamkeit verstärktes FOG nahe, wie sie von Ehgoetz Martens et al. (2018b) vorgeschlagen wurde.

1.3.4. Einfluss der Therapieoptionen auf FOG

Bei dopaminsensiblen FOG ist die Gabe von Levodopa noch immer die Therapie der ersten Wahl, da die Häufigkeit und Dauer der Episoden reduziert werden kann (Fietzek et al. 2013, Nonnekes et al. 2015). Nicht so eindeutig zeigt sich hingegen die Datenlage zum Einfluss von Dopaminagonisten auf Freezing Of Gait. Während Studien die Verbesserung motorischer Symptome unter Therapie mit Dopaminagonisten und weniger motorische Fluktuationen zeigten (Ikeda et al. 2016, Serrao et al. 2015), ergaben sich aus einer Studie von Rascol et al. (2000) Hinweise auf ein höheres Risiko für das Auftreten von FOG unter Ropinirol verglichen mit einer Levodopatherapie.

Bei Leidensdruck verursacht durch häufige motorische Fluktuationen unter medikamentöser Therapie ist zudem die kontinuierliche intestinale Gabe eines Gels bestehend aus Levodopa und Carbidopa mit oder ohne Entacapone zur Besserung der motorischen Symptomatik denkbar (Olanow et al. 2014, Gao et al. 2020).

In den vergangenen Jahren gewann die Therapie mittels Tiefer Hirnstimulation (THS) zunehmend an Bedeutung. Vor allem bei unkontrollierbaren Fluktuationen oder Nebenwirkungen unter medikamentöser Therapie bietet THS eine Therapieoption bei Freezing Of Gait. Studien zur Entwicklung von FOG unter Stimulation des STN konnten eine reduzierte Häufigkeit und Schwere von FOG zumindest in den ersten 2-5 Jahren nach Implantation zeigen (Schüpbach et al. 2005, Vercruyssen et al. 2014, Barbe et al. 2020). Vor allem dopasensibles FOG scheint positiv auf die STN-Stimulation anzusprechen (Cebi et al. 2020). Dabei konnten signifikant bessere Effekte auf FOG durch Stimulation mit niedrigeren

Frequenzen von 60 Hz im Vergleich zu Einstellungen mit höheren Frequenzen erreicht werden (Xie et al. 2015, Moreau et al. 2008).

Aufgrund der trotzdem sehr variablen Effekte der STN-Stimulation auf FOG sind weitere Stimulationsziele Gegenstand der Forschung. Da mithilfe des kaudalen Kontakts der Elektrode der STN-Stimulation häufig erreichbar, bietet sich die Substantia Nigra (SNr) als mögliches Ziel an. Einige Studien zeigen, dass eine kombinierte Stimulation von STN und SNr einen größeren Effekt auf FOG haben könnte, als eine isolierte Stimulation des STN (Brosius et al. 2015, Weiss et al. 2013). Ein Grund für die positiven Ergebnisse auf FOG durch Stimulation der SNr könnte ein positiver Einfluss vor allem auf die Gangparameter mit zeitlicher Komponente, wie die Symmetrie der jeweiligen Schwungzeiten, sein (Scholten et al. 2017). Allerdings muss auch ein möglicher negativer Effekt auf FOG, vor allem bei Lokalisation der stimulierenden Elektrode im anterioren Bereich der Zona incerta oder des Forel-Felds H2, welche sich im Subthalamus kranial des STN befinden, berücksichtigt werden (Fleury et al. 2016).

Einen weiteren Therapieansatz bieten nicht-invasive und nicht-medikamentöse Möglichkeiten. Einen positiven Effekt auf FOG zeigen Studien zu kognitiven Trainingsmethoden. Eine Kombination von Cueing-Strategien und Bewegungsstrategien bei drohendem FOG konnte nach zweiwöchigem Training das Auftreten von FOG reduzieren (Fietzek et al. 2014). Cueing kann hier sowohl auditorisch durch Metronome, visuell beispielsweise durch Laserpointer oder mental durch Zählen erfolgen.

Neuere Möglichkeiten für einen Einsatz von visuellen Cues zur Reduktion von FOG bieten Smartglasses, die rhythmisch aufleuchtende Signale zeigen (Zhao et al. 2016), oder der Einsatz von Schuhen, die ein Laserlichtsignal geben (Barthel et al. 2018).

Auditorische Signale beispielsweise durch Apps auf dem Smartphone könnten das Gehen von Parkinsonpatienten positiv beeinflussen (Lopez et al. 2014).

Ebenso wie FOG selbst zeigen sich auch die Therapieoptionen vielseitig und individuell variabel in ihrer Effektivität. Deutlich wird, dass für die Behandlung von

FOG aktuell eine auf den Patienten individuell angepasste Kombination der medikamentösen, THS-basierten und nicht-invasiven Therapieoptionen zur Verminderung der Komplikationen im Alltag verursacht durch FOG notwendig ist.

1.4. Entstehung von FOG

Der Entstehungsmechanismus von FOG bleibt in seinen Einzelheiten weiterhin unklar. Verschiedene Erklärungsmodelle versuchen die zugrundeliegenden pathologisch veränderten Mechanismen darzustellen und dementsprechend Faktoren aufzuzeigen, die das Auftreten von FOG-Episoden begünstigen.

1.4.1. *Pathophysiologische Erklärungsmodelle des FOG-Phänomens*

Einen möglichen Erklärungsansatz zur Entstehung von FOG beinhaltet das sogenannte „threshold model“. Dieses beschreibt FOG als Folge einer Akkumulation motorischer Defizite, wobei es bei Überschreiten einer Schwelle zu einer motorischen Blockade kommt (Plotnik et al. 2012). Patienten, die unter FOG leiden, zeigten im Vergleich zu Patienten ohne FOG auch während des Gehens zwischen FOG-Episode eine erhöhte Variabilität an Schrittdauer als Indikator eines gestörten Gangrhythmus (Hausdorff et al. 2003) sowie eine größere Diskrepanz zwischen der Schwungphase des rechten und linken Beines, was auf eine vermehrte Asymmetrie des Gehens schließen lässt (Plotnik et al. 2005). Diese Gangveränderungen könnten auf eine erhöhte Vulnerabilität für das Erreichen dieser Schwelle und somit das Auftreten von FOG hindeuten. Des Weiteren ist ein vermehrtes Auftreten von FOG während Drehungen oder kurz vor Erreichen von Zielen erklärbar, da diese Bewegungsformen den Patienten zur Veränderung und Asymmetrie der Schrittdauer und Schrittlänge zwingen. Auch während dem zeitgleichen Durchführen von Gangbewegung und dual-task-Aufgaben konnte eine erhöhte Asymmetrie der Schrittbewegungen von rechtem und linkem Bein beobachtet werden (Yogev et al. 2005, Giladi und Hausdorff 2006),

sodass die mentale Ablenkung die Wahrscheinlichkeit des Überschreitens einer Schwelle der Gangdegeneration erhöhen könnte.

Einen weiteren Erklärungsversuch zur Entstehung von FOG liefern Jacobs et al. (2009) mit ihrer Theorie zur Entkopplung zwischen stereotypen, vorgeplanten Bewegungsfolgen und der gewünschten motorischen Antwort. Während der Vorbereitung der Schritte bei gesunden Personen läuft eine stereotype Adaption von Bewegungsvorgängen, sogenannte APA's (anticipatory postural adjustments), ab. Diese beinhalten beispielsweise eine Verlagerung des Körperschwerpunktes nach ventral und lateral in Richtung des Standbeines während des ersten Gangzyklus (Elble et al. 1994). Bei Patienten mit FOG wurden anstelle von einer gerichteten Anpassung multiple APA's sowie zeitgleiches Zittern der Knie festgestellt (Jacobs et al. 2009), sodass das bereits beschriebene „trembling in place“ als Ergebnis dieser wiederholten APA's gedeutet wird. Die Entstehung von FOG könnte somit einer gestörten Kopplung dieser Anpassungsvorgänge mit den Schritten des Gangzyklus geschuldet sein.

Ein weiteres Modell beschreibt eine Interferenz zwischen verschiedenen, normalerweise parallel arbeitenden modulierenden Anteilen der Basalganglienschleife (z.B. sensomotorische Schleife, limbische Schleife,...) verursacht durch Verlust von neuronalen Reserven (Lewis und Barker 2009). Dies führt zu einer Konvergenz der Anteile und übermäßigen Hemmung des Thalamus und Ncl. Pedunculopontinus und somit zur Begünstigung von FOG. Durch seine Rolle bei der Bewegungsmodulation und Muskeltonusregulierung könnte vor allem der PPN, der beim Parkinsonsyndrom durch die Überaktivität von STN, GPi und SNr vermehrt gehemmt wird sowie selbst degenerativen Prozessen unterliegt, zu der Entstehung von FOG beitragen (Lee et al. 2000). In Tiermodellen konnten vermehrt Gangstörungen und posturale Instabilität bei Ausfall der MLR beobachtet werden, was die Relevanz dieses Areals bei der Kontrolle des Gehens unterstreicht (Pienaar et al. 2015, Karachi et al. 2010). Unterstützt wird die Hypothese durch Hinweise auf ein verbessertes Gehen durch niedrigfrequente (10-25 Hz) Stimulation des Ncl. Pedunculopontinus (Nosko et al. 2015).

Der vierte Erklärungsansatz basiert auf Störungen der kognitiven Funktionen bei Parkinsonpatienten. FOG resultiert hierbei aus einer Dysfunktion von zwei Systemen: Dem Erwerb und der Durchführung automatisierter Bewegungsabläufe lokalisiert subkortikal in der Basalganglienregion und kortikale, exekutive Funktionen, die der Anpassung von Bewegungsabläufen an äußere Umstände dienen. Bei Patienten mit FOG scheint der Lernprozess motorischer Abläufe sowie deren Anwendung gestört zu sein (Vandenbossche et al. 2013b). Verändern sich die äußeren Umstände, so können die Bewegungsabläufe bei den Patienten nicht mehr durch die gestörte subkortikale Funktion automatisiert ablaufen und es muss auf kortikale Funktionen der Frontalhirnregion, insbesondere des präfrontalen Kortex, zurückgegriffen werden. Liegt hier ebenfalls krankheitsbedingt ein Defizit vor, kommt es zur Unterbrechung des Bewegungsablaufs (Owen 2004). Diese Theorie könnte das vermehrte Auftreten von FOG bei gleichzeitigem Gehen und beispielsweise Durchführen von Rechenaufgaben erklären.

Die vier beschriebenen Modelle bieten also verschiedene pathophysiologische Ansätze. Die Entstehung von FOG lässt sich vermutlich jedoch nicht durch eine Theorie vollständig erfassen. Vielmehr scheint eine Kombination der Ansätze wahrscheinlicher, um die variable Erscheinung des Gang-Freezings zu erklären.

1.4.2. Hinweise auf anatomische Korrelate des FOG

Um diese pathophysiologischen Theorien zu unterstützen, wurde in den vergangenen Jahren vermehrt versucht hirmorphologische Korrelate für FOG mittels bildgebender Verfahren wie PET-, SPECT-, MRT- und fMRT-Aufnahmen ausfindig zu machen.

Mittels MRT-Aufnahmen wurde versucht strukturelle Veränderungen von grauer und weißer Substanz, die mit dem Auftreten von FOG korrelieren, aufzudecken.

Hierbei zeigte sich vor allem ein Verlust an grauer Substanz in posterioren kortikalen Hirnregionen wie des Cuneus, des Gyrus lingualis, sowie des Gyrus cinguli pars posterior (Tessitore et al. 2012).

Eine Herausforderung ist jedoch, dass die Probanden während der Aufnahme möglichst ruhig liegen müssen, was das Aufzeichnen von Gangveränderungen deutlich erschwert. Lösungsansätze hierzu bieten das Vorstellen von Bewegungsabläufen und „virtual reality“-Paradigmen. Bei Patienten, die unter FOG leiden, zeigte sich eine erhöhte Aktivierung der MLR während der Vorstellung des Gehens und außerdem eine Atrophie der Grauen Substanz in Bereichen der MLR (Snijders et al. 2011). Versuche, die eine Bewegung der Beine durch das Durchlaufen eines „virtual reality“-Paradigmas beinhalten, zeigen eine Änderung dieser vermehrten MLR-Aktivität während einer FOG-Episode zu einer Hypoaktivität dieser Region, außerdem auch verminderter Aktivierung von Ncl. Caudatus, Thalamus und GPi und gleichzeitig eine Steigerung der Aktivität des frontoparietalen Cortex (Shine et al. 2013a).

Diese Ergebnisse geben auch Hinweise auf eine möglicherweise gestörte Adaption von Motorprogrammen während des Gehens besonders während einer kombinierten Durchführung von Bewegung und kognitiven Funktionen (Shine et al. 2013b).

Trotz der teils noch unklaren Relevanz einiger Erkenntnisse aus Studien zur Erfassung morphologischer Veränderungen, könnten einige Ergebnisse, wie die Hypoaktivität im MLR-Bereich, die beschriebenen Modelle zu den pathologischen Hintergründen des FOG bestärken. Auch die Erkenntnisse über steigende und verminderte Aktivierung von kortikalen und subkortikalen Regionen könnten das von Vandenbossche et al. (2013a) vorgeschlagene Modell unterstützen, da die vermehrte Aktivierung kortikaler Regionen als Versuch einer Aktivierung von Kompensationsmechanismen gedeutet werden könnte.

1.5. Detektion und Prädiktion von FOG

Das Provozieren von FOG-Episoden und somit das Abschätzen von Schwere und Sturzgefährdung des Patienten durch den Untersucher stellt sich vor allem

innerhalb eines experimentellen Settings in der Klinik oder im Labor oft als schwierig heraus. Anamnestisch berichten die Patienten aber über schwere Beeinträchtigung durch FOG im häuslichen Setting (Nieuwboer et al. 1998). Für eine adäquate Therapie von FOG könnte aber vor allem die Information über Häufigkeit und äußere Einflussfaktoren im Alltag eine entscheidende Rolle spielen. Zuverlässige Algorithmen zur Detektion von FOG würden dem behandelnden Arzt wichtige Rückmeldung zum Erfolg oder der Notwendigkeit einer Anpassung des aktuellen Therapieregimes liefern.

Neben der Detektion von FOG ist seit einigen Jahren auch die Detektion einer Vor-Phase des FOG Gegenstand der Forschung. Kenntnisse über Eigenschaften einer solchen „prä-FOG-Phase“ könnten eine Vorhersage von FOG ermöglichen.

1.5.1. Klinische Charakterisierung und Detektion

Um FOG auch im klinischen Setting zu provozieren werden häufig Engstellen simuliert oder Türen genutzt, da hierdurch vermehrt FOG aufzutreten scheint (Almeida und Lebold 2010). Als einer der effektivsten Provokationsfaktoren für FOG werden Drehungen beschrieben, wobei vor allem bei schnell durchgeführten 360°-Drehungen FOG-Episoden auftreten und zur Differenzierung zwischen „Freezer“ und „Non-Freezer“ dienen können (Snijders et al. 2012). Als weiteres Mittel dienen „dual-task“-Aufgaben, die vom Patienten während des Gehens durchgeführt werden. Hierbei können sowohl motorische (Tragen eines Tablett mit Wasserbecher), kognitive (Subtraktionsaufgaben wie 100-7 Test), als auch eine Kombination aus motorischem und kognitivem „dual-task“ angewendet werden (Snijders et al. 2012, Ziegler et al. 2010). Einige Elemente nutzt der „Freezing Assessment Course“ zur schnellen Bewertung der Häufigkeit und Schwere im klinischen Setting (Ziegler et al. 2010). Häufig beobachtet werden Starthemmungen und Gangblockaden kurz bevor ein Ziel vom Patienten erreicht wird. Meist beträgt die Dauer der FOG-Episoden lediglich 1-2 s, sehr selten nur über 30 s (Snijders et al. 2008, Schaafsma et al. 2003).

1.5.2. *Detektion von FOG durch triaxiale Sensoren*

Mit dem Ziel einer objektiven und zuverlässigen Erkennung von FOG werden zunehmend tragbare Sensoren eingesetzt. Im Vergleich zu Bewegungsanalysen im Labor, Kraftplatten oder EMG sind tragbare Sensoren einfach in ihrer Bedienung und könnten auch im häuslichen Umfeld angewendet werden. Meist beinhalten diese Sensoren triaxiale Akzelerometer zur Ermittlung der Beschleunigung, Gyroskope, die die Winkelgeschwindigkeit einer Bewegung um eine bestimmte Achse anzeigen und Magnetometer, die Lageveränderungen in Bezug auf das Erdmagnetfeld darstellen (siehe Kapitel 2.3.1. bis 2.3.3.).

Moore et al. (2008) schlagen zur Identifikation von FOG und Bestimmung der Dauer dieser FOG-Episoden die Verwendung eines „Freezing Ratio Index“ (FI) vor. Während des häufigen Phänotyps von FOG bei dem sich ein arhythmischer Zittern der Beine ohne Vorwärtsbewegung zeigt, kann im Akzelerometer in vertikaler Bewegungsachse des linken Sprunggelenks ein Signal von 3-8 Hz erfasst werden. Dieses Signalintervall wird als „Freezing Band“ bezeichnet. Dagegen wird während des regulären Gehens ein niedrigeres Signalintervall von 0,5 bis 3 Hz, dem sogenannten „Movement Band“, erfasst. Teilt man die „Area under the Curve“ des Leistungsspektrums des „Freezing Band“ im Quadrat durch die des Leistungsspektrums des „Movement Band“ im Quadrat, so erhält man den Freezing Ratio Index, der bei Überschreiten einer Schwelle das Auftreten von FOG anzeigt. Wird diese Schwelle individuell für jeden Patienten bestimmt, so steigt die Wahrscheinlichkeit der Erkennung von FOG im Vergleich zu einer global gesetzten Schwelle an.

Ebenso konnte die Detektion durch die Anwendung des FI auf multisegmentale Akzelerometerdaten von insgesamt sieben Sensoren verbessert werden (Moore et al. 2013). Einschränkungen dieser Methode beinhalten die Erfassung sowohl kurzer FOG-Episoden als auch FOG-Episoden eines anderen Phänotyps, wie des akinetischen FOG (Mancini et al. 2019).

Neben dem beschriebenen frequenzbandbasierten Parameter könnten auch zeitliche Parameterveränderungen, wie eine reduzierte Schrittdauer, und eine

erhöhte Schrittzahl pro Sekunde zur Detektion von FOG genutzt werden (Delval et al. 2010, Capecchi et al. 2016).

Eine Kombination dieser Parameter wird von Coste et al. (2014) für die Erfassung von FOG vorgeschlagen. Das „Freezing Of Gait Criterion“ nimmt höhere Werte an je geringer die Werte der Schrittlänge und je höher die der Schrittkadenz werden und erreicht eine Sensitivität von über 75%.

Neuere Studien nutzen Algorithmen, wie das sogenannte „Decision-Tree“-Verfahren, welches eine Reihe von binären Entscheidungen zur Unterscheidung von FOG und Sequenzen ohne FOG nutzt (Mazilu et al. 2013b, Mazilu et al. 2015). Diese Algorithmen beinhalten meist sowohl frequenzbandorientierte als auch zeitliche Parameter für eine möglichst sensitive und spezifische Detektion. Diese objektive Erfassung von FOG wird vermehrt auch im häuslichen Umfeld erprobt, um individuelle Auslöser sowie die Schwere der Beeinträchtigung durch FOG im Alltag besser einzuschätzen und in die Therapieentscheidung mit einbeziehen zu können (Ahlrichs et al. 2016).

1.5.3. *Prädiktion von FOG mittels triaxialer Sensoren*

Ein weiterer Schritt in der Nutzung von tragbaren Sensoren stellt seit einigen Jahren der Ansatz dar, FOG durch Erfassung einer sogenannten „Prä-Freezing-Phase“ vorherzusagen. Hierdurch würde sich die Option eines gezielten Einsatzes von „Cueing“-Strategien zur frühzeitigen Beendigung oder sogar Prävention von FOG ergeben.

Mittels eines Algorithmus, der die Kreuzkorrelation zwischen Gyroskopdaten in der mediolateralen Achse des rechten und linken Sprunggelenkes, den Grad der Rotation des Rumpfes ermittelt durch gyroskopische Sensordaten des unteren Rückens in der kraniokaudalen Achse und den „Freezing Index“ beinhaltet, konnte eine solche 2 Sekunden lange „Prä-Freezing-Phase“ von anderen Bewegungssegmenten wie Gehen und FOG signifikant abgegrenzt werden. Die maximale Kreuzkorrelation repräsentiert hierbei die Symmetrie und Suffizienz der Schwungbewegung zwischen beiden Sprunggelenken (Palmerini et al.

2017). Fraglich bleibt hierbei jedoch die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen „Prä-Freezing-Phase“ und einer Bewegungsphase, die beispielsweise vor willkürlichem Anhalten auftritt. Dies könnte jedoch für die Anwendung im Alltag eine große Rolle spielen.

Borzi et al. (2021) nutzen sowohl zeitlich als auch frequenzbasierte Parameter errechnet aus der Winkelgeschwindigkeit beider Sprunggelenke. Ein Algorithmus zur Detektion einer prä-FOG-Phase erreicht hier eine Sensitivität und Spezifität von über 80%. Des Weiteren zeigt die Studie Unterschiede zwischen medikamentöser ON- und OFF-Phase bei der Prädiktion von FOG.

Mittels einer Selektion aus 75 akzelerometerbasierten Gangparametern erreichen Arami et al. (2019) einen Algorithmus zur Vorhersage von FOG mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90%.

Studien zur Prädiktion nutzen also meist eine Kombination von mehreren Parametern, vor allem die Kombination aus zeitlichen und frequenzbasierten Parametern. Hierbei nimmt der Freezing Ratio Index sowohl in seiner ursprünglichen von Moore et al. (2008) vorgeschlagenen Form als auch erweitert auf alle Bewegungsachsen eine zentrale Rolle ein. Auch zeigen sowohl Daten der Akzelerometer als auch Gyroskope Potential für eine Prädiktion von FOG.

Ein weiteres Problem stellt bei der Prädiktion die Wahl der Länge eines „prä-FOG-Fensters“ dar. Studien variieren hier meist zwischen 1-6s (Torvi et al. 2018, Palmerini et al. 2017, Mazilu et al. 2013b). Hierbei könnten längere prä-FOG-Phasen die Prädiktionswahrscheinlichkeit erhöhen. Allerdings geht nicht allen FOG-Episoden eine mehrere Sekunden lange Vorphase des Gehens voraus.

1.6. Hypothese der Studie

Aus langjährigen Beobachtungen von FOG sowie neuer Erkenntnisse aus Studien mit tragbaren Sensoren ergibt sich der Hinweis, dass sich das Gangbild bereits vor endgültigem Auftritt einer FOG-Episode signifikant verändert (Nieuwboer et al. 2007, Nieuwboer et al. 2004). Neuere Studien zeigen die

Möglichkeit einer Vorhersage von FOG mithilfe von durch tragbare Sensoren detektierten Datensätzen und maschinellem Lernen (Palmerini et al. 2017). Diese nutzen meist unterschiedliche Kombinationen an Parametern und versuchen möglichst einen Algorithmus für alle FOG-Episoden zu kreieren (Borzì et al. 2021, Arami et al. 2019). Hierbei wird nicht zwischen FOG während geradem Gehen und Drehbewegung unterschieden. Auch werden die Parameter nicht speziell auf Veränderungen vor willkürlichem Anhalten überprüft, um ein für prä-FOG möglichst spezifisches Muster an Parameteränderungen abzubilden. Kenntnisse über diese Parameter könnten die Prädiktion von FOG auch im häuslichen Umfeld der Patienten, wo das Gehen auch von willkürlichen Unterbrechungen oder Wendebewegungen geprägt ist, verbessern. Auf Basis der Erkenntnisse vorheriger Studien stellen wir deshalb folgende Hypothese auf:

Eine prä-FOG-Phase kann anhand Veränderungen der kinematischen Gangparameter von einer Phase des regulären Gehens ohne Unterbrechungen sowie einer Phase des Gehens vor einem willkürlichen Anhalten abgegrenzt werden. Hierbei zeigt die prä-FOG-Phase im Vergleich zu regulärem Gehen eine

- Veränderung der Bewegungsfrequenzen der Sprunggelenke repräsentiert durch einen Anstieg des „Freezing Ratio Index“ bereits in dieser Vorphase.
- Veränderung der Gangrhythmik angezeigt durch eine erhöhte Schrittasymmetrie zwischen rechtem und linkem Bein. Diese Asymmetrie zeigt sich durch eine verminderte Kreuzkorrelation der Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse zwischen dem rechten und linken Sprunggelenk und erhöhte Variabilität der Schwungzeiten, Schrittzeiten und maximalen Winkelgeschwindigkeiten zwischen beiden Sprunggelenken.
- zunehmende Insuffizienz der Vorwärtsbewegung gezeigt durch eine Abnahme der durchschnittlichen Standardabweichung der Beschleunigung

von Rumpf und Sprunggelenken in anteroposteriorer Achse und Winkelgeschwindigkeit in der mediolateralen Achse sowie Abnahme der Schwungzeiten, Schrittzeiten und maximalen Winkelgeschwindigkeiten.

- Veränderung der Rumpfstabilität dargestellt durch eine erhöhte Drehgradzahl an Rotation um die kraniokaudale Achse während des Gehens

Wir postulieren zudem, dass diese Veränderungen der Gangparameter für die prä-FOG-Phase spezifisch sind und nicht vor Phase des willkürlichen Anhaltens auftreten, wie wir anhand dieser Kontrollbedingung evaluieren werden.

2. Material und Methoden

2.1. Die Probanden

2.1.1. *Patientenkollektiv*

Es nahmen insgesamt 30 Patienten, davon 24 männlich und 6 weiblich, an den Messungen teil. Bei den Patienten lag entweder die Diagnose eines idiopathischen (29) oder eines atypischen Parkinsonsyndroms (1) vor. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten, die nur medikamentös behandelt wurden, als auch Patienten, die zusätzlich durch THS behandelt wurden (siehe Tab.1). Der Zeitpunkt der Messungen, der Abstand der letzten Medikamenteneinnahme sowie die Stimulationseinstellung bei Therapie durch THS wurde nicht standardisiert. Die Medikamenteneinnahme wurde dokumentiert und als „Levodopa Equivalent Dose“ (LED) zusammengefasst (Tomlinson et al. 2010, Schade et al. 2020).

Table 1: Beschreibung der Probanden

	Anzahl n	Alter (in Jahren)	Erkrankungsdauer (in Jahren)	Behandlung durch THS	LED (mg/Tag)
Gesamt	30	67,4 ± 6,5	14,2 ± 7	15 (50%)	1065,4 ± 516,6
männlich	24 (80%)				
weiblich	6 (20%)				

2.1.2. *Voruntersuchung der Patienten*

Im Rahmen der Voruntersuchung wurde von allen Patienten der Mini-Mental-Status und der NFOG-Q erhoben, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Die Voruntersuchung erfolgte im Rahmen eines ambulanten Aufenthaltes unmittelbar vor der Untersuchung. Bei Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes an der Studie teilnahmen, konnte dies bereits am Vortag erfolgen.

Des Weiteren wurden die 10 Items zur Mobilität des PDQ-39 erfragt, um den Einfluss der Erkrankung auf die Mobilität im Alltag und somit die resultierende Einschränkung der Lebensqualität einschätzen zu können. Zur Auswertung der Subskala Mobilität wird der Rohwert mit 100 multipliziert und geteilt durch den maximal erreichbaren Skalenwert. Das Ergebnis gibt an wieviel Prozent zum Erreichen des bestmöglichen Wertes fehlen. Unmittelbar vor Versuchsbeginn wurde außerdem Teil III des UPDRS erhoben, um den motorischen Zustand während der Studie zu beschreiben.

Alle Probanden gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen überprüft und genehmigt (Ethikantrag Nr. 845/2018BO2 mit dem Titel „Ganganalyse zur Charakterisierung prädiktiver Merkmale von Gang-Freezing“).

2.1.3. *Einschlusskriterien*

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Alter über 18
- Idiopathisches oder atypisches Parkinsonsyndrom
- NFOG-Q ≥ 1 oder klinische Beobachtung von FOG

2.1.4. *Ausschlusskriterien*

Folgende Kriterien bedingten einen Ausschluss aus der Studie:

- MMS ≤ 22
- Weitere neurologische Erkrankungen oder Systemerkrankungen, die das Gehen beeinflussen (z. B. klinisch manifeste Ataxie, höhergradige Paresen, Spastik)
- Traumatische, degenerative und entzündliche Beeinträchtigungen (z.B. nicht ausgeheilte Frakturen, aktivierte Arthrose, Arthritiden)
- Absolute Gehunfähigkeit ohne Gehhilfen

2.2. Versuchsablauf

Die Patienten wurden im ersten Durchgang gebeten, einen Korridor mit selbstgewählter Geschwindigkeit entlangzugehen, nach einer Bodenmarkierung zu wenden und den Parkour zurückzugehen (Paradigma 1 „freies Gehen“). Die Strecke des Geradeausgehens sollte hierbei mindestens 5m betragen, konnte aber vom Patienten je nach Gangfähigkeit und -sicherheit selbst mitbestimmt werden. Um ein möglichst Alltags-nahes Gehen aufzuzeichnen, haben wir von einer noch höheren Standardisierung der Gangtrajektorie bewusst abgesehen. Um vermehrt FOG-Episoden zu provozieren, wurden mit Stühlen enge Passagen simuliert (Snijders et al. 2008).

Das zweite Paradigma beinhaltete „willkürliches Stoppen während des Gehens“. Hierbei wurde der Patient angewiesen, zu selbst gewählten Zeitpunkten während des Gehens die Bewegung komplett zu unterbrechen, ca. 2s stehen zu bleiben und das Gehen dann fortzusetzen. Die Reihenfolge der Durchführung von Paradigma 1 und 2 wurde randomisiert.

Wurden im ersten Durchgang keine FOG-Episoden ermittelt und ließ der Gesundheitszustand des Patienten es zu, so wurde in den folgenden Durchgängen das Gehen durch eine motorische (Tragen eines Tablett mit einem gefüllten Wasserbecher) oder kognitive (Herunterzählen von 100 in 8er/7er/6er-Schritten) „dual-task“-Aufgabe erschwert, um mehr FOG zu provozieren. Die Patienten durchliefen wiederum denselben Gangparkour wie im ersten Durchgang.

Konnten noch immer zu wenige oder keine FOG-Episoden erfasst werden und ließ der klinische Zustand des Patienten es zu, wurden die nächsten Durchgänge mit simultaner motorischer und kognitiver „dual-task“- Aufgabe durchgeführt.

Als Zusatzparadigma, sofern das Sturzrisiko des Patienten nicht zu hoch wurde, sollten die Patienten während des Geradeausgehens wiederum zu einem selbst gewählten Zeitpunkt eine 360°- Drehung durchführen. Die Drehrichtung wurde hierbei zunächst selbst gewählt, der Patient wurde jedoch gebeten, falls möglich, in der Drehrichtung zu variieren. Als weiteres Zusatzparadigma wurde vom Patienten eine Tür passiert (Snijders et al. 2012). Abbildung 3 zeigt den Versuchsaufbau und Ablauf.

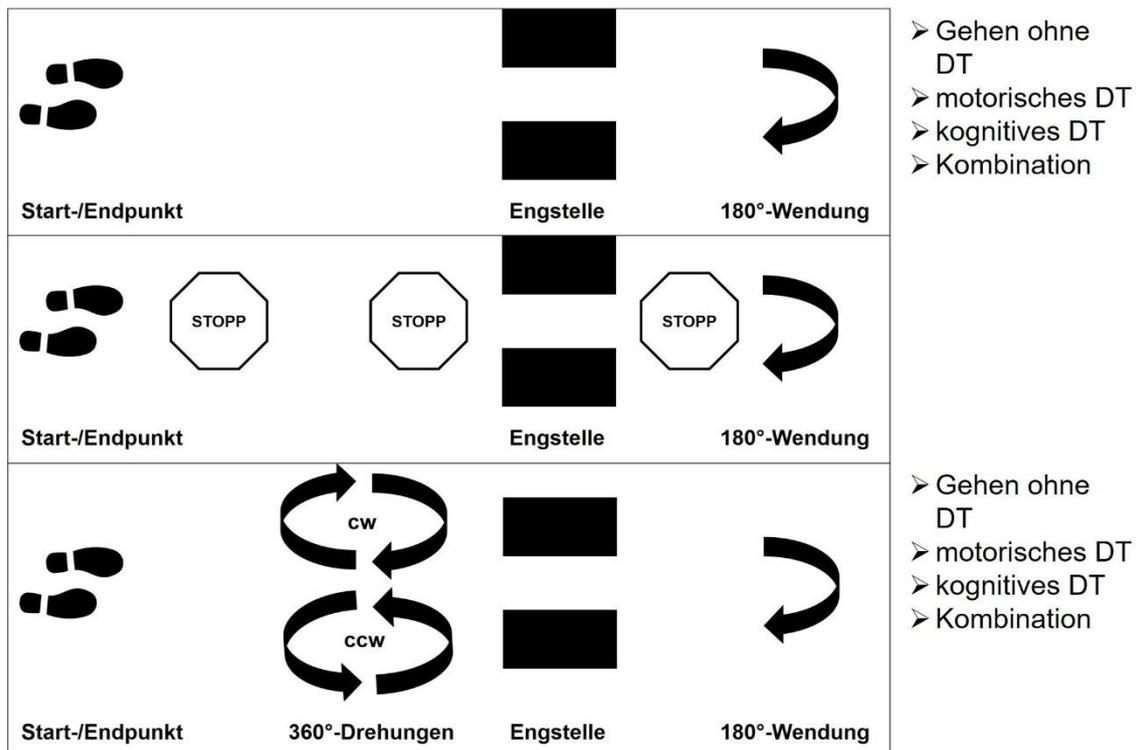


Abbildung 3: Versuchsablauf: Darstellung des Gangparcours und der Paradigmen des Versuchsablaufes: Gehen ohne DT ("dual-tasking"), motorisches DT, kognitives DT oder eine Kombination aus motorischem und kognitiven DT

Die Konditionen, bei denen die meisten FOG-Episoden erfasst wurden, wurden mehrfach wiederholt. Nicht alle Patienten konnten hierbei alle Paradigmen durchführen. Tabelle 2 zeigt die Anzahl und Konditionen der von den Patienten durchgeführten Versuchsabläufe.

Tabelle 2: Paradigmen, die von den Patienten durchgeführt wurden

Paradigmen, die von den Patienten durchgeführt wurden, kein DT = Gehen ohne erschwerte Bedingungen, mDT= motorische "dual-task"-Aufgabe, kDT=kognitive "dual-task"-Aufgabe, m+kDT= Kombination aus motorischer und kognitiver "dual-task"-Aufgabe, wS=willkürliches Stoppen, grau=nicht durchgeführtes Paradigma

PD **Gehen ohne Drehungen** **Gehen mit Drehungen**

	kein DT	mDT	kDT	m+k DT	wS	kein DT	mDT	kDT	m+k DT	wS
01	1	1		1	2				1	
02	1	1		2	1					
03	3	3	2	1		1				
04	1	1		2	1		1		2	
05	1		1		1					
06	1		1		1	2				
07		1		1	1				4	1
08	1	1		3	1					
09	1	1	5	2	1		1			
10	2	1		3	1				4	
11	1	1	1	5	1					
12	4				1					
13	2	1	1	2	1	1	1	1	1	
14	1	1	1	1	1	1				
15	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
16	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
18	3	1	1		1	1	1	1	2	
19		2		1	2	1	3		1	

20	2	1	1	2	1	1	1	2		1
21	2	1	1	2	3	1	1	1	1	1
22	3	1	1	1	1	1	1			
23	2	1		2	1					
24	2	2	1	5	1	1	1	1	1	1
25	4	2	1	3	1	1	1	1	1	1
26	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1
27	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1
28	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
29	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

2.3. Sensorbasierte Erfassung von Gangparametern

Die Erfassung der kinematischen Gangparameter erfolgte über Sensoren der Firma APDM Inc., Portland, USA. Angebracht wurden insgesamt drei Sensoren, davon zwei jeweils rechts und links oberhalb der Malleolen ventral und der dritte Sensor dorsal auf Höhe des 5. Lendenwirbelkörpers (siehe Abbildung 4). Durch die Sensortechnik wurden gyroskopische, akzelerometrische und magnetometrische Daten für jeweils drei Bewegungsachsen erfasst.

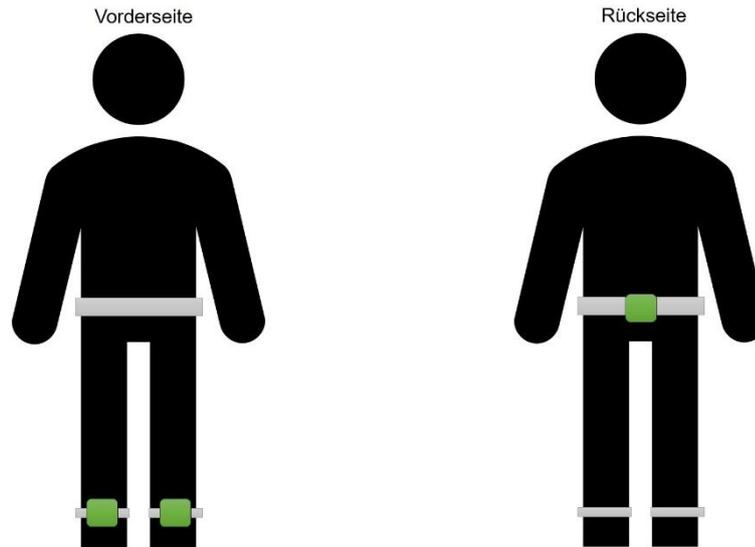


Abbildung 4: Lage der Sensoren (grün) an Sprunggelenken und um die Hüfte an der Vorderseite (links) und Rückseite (rechts) der Patienten

2.3.1. Gyroskopie

Mithilfe des Gyroskops wird die Winkelgeschwindigkeit in der Einheit Radiant pro Sekunde (rad/s) der unteren Extremitäten sowie der Hüfte während der Bewegung um eine bestimmte Achse erfasst. Hierbei wird die Corioliskraft genutzt, eine Trägheitskraft, die auf rotierende Massen wirkt und mit der Geschwindigkeit der Rotation dieser Masse steigt (Mayagoitia et al. 2002). Die Winkelgeschwindigkeit wird hierbei um eine ventrodorsale Achse (z), eine mediolaterale Achse (y), sowie eine kraniokaudale Achse (x) gemessen. Die Bewegungsrichtung um die drei Achsen wird in Abbildung 5 dargestellt.

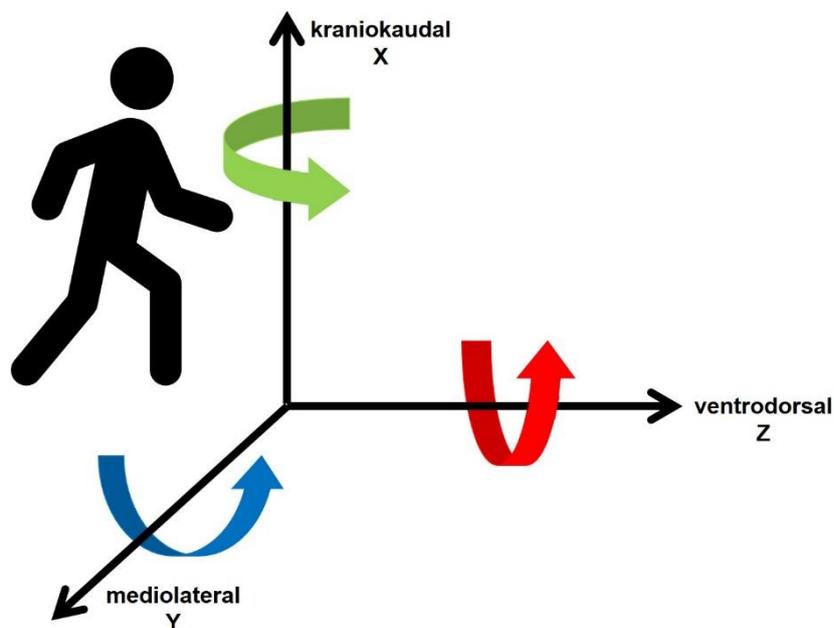


Abbildung 5: Darstellung der Bewegungsrichtungen um drei Achsen, die von den Gyroskopen erfasst werden.

2.3.2. Akzelerometrie

Das Akzelerometer der Sensoren um untere Extremitäten und Hüftbereich erfasst die Beschleunigung der Bewegung in m/s^2 . Diese Beschleunigung wird errechnet aus der Auslenkung einer definierten Masse aus einem Referenzbereich, sobald eine Kraft auf diese einwirkt (Mayagoitia et al. 2002). Auch die Beschleunigung wird, wie oben für die Gyroskope beschrieben, von allen drei Sensoren in jeweils drei Achsen erfasst (siehe Abbildung 6).

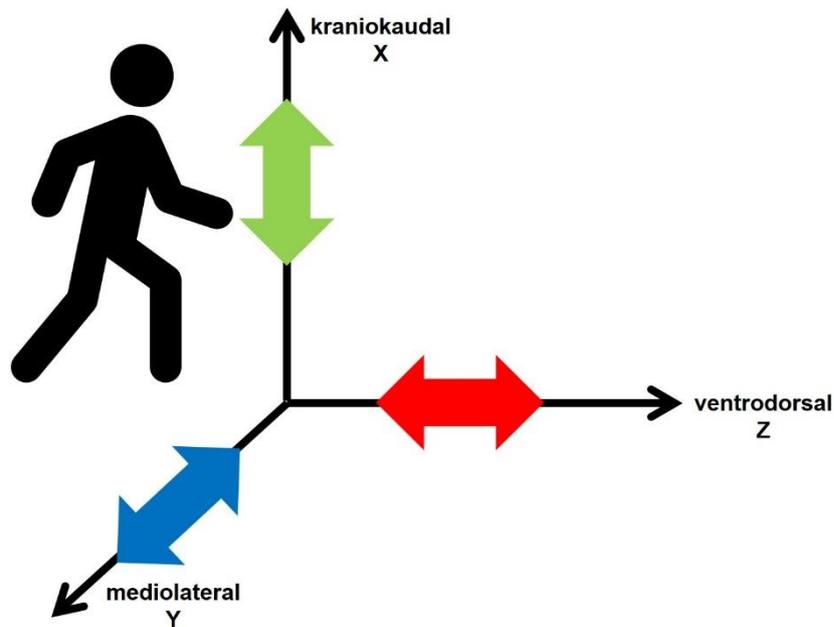


Abbildung 6: Darstellung der von den Akzelerometern und Magnetometern der Sensoren erfassten Bewegungsrichtungen in drei Achsen

2.3.3. Magnetometrie

Mittels Magnetometrie wird die räumliche Positionsveränderung der Probanden in Bezug auf das Erdmagnetfeld in Mikrottesla (μT) aufgezeichnet. Hierbei wird ein Stromfeld genutzt, welches durch den Einfluss eines äußeren Magnetfeldes abgelenkt wird. Somit variiert der Widerstand je nach Winkel in dem der Strom zu dem Magnetfeld fließt (Vasilyev et al. 2017). Die Bewegungsrichtungen in drei Achsen entsprechen hier denen der Akzelerometer (siehe Abb.6 im Kapitel 2.3.2. Akzelerometrie).

2.3.4. Videoaufnahme

Alle Versuchsdurchgänge wurden mittels einer Videoaufnahme aufgezeichnet, um FOG und willkürliche Stopps im weiteren Verlauf verifizieren und nachvollziehen zu können.

Aufnahmen und Sensordaten wurden durch ein auditorisches Signal synchronisiert, welches bei Beginn der Sensordatenerfassung ertönte.

2.4. Präprozessierung der Daten

2.4.1. *Bewegungsanalyse aus Videoaufnahmen*

Die Videos wurden mithilfe des Schnittprogrammes Shotcut geöffnet und analysiert. Latenz zwischen Video und Start der Aufnahme durch Mobility Lab, Start und Ende von FOG und willkürliches Stoppen wurde aus den Videoaufnahmen in der Einheit s: frame bei einer Bildrate von 25 Bildern pro Sekunde bestimmt und durch Multiplikation mit dem Faktor 40 in Millisekunden umgerechnet.

Die Latenz zwischen Video- und Mobility Lab-Aufnahme wurde über ein auditorisches Signal, welches über den Anstieg des Lautstärkenpegels ermittelt wurde, definiert, um eine möglichst genaue Synchronisation von Videodatei und Sensordaten zu erreichen.

2.4.2. *Definition der FOG-Episoden und willkürlichen Stopps*

Der Start der FOG-Episode wurde auf den Punkt nach dem letzten klinisch regelmäßigen Schritt, der denen einer Phase des regulären Gehens entspricht, festgelegt. Die darauffolgende Bewegung weist keine oder eine deutlich eingeschränkte Vorwärtsprogression im Sinne einer FOG-Episode auf. Das Ende der Episode ist hingegen der Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn des ersten klinisch regelmäßigen Schrittes. Der Start eines willkürlichen Anhaltens wurde wiederum als Zeitpunkt der fehlenden Vorwärtsprogression beider Beine und das Ende vor Beginn des ersten regulären Schrittes definiert.

Die FOG-Episoden wurden von 2 separaten und gegenseitig geblindeten Personen anhand der Videoaufnahmen bestimmt. Bestand Unstimmigkeit über das Vorhandensein einer FOG-Episode so wurde die Sequenz einer dritten unabhängigen Person im Sinne eines Konsensusverfahrens vorgelegt, welche für oder gegen die Präsenz von FOG entschied. Abbildung 7 zeigt den Ablauf der Auswahl der Episoden, die in die Analysen eingeschlossen wurden.

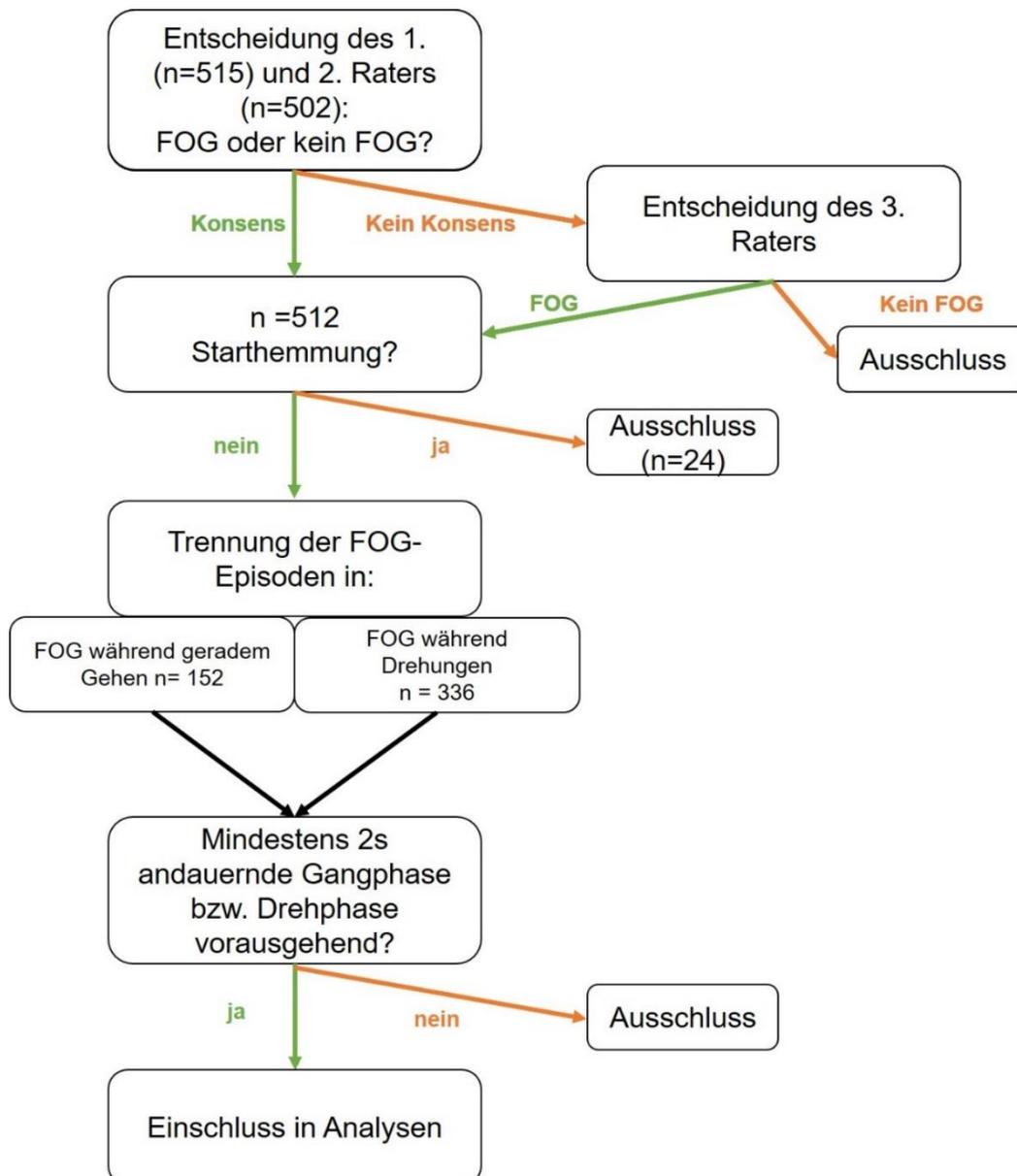


Abbildung 7: Algorithmus zur Bestimmung der FOG-Episoden, die in die weiteren Analysen eingeschlossen werden

Starthemmungen wurden aus den Analysen ausgeschlossen, da ihnen keine Phasen von Bewegung vorausgehen, die als prä-FOG-Phase definiert werden könnten und somit voraussichtlich durch kinematische Parameter kaum prädiiziert werden könnten. Ebenso wurden FOG und WS, denen keine mindestens zwei Sekunden lange Phase des Gehens vorausgeht, aus den Berechnungen ausgeschlossen.

2.4.3. Definition der für die Gangcharakterisierung verwendeten Sequenzen

Die kinematischen Datensätze wurden mithilfe von Matlab (2017, The Mathworks, Nattick, MA, USA) vorbereitet. PD12 zeigte während der Versuchsdurchführung zunehmende motorische Einschränkungen und war schließlich nicht fähig die Paradigmen ohne Gehhilfe durchzuführen. Die Daten von PD12 wurden nicht in die Berechnung der Gangparameter einbezogen.

Zunächst wurden der Start- und Endpunkt des Geradeausgehens anhand der lumbalen Akzelerometerdaten in der z-Achse, die eine Beschleunigung nach ventral und dorsal anzeigt, definiert. Der Start wurde vor der ersten Vorwärtsbeschleunigung im Rahmen von regelmäßigen Schrittbewegungen festgelegt. Beschleunigungen davor treten im Rahmen der Bewegungsvorgänge beim Aufstehen von einem Stuhl auf und wurden für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt. Der Endpunkt nach der letzten Vorwärtsbeschleunigung im Rahmen einer regelmäßigen Schrittbewegung wurde so gelegt, dass Drehvorgänge im Sinne von Setzen auf einen Stuhl nicht berücksichtigt wurden (siehe Abbildung 8).

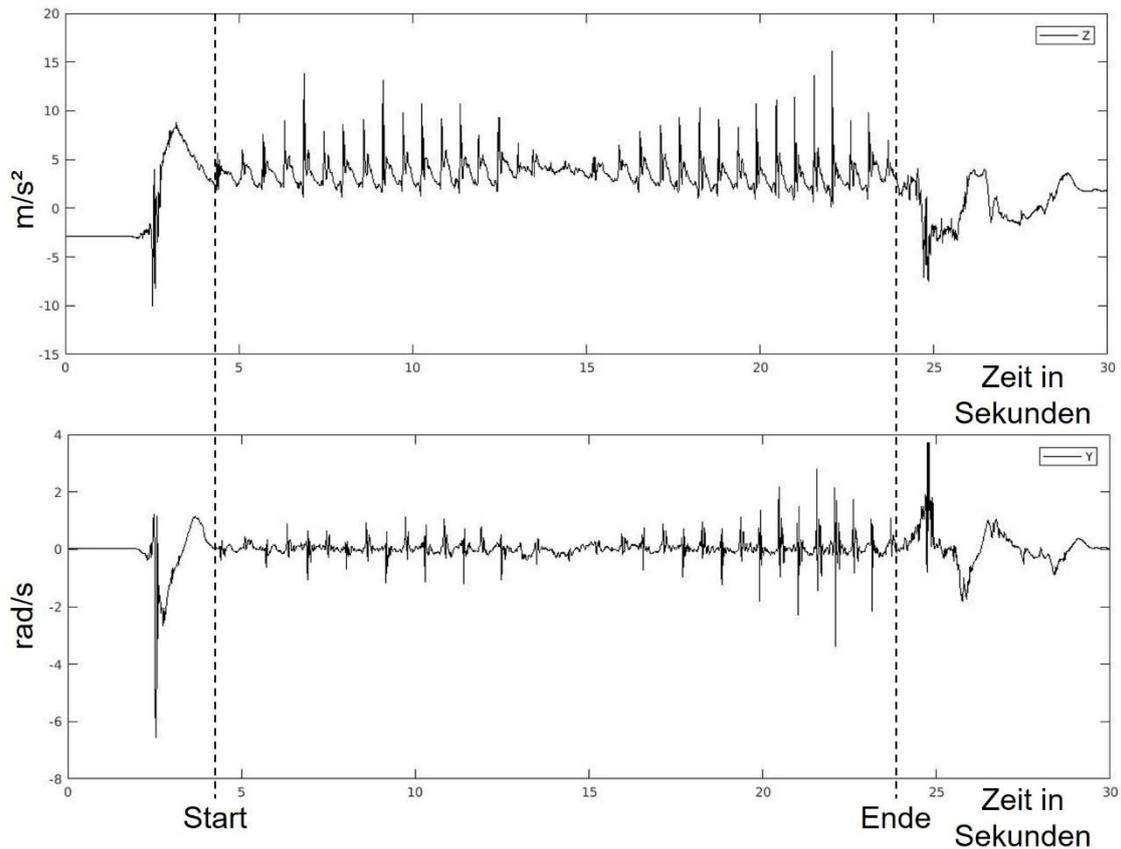


Abbildung 8: Beispiel für Ermittlung von Start und Ende des Gehens mithilfe der lumbalen Akzelerometerdaten in der z-Achse (oben) und lumbalen Gyroskopdaten um die y-Achse (unten) von PD15: Die gestrichelten Linien zeigen Start und Ende des Vorwärtsgehens

Nach Festlegung von Start- und Endpunkt des Geradeausgehens wurden 180°- und 360°-Drehungen ermittelt, um die Abschnitte des Geradeausgehens klar von den Drehbewegungen zu trennen. Diese wurden anhand der Daten des lumbalen Magnetometers in der y-Achse definiert, da hier horizontale Lageveränderungen der Sensoren nach links oder rechts dargestellt werden können (siehe Abbildung 9). Drehungen, die 360° umfassen zeigen hierbei eine Lageveränderung, die allerdings wiederum in der ursprünglichen Lage des Sensors endet. Bei Drehungen um 180° findet eine Lageveränderung statt, die durch das Verändern der Gehrichtung zunächst nicht der ursprünglichen Lage entspricht.

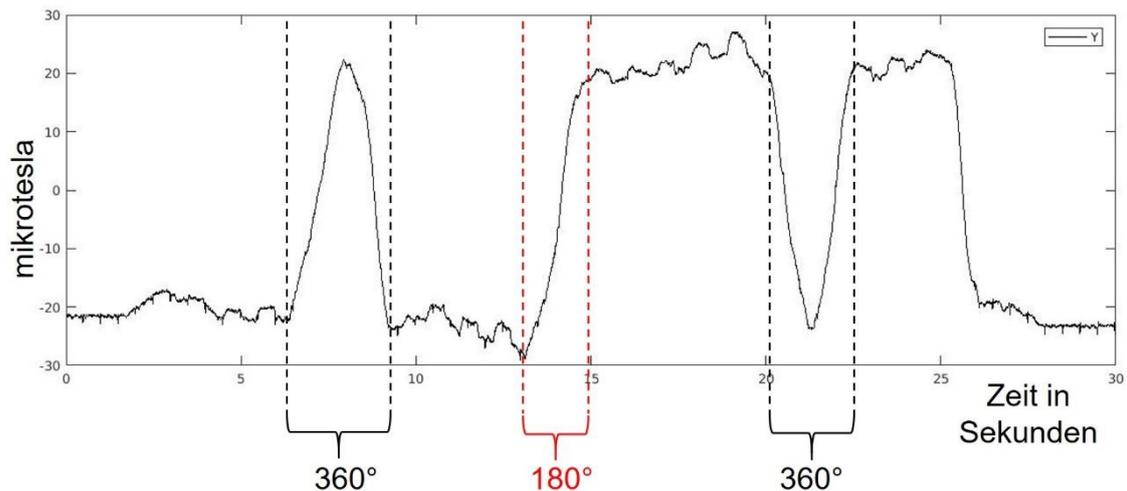


Abbildung 9: Beispiel für Ermittlung der Drehbewegungen durch den lumbalen Magnetometerdatensatz in der Y-Achse von PD15: 360°-Drehung mit Fortsetzung des Gehens in dieselbe Richtung wie zuvor (schwarze gestrichelte Linien) und 180°-Drehung mit Fortsetzung des Gehens in die entgegengesetzte Richtung (rote gestrichelte Linien)

Unterbrechungen der Vorwärtsbewegung wurden aus den Videodaten, wie in Kapitel 2.6.2. definiert, zeitlich definiert und den Daten zu den einzelnen Sequenzen hinzugefügt. Zu diesen Bewegungsunterbrechungen zählen FOG-Episoden, willkürliche Stopp und Unterbrechungen, die weder als FOG noch als willkürliches Anhalten definiert und somit als Fehler gewertet wurden. Diese Zeitsegmente wurden aus Excel in Matlab importiert und aus den Datensätzen herausgeschnitten.

2.4.4. Definition von krankheitsdominantem und nicht-dominantem Bein

Für die weiteren Berechnungen wurden für jeden Probanden das von der Erkrankung stärker eingeschränkte, krankheitsdominante Bein (D) sowie das weniger betroffene, nicht-dominante Bein (ND) bestimmt. Als möglichst objektiver Parameter wurde, neben den klinischen Angaben, vor allem die maximale Winkelgeschwindigkeit betrachtet. Das Sprunggelenk, welches die niedrigere durchschnittliche maximale Winkelgeschwindigkeit während regulären Gehens aufwies, wurde als krankheitsdominant definiert (Scholten et al. 2017).

2.5. Definition der Zeitmarken eines Gangzyklus und Berechnung der Gangparameter

Aus den übrigen Sequenzen, die nun nur eine gerade Vorwärtsbewegung beinhalten, wurden dann die Zeitpunkte für „toe-off“, „midswing“, „heel-strike“, und „midstance“ bestimmt (siehe Abbildung 10). Wendungen und Drehungen wurden zunächst nicht in die Berechnungen einbezogen.

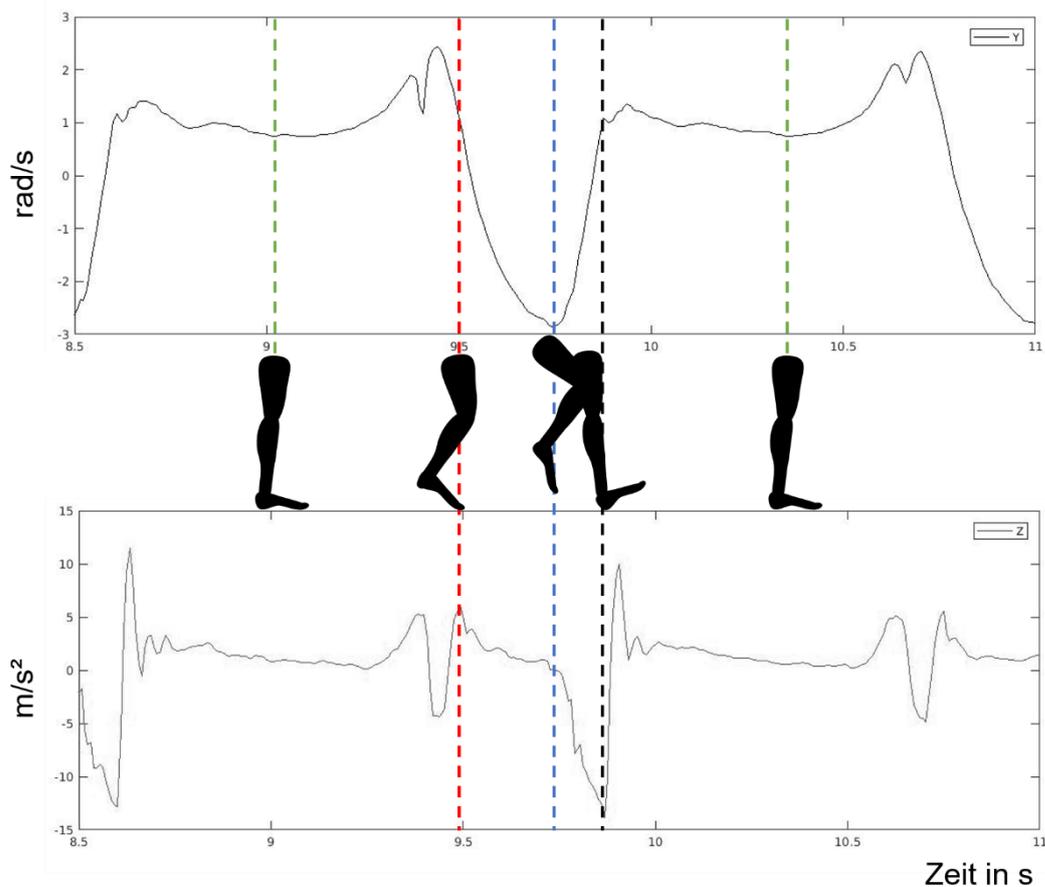


Abbildung 10: Darstellung der Zeitpunkte für "toe-off" (rot gestrichelte Linie), "midswing" (blau), "heel-strike" (schwarz) und "midstance" (grün) anhand der gyroskopischen Daten um die mediolaterale Achse (oben) und der akzelerometrischen Daten in der anteroposterioren Achse des linken Sprunggelenkes von PD29

Der Zeitpunkt für „midswing“ wurde hierbei als höchster Ausschlag, der durch die Gyroskope der Sensoren der Sprunggelenke ermittelten Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse definiert (durch die Ausrichtung der Sensoren werden Bewegungen nach vorne hierbei als Ausschlag in den negativen Zahlenbereich dargestellt). Der Punkt „midswing“ stellt somit den Zeitpunkt der

größten Winkelgeschwindigkeit der Sprunggelenke während der Schwungphase dar. Wurden für eine Schwungphase aufgrund eines unregelmäßigen Gehens zwei Tiefpunkte mit einem Abstand von weniger als 700ms, also einer Schwungphase zugeordnet, so wurde der größere Wert als „midswing“ definiert. Bei PD08 wurde der Abstand auf 300ms herabgesetzt, da hier ein stark kleinschrittiges und unregelmäßiges Gehen die Detektion von „midswing“ erschweren. Zur erleichterten Detektion wurde zusätzlich ein Filter eingesetzt, der Bewegungsartefakte, die oberhalb einer Frequenz von 8 Hz liegen, ausblendet.

Als weitere Zeitmarke während des Gangzyklus wurde der Zeitpunkt „toe-off“ aus den Akzelerometer- und Gyroskopdaten der Sprunggelenke definiert. Hierbei handelt es sich um den Zeitpunkt der minimalen Beschleunigung in anteroposteriorer Bewegungsrichtung im Bereich des ersten Drittels einer Schwungphase, also nach dem tiefsten Punkt der Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse (Mariani et al. 2013, Bötzel et al. 2016). Die Winkelgeschwindigkeit nimmt vor dem „toe-off“ durch das Abheben der Ferse bereits höhere Werte an, während die eigentliche Vorwärtsbewegung allerdings noch ausbleibt.

Der „heel-strike“ als terminaler Kontakt wird dagegen definiert als der Zeitpunkt mit dem geringsten Wert der Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse vor dem niedrigsten Wert der Beschleunigung in anteroposteriorer Richtung im Bereich des letzten Drittels der Schwungphase (Aminian et al. 2002, Bötzel et al. 2016). Es handelt sich also um den Punkt, an dem die Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse, also der Schwung nach vorne, am geringsten ist und die Vorwärtsbeschleunigung im Rahmen des Auftreffens der Ferse auf den Grund abfällt.

Als „midstance“ ist der Punkt definiert, der während der Standphase den größten Wert der Winkelgeschwindigkeit der Sprunggelenke um die mediolaterale Achse annimmt. Es handelt sich also um den Punkt während der Standphase, an dem trotz fehlender Vorwärtsbewegung der Extremität die höchste Winkelgeschwindigkeit durch die Verlagerung des Körpergewichts von dorsalem auf ventralen Fuß stattfindet.

Nach Definition dieser Zeitmarken für den Datensatz können Gangparameter wie in Tabelle 3 beschrieben berechnet werden (Salarian et al. 2004).

Tabelle 3: Beschreibung der Berechnung der Gangparameter in Bezug auf die zuvor bestimmten Zeitmarken

Parameter	Beschreibung
Zeit eines Schrittes (SZ)	Zeit in Sekunden, die vergeht vom Aufsetzen („heel-strike“) eines Beines bis zum nächsten Aufsetzen des jeweils anderen Beines
Schwungzeit (SWZ)	Zeit in Sekunden, die vergeht vom Absetzen („toe-off“) eines Beines bis zum nächsten Aufsetzen („heel-strike“) desselben Beines
Maximale Winkelgeschwindigkeit (maxWg)	Wert des Maximums der Winkelgeschwindigkeit in Grad/s während dem Zeitpunkt „midswing“

2.5.1. *Berechnung der Asymmetrie der Parameter zwischen beiden Sprunggelenken*

Neben der jeweiligen Berechnung dieser Parameter für das krankheitsdominante und das nicht-dominante Bein ist zudem der Unterschied zwischen den Beinen bedeutsam. Diese Variabilität der Parameter zwischen rechtem und linkem Sprunggelenk wird mithilfe der von Plotnik et al. (2005) vorgeschlagenen Formel ermittelt:

$$\text{Variabilität der SWZ} = |\ln(KSWZ/LSWZ)|$$

Die Asymmetrie der Schwungzeit wird hierbei definiert als natürlicher Logarithmus des Quotienten der kürzeren Schwungzeit (KSWZ) geteilt durch die längere Schwungzeit (LSWZ). Die oben gegebene Formel wurde neben der Berechnung der Variabilität der Schwungzeit analog auch für die Ermittlung der Asymmetrie der maximalen Winkelgeschwindigkeiten verwendet.

2.6. Berechnung weiterer Bewegungseigenschaften

Im Anschluss wurden die von Palmerini et al. (2017) vorgeschlagenen Gangeigenschaften und ergänzende Parameter zur Prädiktion von FOG für den eigenen Datensatz ermittelt, um auch hier die Spezifität für prä-FOG verglichen mit willkürlichem Anhalten sowie die Generalisierbarkeit für prä-FOG während geradem Gehen und Drehen zu prüfen. Diese werden separat aufgeführt, da ihre Berechnung unabhängig von den Zeitmarken des Gangzyklus erfolgt, was die Anwendung auf Drehbewegungen erleichtert. Für die Berechnung dieser weiteren Charakteristika wurden die Gangabschnitte in Sequenzen regulären Gehens, prä-FOG im Geradeausgehen, prä-Willkürstopp im Geradeausgehen sowie reguläres Drehen, prä-FOG im Drehen und prä-Willkürstopp im Drehen aufgeteilt.

Bei den Drehungen wurde außerdem berücksichtigt, ob die krankheitsdominante oder nicht-dominante Extremität als äußeres Bein fungiert, da dieses einen größeren Bewegungsradius besitzt und sich somit kinematisch vom inneren Bein während der Drehung unterscheidet. Außerdem wurden nur 2s-Fenster, die komplett aus einer Drehbewegung bestehen, als prä-FOG-Phasen definiert. Die Sequenzen prä-FOG und prä-Willkürstopp wurden wiederum definiert als Zeitraum von 2s vor dem Auftreten eines FOG-Events bzw. eines willkürlichen Anhaltens. Die Sequenzen reguläres Gehen und reguläres Drehen wurden in 2s-Sequenzen aufgeteilt. Konnte die Sequenz nicht in 2s-Fenster aufgeteilt werden, so wurde die übrige Dauer gleichmäßig von Anfang und Ende der Sequenz verworfen (Palmerini et al. 2017).

2.6.1. *Berechnung des Freezing Ratio Index*

Für die Berechnung des klassischen „Freezing Ratio Index“ (FI) während der 2-Sekunden-Segmente werden anhand der vertikalen Akzeleration der beiden Sprunggelenkssensoren das „Locomotor Band“, welches Frequenzbereiche von 0,5 bis 3 Hz enthält und das „Freeze Band“ mit Frequenzen von 3 bis 8 Hz bestimmt. Diese Frequenzen werden relativiert und für beide Sequenzen wird das Quadrat der „Area under the Curve“ des Leistungsspektrums gebildet. Der Quotient aus dem Ergebnis für den Frequenzbereich 3-8 Hz und dem für 0,5-3 Hz ergibt den „Freezing Ratio Index“ (Moore et al. 2008).

Der Durchschnitt aller 2-Sekunden-Segmente einer Sequenz bildet den FI für ein Bein für diese Kondition. Der mittlere FI wird wiederum aus dem Durchschnitt der Werte für das rechte und linke Bein gebildet.

Mithilfe der selben Formel wird zusätzlich der von Palmerini et al. (2017) verwendete Freezing Ratio Index für die Beinbeschleunigung in anteroposteriorer Bewegungsrichtung berechnet (FI_{ap}), wobei hierbei die Akzeleration in ventraler bzw. dorsaler Richtung anstatt der vertikalen Akzeleration für die Berechnung verwendet wird.

2.6.2. *Berechnung der maximalen Kreuzkorrelation*

Ein weiterer Parameter zur Beschreibung des Gehens ist die maximale Kreuzkorrelation der Winkelgeschwindigkeiten um die mediolaterale Achse zwischen rechtem und linkem Sprunggelenk ($\max K_k$). Das Maximum der Kreuzkorrelation wird für eine zeitliche Verschiebung von 0,25s bis 1,25s ermittelt, da in diesem Zeitraum beim regulären Gehen der nächste Schritt erfolgen sollte. Hierbei werden die Signale in diesem Bereich zeitlich verschoben und miteinander multipliziert. Das Ergebnis wird anschließend integriert. Ähneln sich die Daten und sind lediglich zeitlich verschoben, so erreicht die Funktion der Korrelation für den Wert der zeitlichen Verschiebung ein Maximum.

Die Kreuzkorrelation ist hierbei ein Maß für die Übereinstimmung der Daten von rechtem und linkem Sprunggelenk und gibt somit einen Hinweis auf die Symmetrie der Gehbewegung. Zudem wird der Wert größer, je höher die Werte der Winkelgeschwindigkeiten und gibt zudem Hinweise auf die Suffizienz der Vorwärtsbewegung. Abbildung 11 zeigt einen Gangabschnitt von PD 13, der sowohl reguläres Gehen als auch FOG enthält. Während die Schwungphasen beim regulären Gehen ein ähnliches Muster zeigen, werden sie in prä-FOG und FOG zunehmend unterschiedlicher. Somit nimmt das Maximum der Kreuzkorrelation in diesen Phasen einen zunehmend geringeren Wert an als beim regulären Gehen.

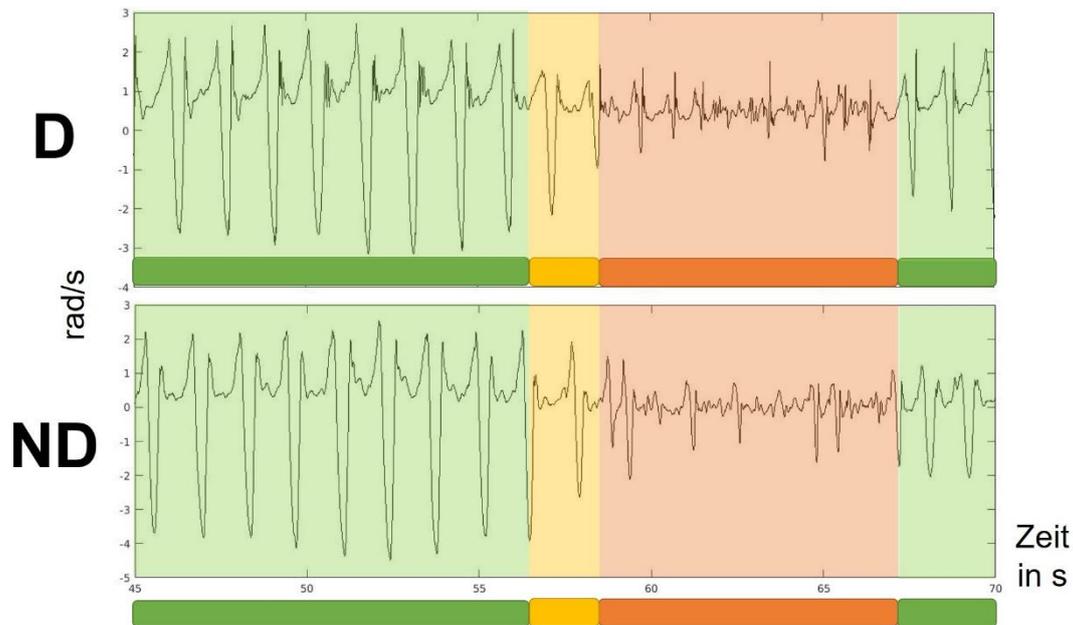


Abbildung 11: Darstellung der Gyroskopdaten des krankheitsdominanten (D) und nicht-dominanten (ND) Sprunggelenks um die mediolaterale Achse von PD13. Der grüne Bereich zeigt eine Phase des regulären Gehens, der gelbe Bereich eine 2s-prä-FOG-Phase und der rote Bereich stellt eine FOG-Episode dar.

2.6.3. Berechnung der durchschnittlichen Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit

Die durchschnittliche Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse der Sensoren der Sprunggelenke (WgSD) gibt Aufschluss über den Umfang der Vorwärtsbewegung der Beine. Je höher die Werte der maximalen Winkelgeschwindigkeit sind desto höher steigt der Wert der Standardabweichung vom Mittelwert für diesen Bereich. Diese WgSD wurde wiederum jeweils für die 2s-Fenster berechnet.

2.6.4. Berechnung der Standardabweichung der Beschleunigung von Rumpf und Sprunggelenken

Die Standardabweichung der lumbalen Beschleunigung in anteroposteriorer Richtung (lumbAkz) beschreibt ein Maß für die gesamte Vorwärtsbewegung des

Körpers. Werden niedrigere Beschleunigungen erreicht, so sinkt die SD in diesem Zeitraum.

Die Standardabweichung der Akzeleration der Sprunggelenke in anteroposteri-orer Richtung wird zur Darstellung des Ausmaßes der Vorwärtsbewegung der Beine für das krankheitsdominante (DAkz) und das nicht-dominante Bein (NDAkz) separat berechnet.

2.6.5. *Berechnung der Rumpfrotation*

Als weiteres Gangmerkmal wird der Winkel der Rumpfrotation in Grad genannt, der einerseits Aufschluss über die Rumpfstabilität gibt, aber auch zur Detektion von Drehungen verwendet werden kann. Hierzu werden die Gyroskopdaten des lumbalen Sensors um die kraniokaudale Achse verwendet. Diese kraniokaudale Achse steht allerdings von Proband zu Proband, je nach Neigung des Rumpfes, unterschiedlich in Bezug auf die Erdoberfläche. Um diese Achse einheitlich senkrecht zum Untergrund zu rotieren, wird die auf die Körperachse bezogene Winkelgeschwindigkeit ω^i mit Quaternionen q , die von den Sensoren durch eine Kombination mit den akzelerometrischen Daten ermittelt werden, multipliziert (El-Gohary et al. 2013):

$$\omega^i = q \times \omega^k \times q^{-1}$$

Von der daraus resultierenden inertial bezogenen Winkelgeschwindigkeit ω^i wird die vertikale Komponente z verwendet und mit einem Tiefpassfilter von 1,5 Hz gefiltert, um höhere Frequenzen auszuschließen. Die relativen Drehwinkel in Grad für das jeweilige 2s-Fenster erhält man durch Integration von ω^i .

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS 26 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany).

Die Daten wurden hierzu mittels Analyse der Histogramme und durch den Kolmogorov-Smirnoff-Test auf eine Normalverteilung überprüft (bei $p < 0,5$ wurde eine Normalverteilung abgelehnt).

2.7.1. *Korrelation nach Pearson*

Der Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson wurde für die mittlere Episodenanzahl pro Versuchsdurchgang und den Wert des NFOGQ bzw. UPDRS Teil III ermittelt und auf eine signifikante Korrelation der Parameter überprüft.

2.7.2. *Paarweise Vergleiche*

Nach Ermittlung der Gangparameter für die Gruppen reguläres Gehen, reguläres Drehen, prä-FOG während des Geradeausgehens, prä-FOG während Drehungen sowie prä-WS erfolgte der statistische Vergleich der Gruppen. Für jeden Probanden wurde der Durchschnittswert der Parameter für die jeweiligen Gruppierungen, sofern vorhanden, gebildet.

Zunächst wurden die Parameter für reguläres Gehen und prä-FOG-Sequenzen paarweise verglichen. Hierzu wurden nur Sequenzen des regulären Gehens aus Versuchsdurchläufen, in denen eine FOG-Episode ermittelt werden konnte, eingeschlossen. Da die meisten FOG-Episoden während Durchgängen mit DT erfolgten und das Gangbild hier allgemein bereits Veränderungen im Vergleich zum Gehen ohne DT aufzeigen könnte, sollte somit eine Verfälschung der Ergebnisse durch Einschluss dieser Sequenzen verhindert werden. Insgesamt konnten so Daten von 17 Probanden eingeschlossen werden.

Im Anschluss wurden die Werte der Parameter für reguläres Gehen mit prä-WS paarweise verglichen. Auch beim Vergleich zwischen regulärem Gehen und prä-WS wurden für reguläres Gehen nur die Werte aus dem Durchlauf mit willkürlichem Anhalten verwendet. Es lagen hierbei Daten von 27 Probanden vor. Von PD02 konnte während der Versuche keine FOG-Episode aufgezeichnet werden. Für zwei Probanden lagen keine ausreichend langen Vorphasen vor,

da das willkürliche Anhalten entweder zu häufig ausgeführt wurde oder die Vorphase von FOG überlagert wurde (PD03, PD18). Die Drehungen wurden eingeteilt in Drehungen mit D als äußeres Bein und ND als äußeres Bein. Verglichen wurden somit auch Sequenzen regulären Drehens mit prä-FOG im Drehen aus der jeweiligen Drehrichtungsgruppe. Für D konnten insgesamt 16 Probanden eingeschlossen werden und für ND 17.

Konnte eine Normalverteilung angenommen werden, so erfolgte der paarweise Vergleich zwischen regulärem Gehen und prä-FOG bzw. regulärem Gehen und prä-WS mittels T-Test für verbundene Stichproben. Wurde eine Normalverteilung abgelehnt, so wurde mithilfe des Wilcoxon-Tests paarweise verglichen. Auch die Werte des NFOGQ und UPDRS III sowie die mittlere FOG-Anzahl pro Versuchsdurchgang wurden so auf Normalverteilung überprüft. Bei Annahme einer Normalverteilung wurde auf eine Korrelation zwischen der durchschnittlichen FOG-Anzahl und dem NFOGQ bzw. UPDRS III mittels Pearson-Korrelation geprüft.

2.7.3. *Analyse verschiedener Zeitfenster vor FOG-Beginn*

Des Weiteren soll geprüft werden, ob prädiktive Merkmale während dem gewählten 2s-Fenster neben dem Vergleich mit Phasen des regulären Gehens auch signifikante Unterschiede zu unmittelbar vorangehenden Zeitfenstern aufzeigen und die Wahl als prä-FOG-Phase somit rechtfertigen. Hierzu wurde für Merkmale, die eine signifikante Veränderung während prä-FOG im Vergleich zu regulärem Gehen zeigen, zusätzlich zu diesen Sequenzen der Wert für folgende prä-FOG-Fenster berechnet:

- **4-2s-prä-FOG:** Zeitfenster von 4 bis 2 Sekunden vor FOG- Beginn
- **3-1s-prä-FOG:** Zeitfenster von 3 bis 1 Sekunde/n vor FOG-Beginn

Sofern das Zeitfenster keine Gangunterbrechung wie z.B. FOG, Willkürstopp oder Drehung enthält wird ein Durchschnittswert gebildet. Die vier Gruppen reguläres Gehen, 4-2s-prä-FOG, 3-1s-prä-FOG und 2s-prä-FOG wurden wiederum auf Normalverteilung geprüft und mittels ANOVA bzw. Friedman-Test verglichen. Hierdurch sollte vor allem überprüft werden, ob das in der Literatur beschriebene 2s-Fenster tatsächlich signifikante Unterschiede zu unmittelbar vorhergehenden Gangphasen zeigt oder eine eventuell bereits früher auftretende Veränderung des Parameters und somit ein frühzeitigeres prädiktives Potential vorliegt.

Eine Berechnung verschiedener Zeitfenster während Drehbewegungen wurde nicht durchgeführt, da zu wenige Drehungen vorhanden waren bei denen eine mindestens 4 Sekunden lange Phase vor FOG-Beginn mit regulärer Drehbewegung und ohne Bewegungsunterbrechung stattfand.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Voruntersuchung

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse der klinischen Einschätzung des motorischen Zustandes mittels Fragebögen dar.

Der Mini-Mental-Test erreichte einen Mittelwert von 28,9 Punkten ($\pm 1,6$ Punkte), sodass nicht von höhergradigen kognitiven Einschränkungen unter den Teilnehmern ausgegangen werden kann.

Die Testung mittels UPDRS III ergab im Schnitt 38,2 Punkte ($\pm 12,7$ Punkte).

Im NFOGQ wurden durchschnittlich 16,8 Punkte ($\pm 6,1$ Punkte) erreicht.

Der Mittelwert der „mobility domain“ (10 Items) des PDQ-39 betrug 40 ($\pm 25,4$).

Einzelheiten der Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Voruntersuchung

PD	MMS	UPDRS (Teil III)	NFOGQ	PDQ-39 (MOBILITY DOMAIN)
PD01	30	52	15	77.50
PD02	29	46	5	12.50
PD03	30	49	13	15
PD04	30	48	24	37.50
PD05	30	56	22	60
PD06	28	25	21	52.50
PD07	30	43	14	10
PD08	28	39	8	27.50
PD09	28	45	12	55
PD10	30	21	11	15
PD11	30	35	11	67.50
PD12	30	60	24	65
PD13	29	59	27	82.50

PD14	28	50	13	47.50
PD15	30	31	13	70
PD16	26	29	19	22.50
PD17	30	42	19	7.50
PD18	29	28	19	32.50
PD19	23	22	20	10
PD20	29	35	14	30
PD21	29	30	22	5
PD22	29	56	18	70
PD23	30	27	0	22.50
PD24	29	27	18	20
PD25	27	23	20	35
PD26	30	23	19	20
PD27	27	15	17	25
PD28	30	47	20	70
PD29	30	44	24	90
PD30	28	39	23	45

3.2. Deskription der erfassten FOG-Episoden und willkürlichen Stopps

Während der Versuche, konnten insgesamt 512 FOG-Episoden aufgezeichnet werden. Davon traten 176 Episoden während eines Abschnittes des Geradeausgehens auf, wobei 24 hiervon als Starthemmung definiert wurden, und 336 Episoden ereigneten sich während einer Drehbewegung (siehe Abb. 12).

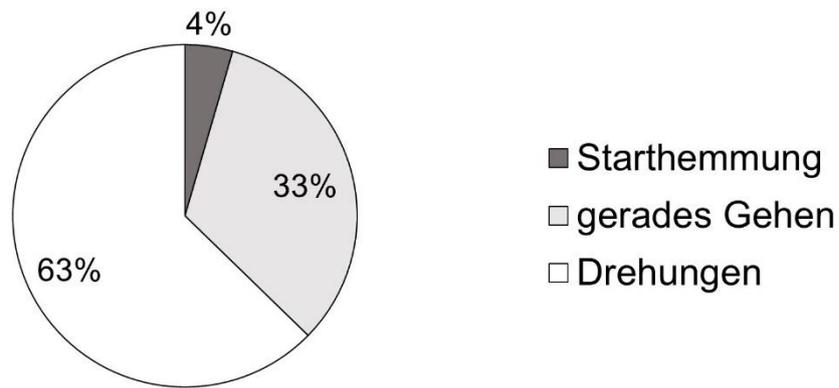


Abbildung 12: prozentuale Anteile der FOG-Episoden beim Starten, geraden Gehen und während Drehungen als Kreisdiagramm

Da bei einigen Probanden Versuchsdurchläufe wiederholt wurden, um eine größere Anzahl an FOG-Episoden aufzuzeichnen, zeigt Abb. 13 die durchschnittliche Anzahl an FOG-Ereignissen pro Versuchsdurchgang. PD5, 8, 21 und 28 erreichten mit über 3 Episoden pro Durchgang die größte mittlere Anzahl an FOG-Ereignissen.

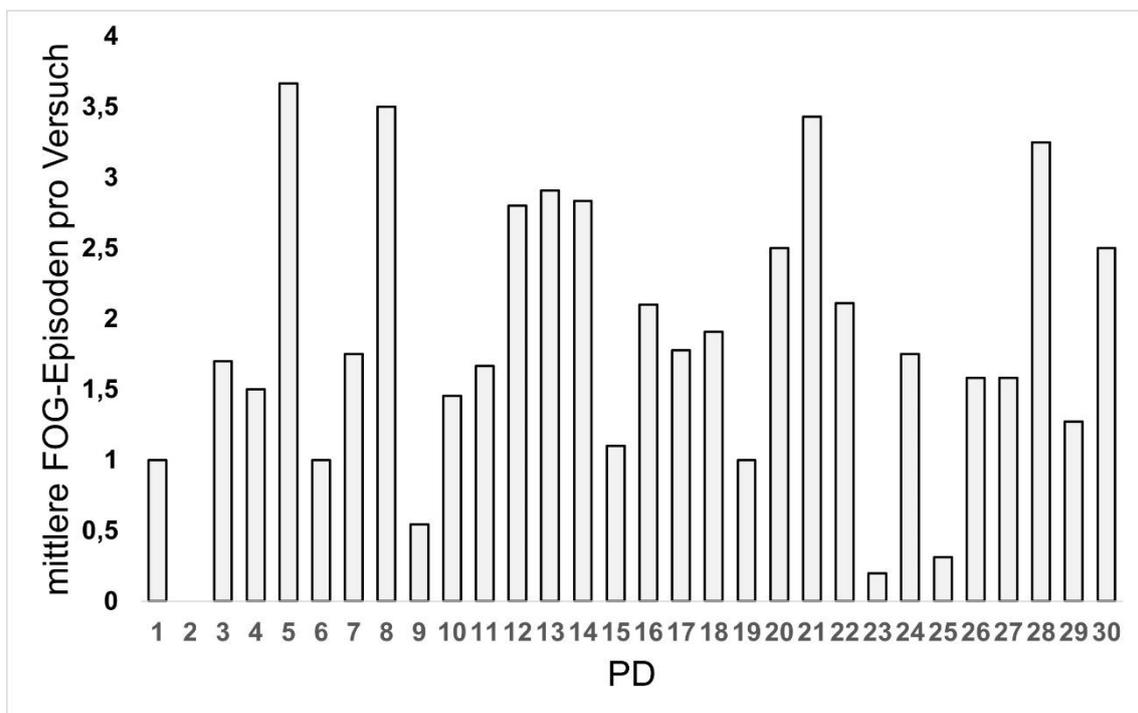


Abbildung 13: durchschnittliche Anzahl an FOG-Episoden pro Versuchsdurchgang für jeden Probanden (PD 1-30)

Es wurden insgesamt 146 willkürliche Stopps detektiert. Davon war bei 72 (49%) Unterbrechungen das krankheitsdominante das letzte Bein mit Bodenkontakt und bei 74 (51%) das nicht-dominante.

3.3. Korrelation zwischen Anzahl an FOG und Fragebögen

Für die Werte von NFOGQ, UPDRS und durchschnittlicher FOG-Anzahl konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Die bivariate Korrelation nach Pearson zeigte eine signifikante positive Korrelation zwischen Anzahl an FOG im Versuchssetting und Höhe des erreichten Wertes des NFOGQ ($r=0,40$; $p=0,027$) (siehe Abbildung 14). Zwischen Anzahl an FOG-Episoden und UPDRS Teil III konnte so ebenfalls eine positive Korrelation nachgewiesen werden ($r=0,37$; $p=0,044$).

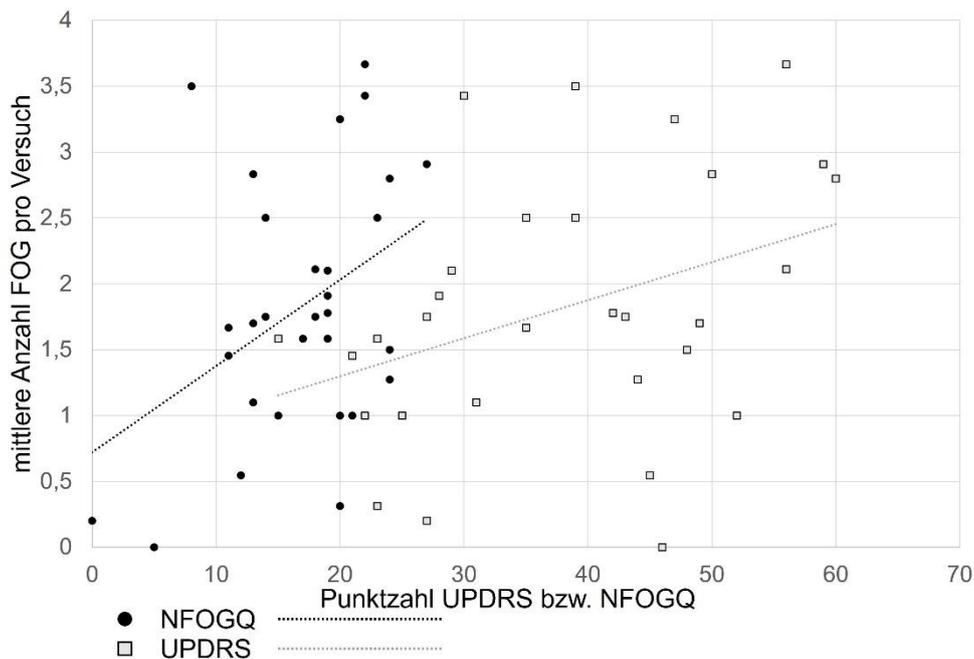


Abbildung 14: Darstellung der Korrelation zwischen mittlerer Anzahl der FOG-Episoden pro Versuch und NFOGQ bzw. UPDRS Teil III; gestrichelte Linie stellt die lineare Trendlinie dar

3.4. Vergleich der maximalen Winkelgeschwindigkeit, Schwungzeit und Schrittzeit

Die maximale Winkelgeschwindigkeit und die Schwungzeit wurden jeweils eingeteilt in Phasen des regulären Gehens, prä-FOG-Phasen und prä-Willkürstopp-Phasen. Für diese Phasen wurde für jeden Patienten, sofern vorhanden, ein Durchschnittswert berechnet. Die Gruppen reguläres Gehen in FOG-Sequenzen und prä-FOG enthalten jeweils 17 Patienten. Die Gruppen reguläres Gehen in Willkürstopp-Sequenzen und prä-Willkürstopp beinhalten jeweils 27 Patienten.

Für alle Gruppen der maximalen Winkelgeschwindigkeit und Schwungzeit konnte eine Normalverteilung angenommen und der paarweise Vergleich mittels T-Tests durchgeführt werden. Für die Schrittzeit musste diese für das nicht-dominante Bein abgelehnt werden (siehe Tab.5).

Tabelle 5: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für maximale Winkelgeschwindigkeit (maxWg), Schwungzeiten (SWZ) und Schrittzeit

Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für maximale Winkelgeschwindigkeit (maxWg), Schwungzeiten (SWZ) und Schrittzeit; *p-Werte <0,05 werden als signifikant erachtet

Parameter	Bein	Sequenzen (Median Md bzw. Mittelwert M ± SD)		p-Wert
		Reguläres Gehen	Prä-FOG	
maxWg (in Grad/s)	D	M= 163,76 ± 56,18	M= 151,05 ± 61,91	0,010*
	ND	M= 197,90 ± 57,92	M= 181,69 ± 71,07	0,011*
SWZ (in s)	D	M= 0,35 ± 0,06	M= 0,31 ± 0,08	0,001*
	ND	M= 0,35 ± 0,05	M= 0,30 ± 0,06	0,122
SZ (in s)	D	M= 0,54 ± 0,08	M= 0,50 ± 0,09	0,047*
	ND	Md= 0,51	Md= 0,46	0,020*
		Reguläres Gehen	Prä-WS	
maxWg (in Grad/s)	D	M= 168,18 ± 47,15	M= 172,68 ± 49,09	0,365
	ND	M= 215,68 ± 47,39	M= 210,77 ± 46,20	0,925

SWZ (in s)	D	M= 0,42 ± 0,05	M= 0,40 ± 0,05	0,014*
	ND	M= 0,42 ± 0,05	M= 0,38 ± 0,05	0,010*
SZ (in s)	D	M= 0,61 ± 0,08	M= 0,60 ± 0,08	0,233
	ND	M= 0,60 ± 0,06	M= 0,57 ± 0,07	0,032*

Für die maximale Winkelgeschwindigkeit und die Schwungzeiten konnten für prä-FOG signifikant niedrigere Werte beider Sprunggelenke nachgewiesen werden (siehe Abb. 15 und 16).

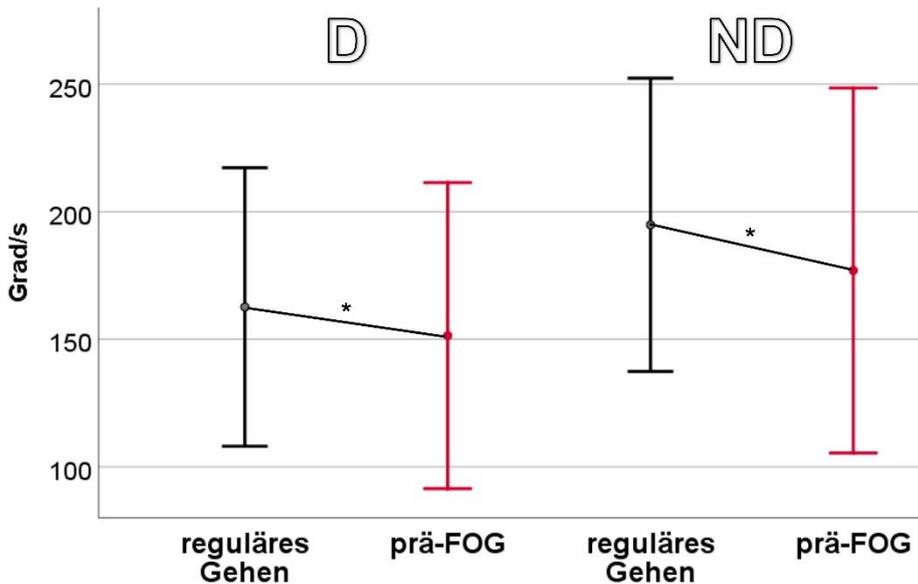


Abbildung 15: Graphische Darstellung der maxWg für D und ND; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

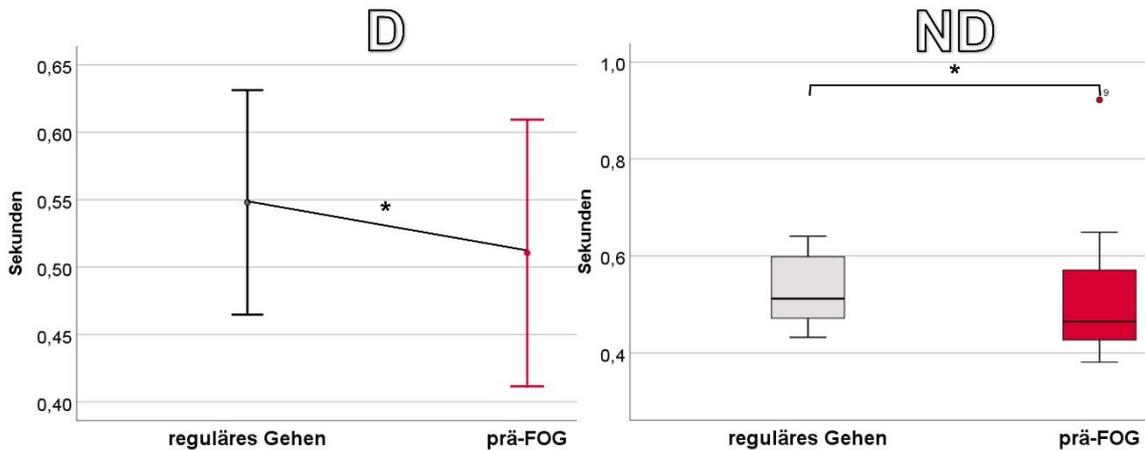


Abbildung 16: Graphische Darstellung der SZ für D und ND; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; die Box wird durch unteres Quartil (25%) und oberes Quartil (75%)

begrenzt und beinhaltet den Median (schwarze Linie), die Whisker stellen den 1,5-fachen Interquartilsabstand dar; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

Die Schwungzeit zeigte sich, wie in Abbildung 17 verdeutlicht, für beide Beine reduziert, jedoch lediglich für D signifikant.

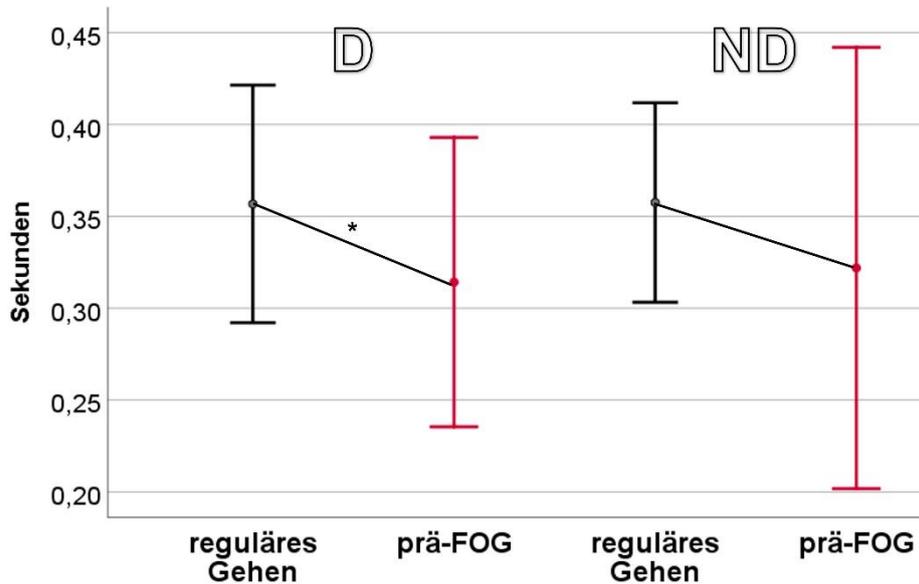


Abbildung 17: Graphische Darstellung der SWZ für D und ND in der prä-FOG-Phase; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

Für prä-WS-Phasen zeigte sich für beide Beine eine signifikant niedrigere SWZ (siehe Abb. 18).

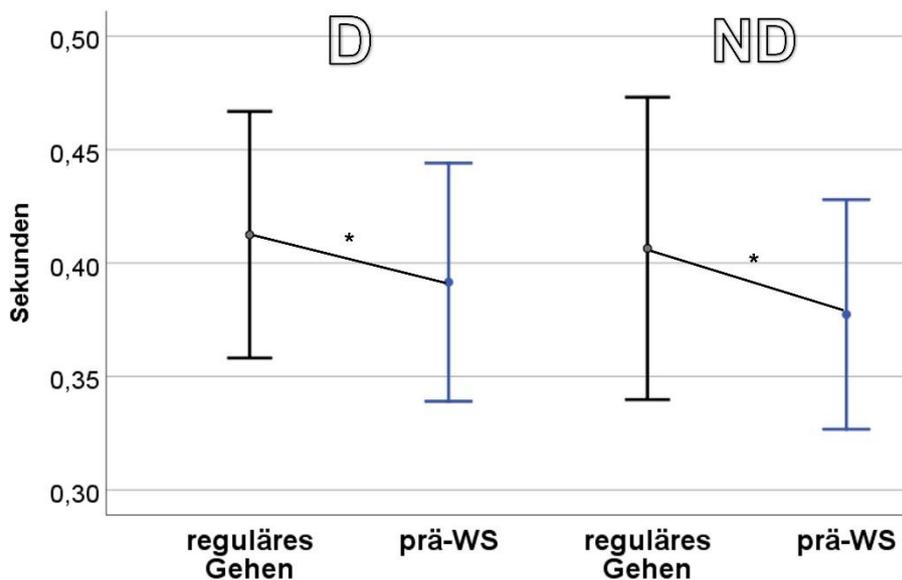


Abbildung 18: Graphische Darstellung der SWZ für D und ND in der prä-WS-Phase; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; blau dargestellt sind die Daten für prä-WS; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

Für die SZ des nicht-dominanten Beins konnten ebenfalls signifikant niedrigere Werte unmittelbar vor willkürlichem Anhalten nachgewiesen werden (siehe Abb. 19).

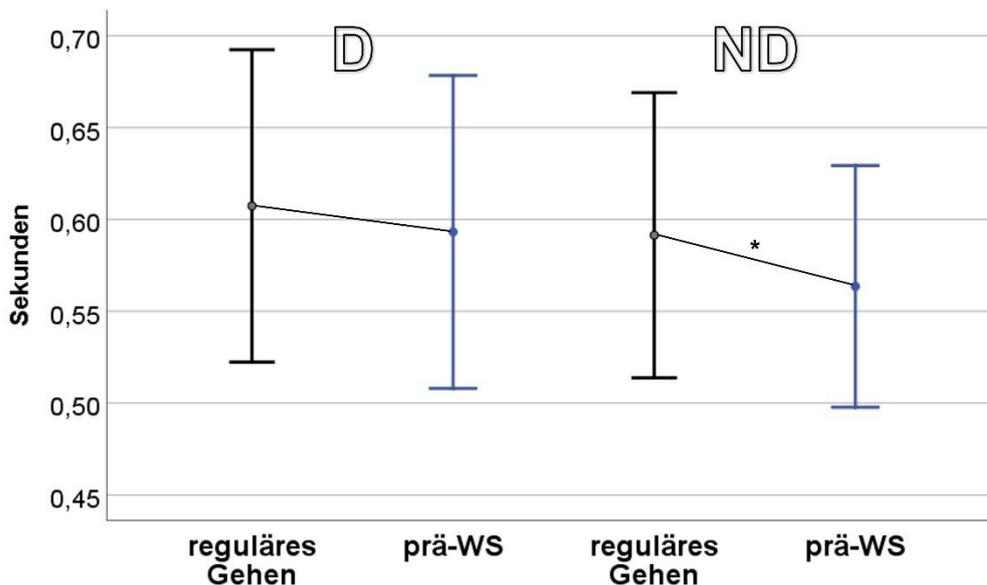


Abbildung 19: Graphische Darstellung der SZ für D und ND in der prä-WS-Phase; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

3.5. Vergleich der Variabilität der maximalen Winkelgeschwindigkeit, Schrittzeit und Schwungzeit

Für die Variabilität der maximalen Winkelgeschwindigkeit wurden in die Gruppen reguläres Gehen in FOG-Sequenzen und prä-FOG jeweils die Durchschnittswerte von 17 Patienten eingeschlossen. Die Gruppen reguläres Gehen in Willkürstopp-Sequenzen und prä-Willkürstopp beinhalten jeweils 27 Patienten.

Lediglich für die Variabilität der maxWg in der prä-FOG-Sequenz konnte eine Normalverteilung angenommen werden, während diese für alle weiteren Sequenzen abgelehnt wurde.

Tabelle 6: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Variabilität der maxWg, SWZ und SZ;

*Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Variabilität der maxWg, SWZ und SZ; *p-Werte <0,05 werden als signifikant erachtet*

Parameter	Sequenzen (Median Md bzw. Mittelwert M ± SD)		p-Wert
	Reguläres Gehen	Prä-FOG	
Var maxWg	M= 0,21 ± 0,19	M= 0,24 ± 0,16	0,126
Var SWZ	Md= 0,09	Md= 0,13	0,004*
Var SZ	Md= 0,06	Md= 0,10	0,098
	Reguläres Gehen	Prä-WS	
Var maxWg	Md= 0,22	Md= 0,21	0,400
Var SWZ	Md= 0,06	Md= 0,09	0,374
Var SZ	Md= 0,03	Md= 0,07	0,174

Nur für die Variabilität der Schwungzeit konnte eine signifikante Zunahme während prä-FOG nachgewiesen werden (siehe Abb. 20).

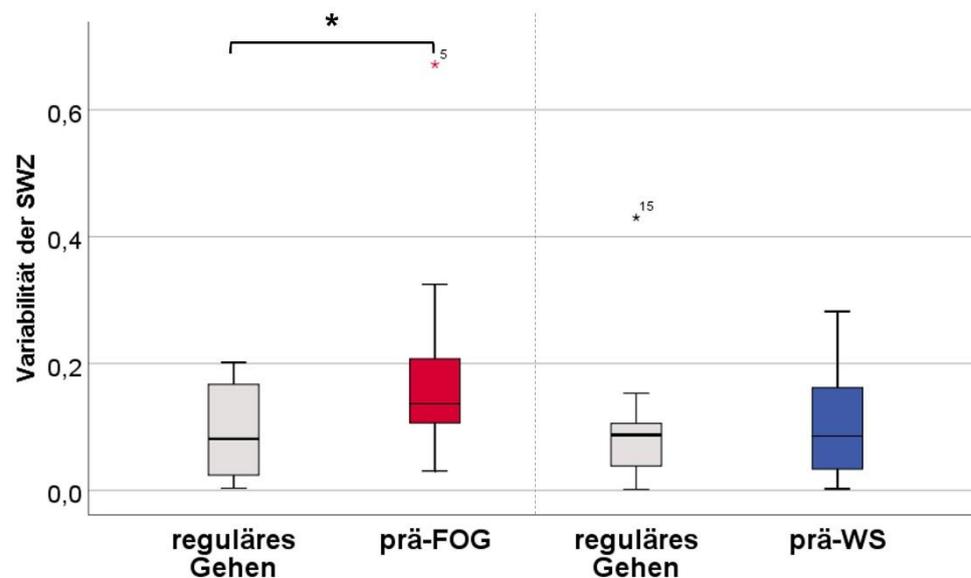


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Variabilität der SWZ; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; blau dargestellt sind die Daten für prä-WS; die Box wird durch unteres Quartil (25%) und oberes Quartil (75%) begrenzt und beinhaltet den Median (schwarze Linie), die Whisker stellen den 1,5-fachen Interquartilsabstand dar; mit Stern (*) markiert sind

3.6. paarweiser Vergleich des Freezing Ratio Index (FI)

Verglichen wird hierbei einerseits der von Moore et al. (2008) beschriebene, klassische FI, andererseits der FI für die Beinakzeleration in anteroposteriorer Richtung (FI_{ap}). Eine Normalverteilung wurde für alle Gruppen des FI abgelehnt. Für den FI als auch den FI_{ap} während Drehungen wurde ebenfalls eine Normalverteilung abgelehnt. Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für den FI bzw. FI ap mittels Wilcoxon-Tests

Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für den FI bzw. FI ap mittels Wilcoxon-Tests; D bzw. ND in Klammern gibt das äußere Drehbein an; *p-Werte <0,05 sind als signifikant zu erachten

Parameter	Bein	Sequenzen (Median)		p-Wert
		Reguläres Gehen	Prä-FOG	
FI	D	0,54	0,89	0,013*
	ND	0,78	1,35	0,010*
FI ap	D	1,20	3,40	0,006*
	ND	1,21	2,03	0,002*
		Reguläres Gehen	Prä-WS	
FI	D	0,18	0,22	0,387
	ND	0,30	0,49	0,002*
FI ap	D	0,70	0,85	0,194
	ND	1,27	1,43	0,316
		Reguläres Drehen	Prä-FOG	
FI (D)	D	1,03	1,76	0,723
	ND	3,54	5,16	0,831
FI (ND)	D	5,93	5,51	0,679
	ND	1,61	1,35	0,913
FI ap (D)	D	2,48	2,94	0,149
	ND	2,72	3,12	0,619
FI ap (ND)	D	4,10	4,02	0,286
	ND	2,62	2,73	0,586

Für den FI sowie den FI ap konnten für prä-FOG-Sequenzen beim geraden Gehen, wie in Abbildung 21 dargestellt, für beide Beine signifikant höhere Werte nachgewiesen werden. Für Drehungen konnten zwar insgesamt höhere Werte für FI und FI ap nachgewiesen werden, es zeigte sich hier jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen regulärem Drehen und prä-FOG.

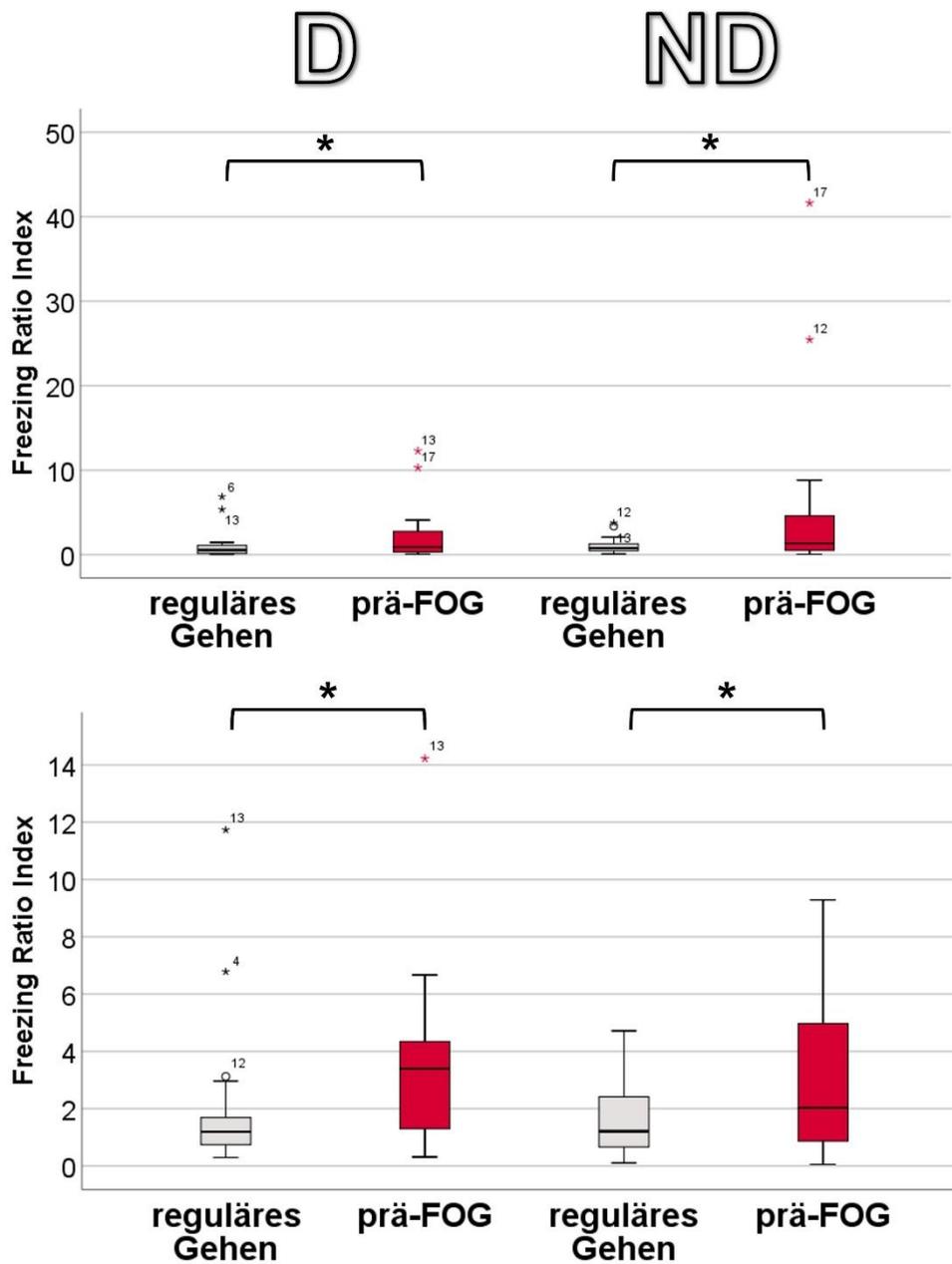


Abbildung 21: Graphische Darstellung des FI (oben) und FI ap (unten) für D und ND; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; die Box wird durch unteres Quartil (25%) und oberes Quartil (75%) begrenzt und beinhaltet den Median (schwarze Linie), die Whisker stellen den 1,5-fachen Interquartilsabstand dar; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

3.6.1. Vergleich der verschiedenen prä-FOG-Zeitfenster

Der Friedman-Test zeigt für das krankheitsdominante und das nicht-krankheitsdominante Bein einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Gruppen. Im paarweisen Vergleich zeigten sich jedoch nur für reguläres Gehen und 2s-prä-FOG-Phase signifikant höhere Werte.

Auch für den FI ap für D zeigte sich lediglich im paarweisen Vergleich zwischen regulärem Gehen und 2s-prä-FOG ein signifikanter Unterschied. Für ND jedoch waren die Werte der 2s-prä-FOG-Phase signifikant höher im Vergleich zu regulärem Gehen sowie der 4s-2s-Phase vor FOG-Beginn.

3.7. Vergleich der maximalen Kreuzkorrelation

Für die maximale Kreuzkorrelation während des Ganges auf gerader Strecke für prä-FOG und Drehvorgängen wurde eine Normalverteilung abgelehnt und der paarweise Vergleich erfolgte dementsprechend mittels Wilcoxon-Tests. Für prä-WS-Daten konnte eine Normalverteilung angenommen werden.

Tabelle 8: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der maximalen Kreuzkorrelation (maxKk)

Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der maximalen Kreuzkorrelation (maxKk); D bzw. ND in Klammern gibt das äußere Drehbein an; *p-Werte <0,05 werden als signifikant erachtet

Parameter	Sequenzen (Median Md bzw. Mittelwert M ± SD in (rad/s) ²)		p-Wert
	Reguläres Gehen	Prä-FOG	
maxKk	Md= 2,11	Md= 1,25	0,001*
	Reguläres Gehen	Prä-WS	
maxKk	M= 2,63 ± 1,20	M= 2,50 ± 4,02	0,161
	Reguläres Drehen	Prä-FOG	
maxKk (D)	Md= 0,36	Md= 0,51	0,193
maxKk (ND)	Md= 0,40	Md= 0,74	0,025*

Während beim Geradeausgehen signifikant niedrigere Werte für maxKk während prä-FOG nachgewiesen werden konnten (siehe Abb. 22), ergaben sich für prä-FOG in Drehungen mit ND als äußerem Bein signifikant höhere Werte (siehe Abb. 23).

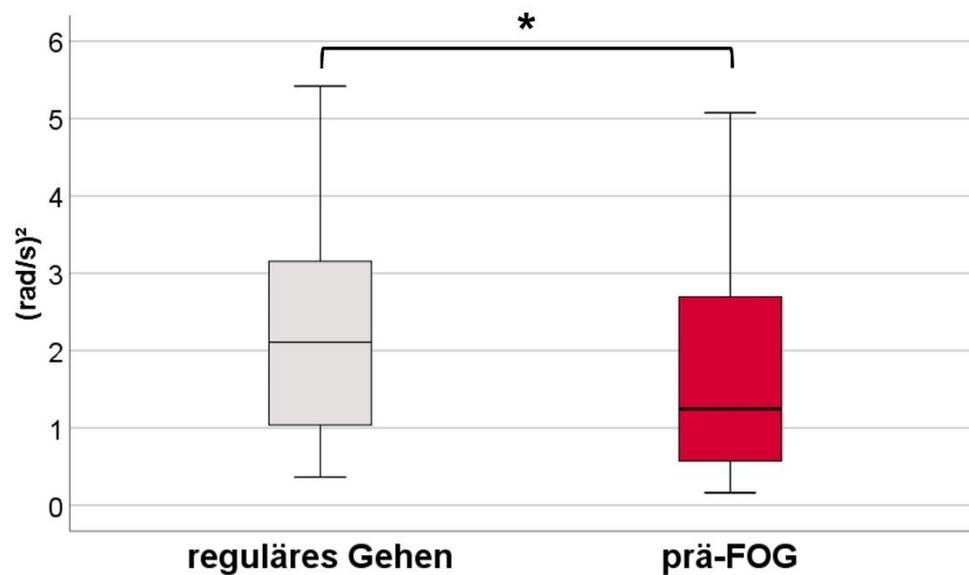


Abbildung 22: Graphische Darstellung der maxKk im geraden Gehen; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; die Box wird durch unteres Quartil (25%) und oberes Quartil (75%) begrenzt und beinhaltet den Median (schwarze Linie), die Whisker stellen den 1,5-fachen Interquartilsabstand dar; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

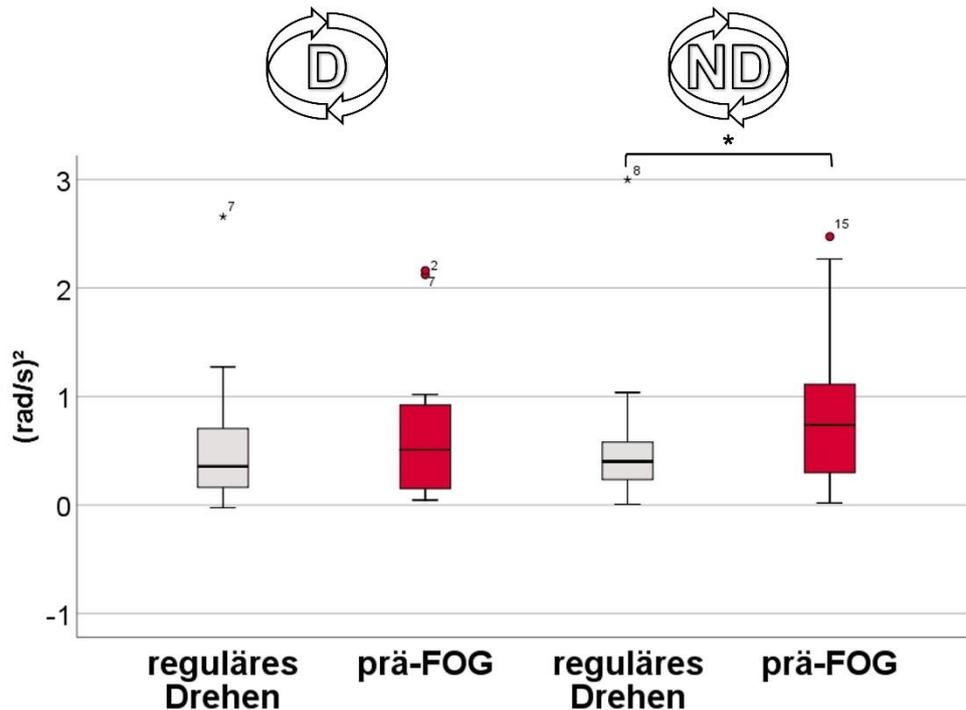


Abbildung 23: Graphische Darstellung der $maxKk$ im Drehen für D (links) bzw. ND (rechts) als äußeres Drehbein; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; die Box wird durch unteres Quartil (25%) und oberes Quartil (75%) begrenzt und beinhaltet den Median (schwarze Linie), die Whisker stellen den 1,5-fachen Interquartilsabstand dar; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

3.7.1. Vergleich der verschiedenen Zeiträume

Beim Vergleich der verschiedenen Phasen vor FOG-Beginn konnte keine Normalverteilung angenommen werden. Der daraufhin verwendete Friedman-Test ergab signifikant niedrigere Werte für 2s-prä-FOG im Vergleich zu regulärem Gehen sowie im Vergleich zum 4s-2s-prä-FOG-Zeitraum. Der paarweise Vergleich zwischen den restlichen Gruppen jedoch zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die graphische Darstellung zeigt hier abnehmende Werte der $maxKk$, je kürzer der Abstand zu FOG.

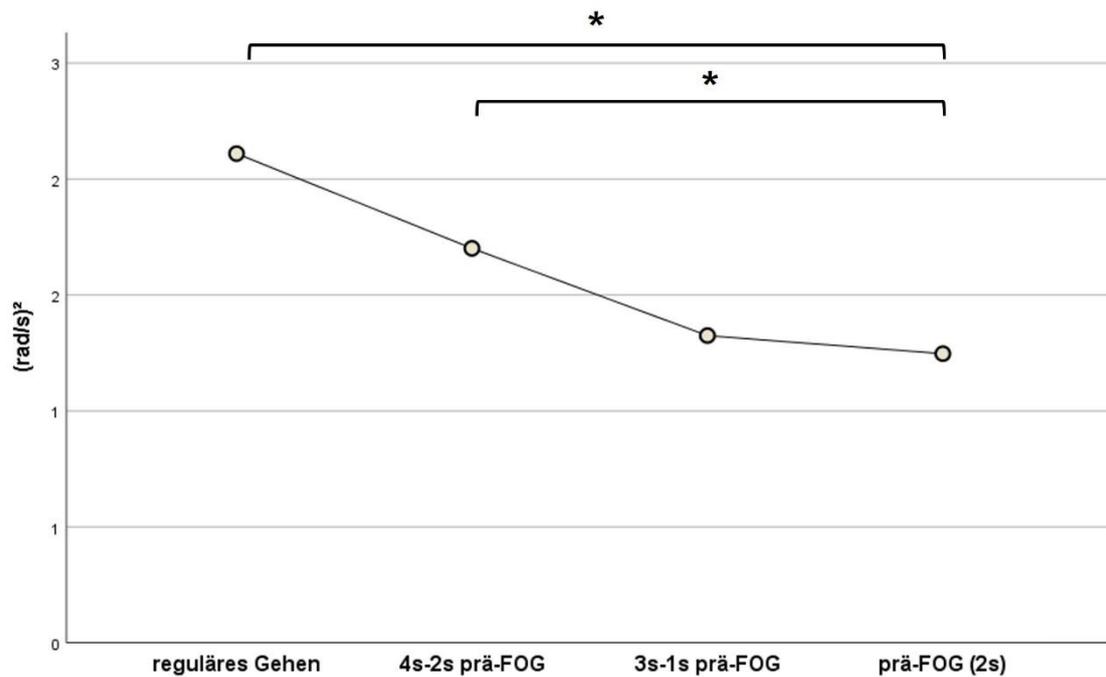


Abbildung 24: Darstellung der Medianwerte (Punkte) der $maxKk$ für die verschiedenen Zeiträume. Der Stern markiert signifikante Unterschiede im paarweisen Vergleich

3.8. Vergleich der Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten

Für die Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit während des Geradeausgehens wurde sowohl für die Werte der FOG-Sequenzen als auch die der WS-Sequenzen eine Normalverteilung angenommen.

Für die Drehbewegungen konnte jedoch keine Normalverteilung angenommen werden. Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten (WgSD)

Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten (WgSD); D bzw. ND in Klammern gibt das äußere Drehbein an; *p-Werte <0,05 werden als signifikant erachtet

Parameter	Sequenzen (Median Md bzw. Mittelwert M ± SD in rad/s)		p-Wert
	Reguläres Gehen	Prä-FOG	
WgSD	M= 1,51 ± 0,52	M= 1,31 ± 0,57	<0,001*
	Reguläres Gehen	Prä-WS	
WgSD	M= 1,63 ± 0,38	M= 1,61 ± 0,42	0,361
	Reguläres Drehen	Prä-FOG	
WgSD (D)	Md= 0,61	Md= 0,81	0,124
WgSD (ND)	Md= 0,83	Md= 0,88	0,271

Nur im geraden Gehen konnten für die Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten, wie in Abb. 25 erkennbar, signifikant niedrigere Werte vor FOG-Beginn nachgewiesen werden.

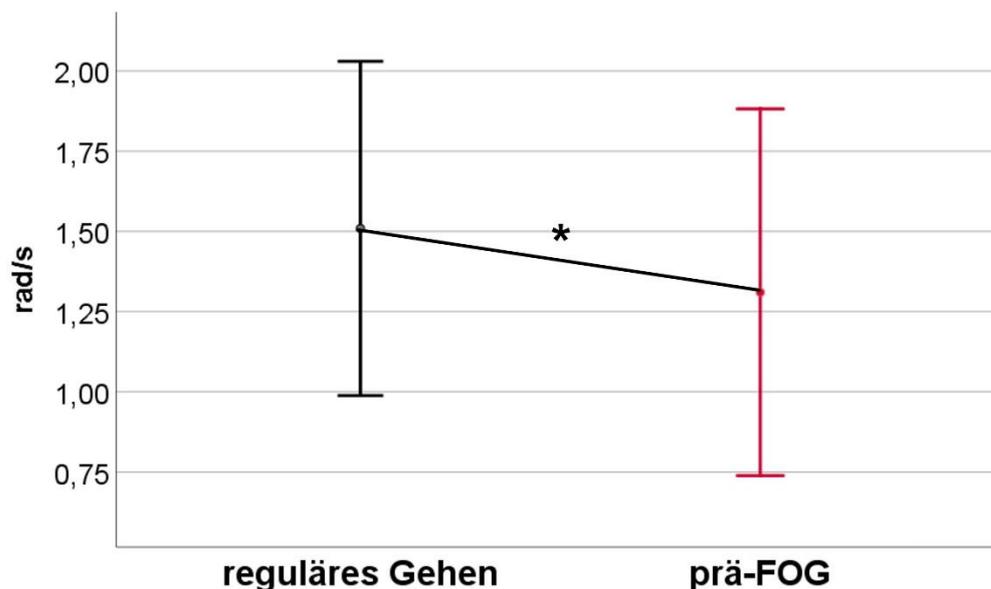


Abbildung 25: Graphische Darstellung der WgSD im geraden Gehen; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

3.8.1. Vergleich der verschiedenen Zeiträume

Für alle Zeiträume vor FOG der durchschnittlichen Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit konnte eine Normalverteilung angenommen und somit eine Auswertung mittels ANOVA angewendet werden. Die aufgrund der abgelehnten Sphärizität durchgeführte Korrektur nach Greenhouse-Geisser ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,009801$). Im paarweisen Vergleich nahm jedoch lediglich die 2s-prä-FOG-Phase im Vergleich zum regulären Gehen signifikant niedrigere Werte an ($p=0,000244$).

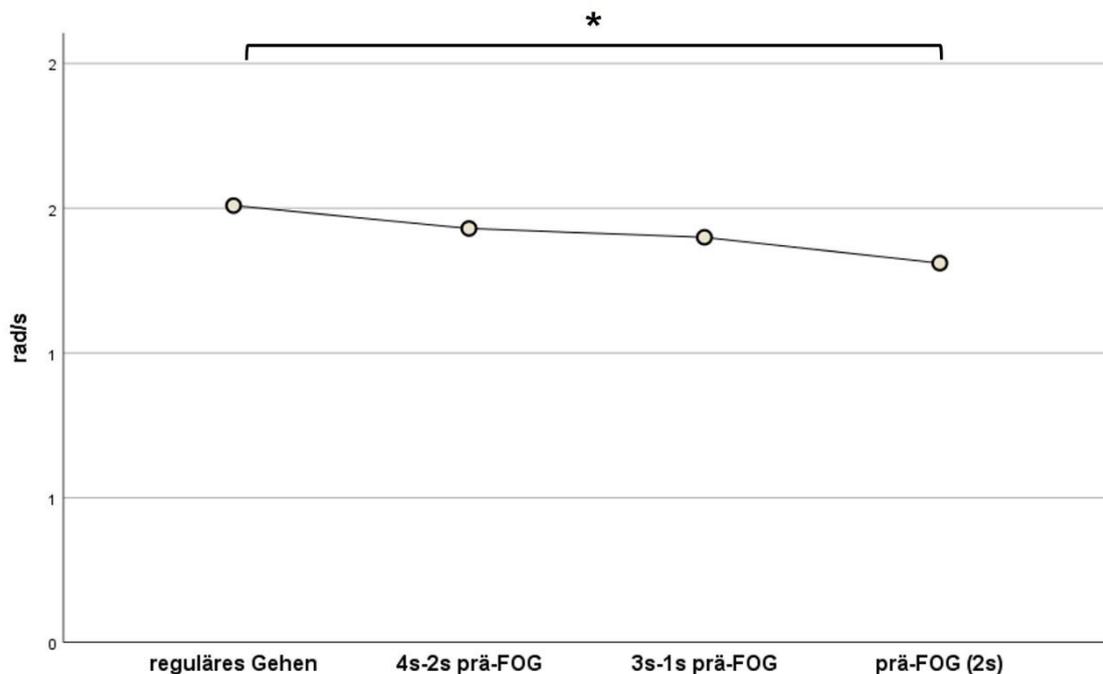


Abbildung 26: Darstellung der Mittelwerte (Punkte) der verschiedenen Zeitphasen vor FOG für die Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeit um die mediolaterale Achse. Ein signifikanter Unterschied konnte lediglich zwischen regulärem Gehen und 2s-prä-FOG nachgewiesen werden (*).

3.9. Vergleich der lumbalen Rotationswinkel (lumbRot)

Für lumbRot während prä-FOG-Sequenzen konnte eine Normalverteilung angenommen werden und es wurde somit der T-Test für verbundene Stichproben

angewendet. Lediglich für die prä-Willkürstopp-Sequenz konnte eine Normalverteilung nicht angenommen werden.

Tabelle 10: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des lumbalen Rotationswinkels (lumbRot)

Ergebnisse der paarweisen Vergleiche des lumbalen Rotationswinkels (lumbRot); D bzw. ND in Klammern gibt das äußere Drehbein an; *p-Werte <0,05 werden als signifikant erachtet

Parameter	Sequenzen (Median Md bzw. Mittelwert M ± SD in Grad)		p-Wert
	Reguläres Gehen	Prä-FOG	
lumbRot	M= 7,84 ± 2,52	M= 9,37 ± 4,92	0,124
	Reguläres Gehen	Prä-WS	
lumbRot	Md= 7,68	Md= 7,72	0,327
	Reguläres Drehen	Prä-FOG	
lumbRot (D)	M= 78,33 ± 42,20	M= 79,19 ± 21,73	0,921
lumbRot (ND)	M= 107,00 ± 43,79	M= 76,27 ± 24,61	0,006*

Zwar konnten während prä-FOG beim Geradeausgehen höhere durchschnittliche lumbale Rotationswinkel festgestellt werden, jedoch konnte hierfür keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Wie in Abbildung 27 verdeutlicht, zeigten sich für Drehungen mit ND als äußeres Drehbein signifikant niedrigere lumbale Rotationswinkel unmittelbar vor FOG-Beginn.

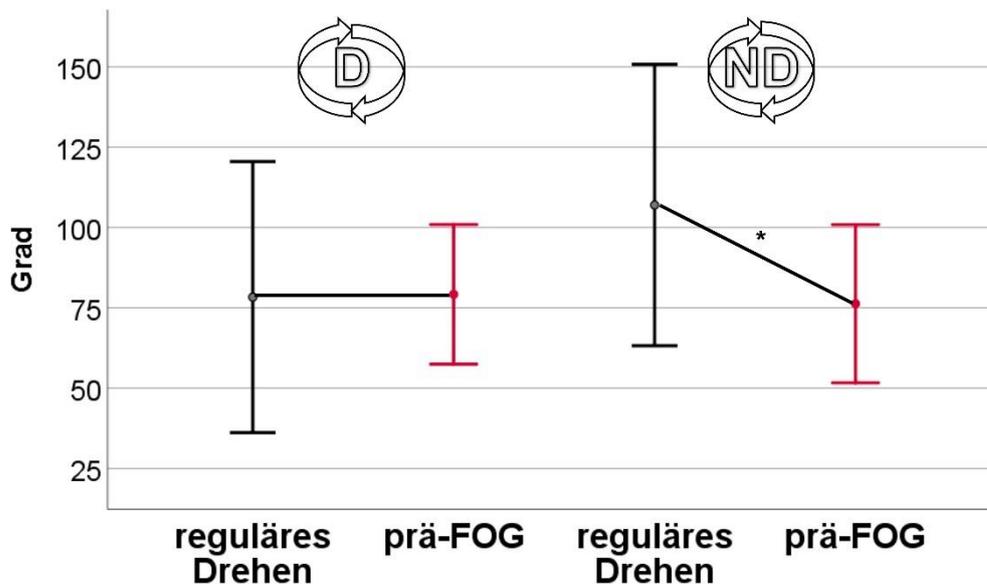


Abbildung 27: Graphische Darstellung der lumbRot in Drehungen mit D (links) und ND (rechts) als äußeres Drehbein; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

3.10. Vergleich der Standardabweichung der Beschleunigung von Rumpf und Beinen

Für die lumbale Beschleunigungen konnte bei allen Gruppen bis auf Drehungen mit ND als äußerem Bein von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Für die Beschleunigung der Sprunggelenke wurde für ND während geraden Gehens und bei Drehvorgängen mit D als äußerem Drehbein eine Normalverteilung abgelehnt, sodass für den paarweisen Vergleich der Wilcoxon-Test gewählt wurde. Für alle weiteren Gruppierungen der Beschleunigung der Sprunggelenke wurde eine Normalverteilung angenommen und somit der T-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind in Tabelle 11 dargestellt.

Table 11: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Standardabweichung der lumbalen Akzeleration (lumbAkz) sowie der Beschleunigung der Sprunggelenke (DAkz bzw. NDAkz)

Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Standardabweichung der lumbalen Akzeleration (lumbAkz) sowie der Beschleunigung der Sprunggelenke (DAkz bzw. NDAkz); D bzw. ND in Klammern gibt das äußere Drehbein an; *p-Werte <0,05 werden als signifikant erachtet

Parameter	Bein	Sequenzen (Median Md bzw. Mittelwert M ± SD in m/s ²)		p-Wert
		Reguläres Gehen	Prä-FOG	
lumbAkz		M= 0,94 ± 0,43	M= 0,87 ± 0,40	0,012*
Akz	D	M= 4,38 ± 1,34	M= 4,62 ± 1,90	0,561
Akz	ND	Md= 3,95	Md= 3,86	0,619
		Reguläres Gehen	Prä-WS	
lumbAkz		M= 0,96 ± 0,31	M= 1,00 ± 0,35	0,056
Akz	D	M= 3,66 ± 0,97	M= 4,27 ± 1,36	<0,001*
Akz	ND	M= 4,15 ± 1,26	M= 4,49 ± 1,16	0,148
		Reguläres Drehen	Prä-FOG	
lumbAkz (D)		M= 0,65 ± 0,22	M= 0,81 ± 0,33	0,007*
Akz (D)	D	Md= 2,94	Md= 3,25	0,006*
	ND	Md= 2,20	Md= 2,51	0,028*
lumbAkz (ND)		Md= 0,692	Md= 0,691	0,528
Akz (ND)	D	M= 2,90 ± 1,12	M= 2,88 ± 1,00	0,908
	ND	M= 3,80 ± 1,66	M= 4,06 ± 1,27	0,333

Für gerades Gehen konnte lediglich für die lumbale Beschleunigung ein signifikant niedrigerer Wert in der prä-FOG-Phase nachgewiesen werden (siehe Abb. 28), während in prä-WS-Phasen die Beschleunigung des krankheitsdominanten Beins signifikant zunahm.

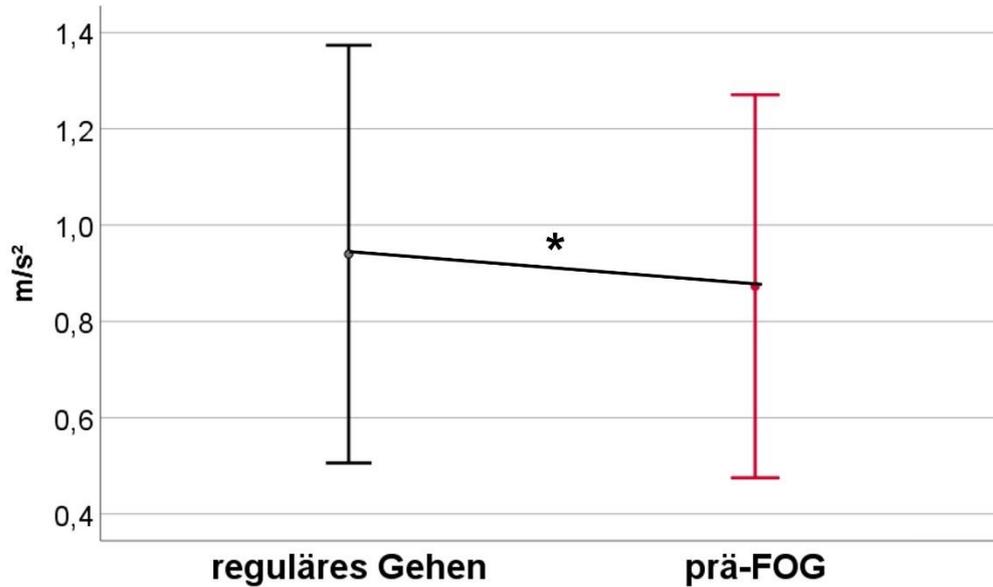


Abbildung 28: Graphische Darstellung der lumbAkz im geraden Gehen; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

Für Drehungen mit D als äußerem Bein zeigten sich sowohl für die lumbale Beschleunigung als auch die der Sprunggelenke signifikant höhere Werte vor FOG-Beginn, wie in den Abbildungen 29 und 30 erkennbar.

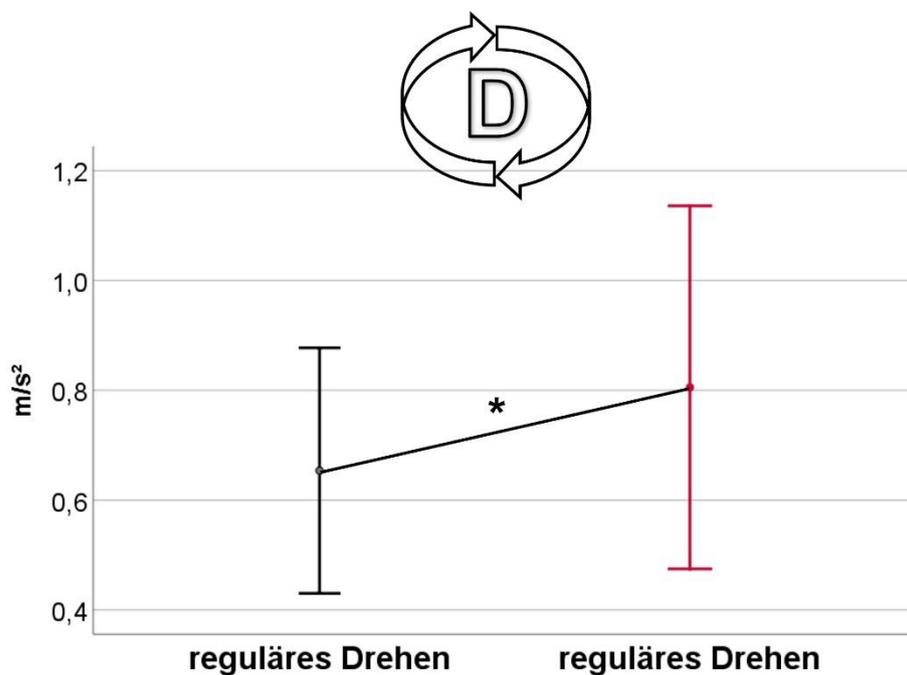


Abbildung 29: Graphische Darstellung der lumbAkz in Drehungen mit D als äußerem Bein; Punkt markiert die Mittelwerte; Fehlerbalken stellen eine Standardabweichung

dar; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

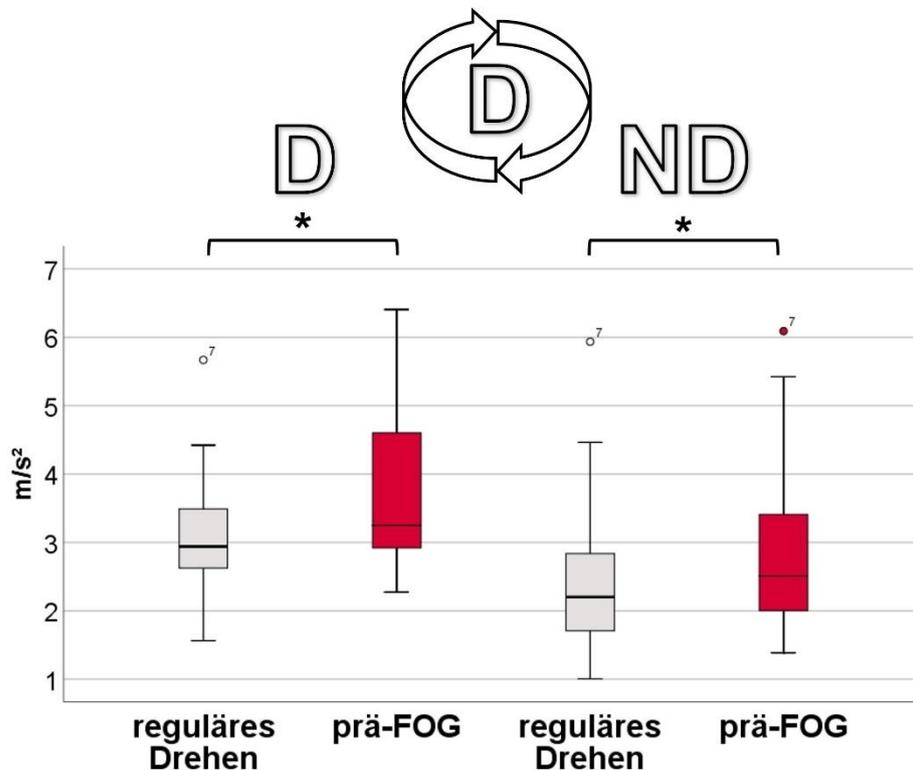


Abbildung 30: Graphische Darstellung der Beschleunigung der Sprunggelenke während Drehungen mit D als äußerem Bein; rot dargestellt sind die Daten für prä-FOG; die Box wird durch unteres Quartil (25%) und oberes Quartil (75%) begrenzt und beinhaltet den Median (schwarze Linie), die Whisker stellen den 1,5-fachen Interquartilsabstand dar; mit Stern (*) markiert sind signifikante Unterschiede

3.10.1. Vergleich der verschiedenen Zeiträume

Für alle prä-FOG-Zeitphasen konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Bei der Auswertung mittels ANOVA wurde eine Sphärizität abgelehnt. Die Korrektur nach Greenhouse-Geisser ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch der mittels Bonferroni korrigierte post-hoc Test zeigte keine signifikanten Unterschiede.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1. Prä-FOG und prä-WS während geradeaus Gehen

Zusammengefasst konnten für prä-FOG-Phasen verglichen zu regulärem Gehen beider Beine während geraden Gehens also signifikant niedrigere maximale Winkelgeschwindigkeiten und kürzere Schrittzeiten detektiert werden. Die Schwungzeit zeigte sich für D während prä-FOG signifikant niedriger im Vergleich zu regulärem Gehen. Auch die Variabilität der Schwungzeit zwischen den Beinen stieg signifikant an. Des Weiteren zeichnete sich prä-FOG im geraden Gehen durch niedrigere Kreuzkorrelationen der maximalen Winkelgeschwindigkeiten, niedrigere durchschnittliche Standardabweichungen der Winkelgeschwindigkeiten, niedrigere lumbale Beschleunigung sowie signifikant höhere Werte des Freezing Ratio Index aus.

Auch für die prä-WS-Phasen konnten Hinweise auf eine Veränderung einiger Parameter gefunden werden. So konnten für beide Beine vor willkürlichem Anhalten signifikant niedrigere Schwungzeiten ermittelt werden. Die Standardabweichungen der Sprunggelenksbeschleunigung zeigten sich hingegen erhöht, wobei dieses Ergebnis nur für das dominante Bein signifikant war. Selbst der FI nahm für das nicht-dominante Bein signifikant höhere Werte an als während regulären Gehens.

Somit zeigen die Variabilität der Schwungzeit, die Kreuzkorrelation der maximalen Winkelgeschwindigkeit, die durchschnittliche Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten, die lumbale Beschleunigung und der FI in anteroposteriorer Richtung für die prä-FOG-Phase spezifische Veränderungen. Änderungen der Schwungzeit und des klassischen FI hingegen können auch für prä-WS nachgewiesen werden und eignen sich somit weniger zur Trennung zwischen prä-FOG und prä-WS.

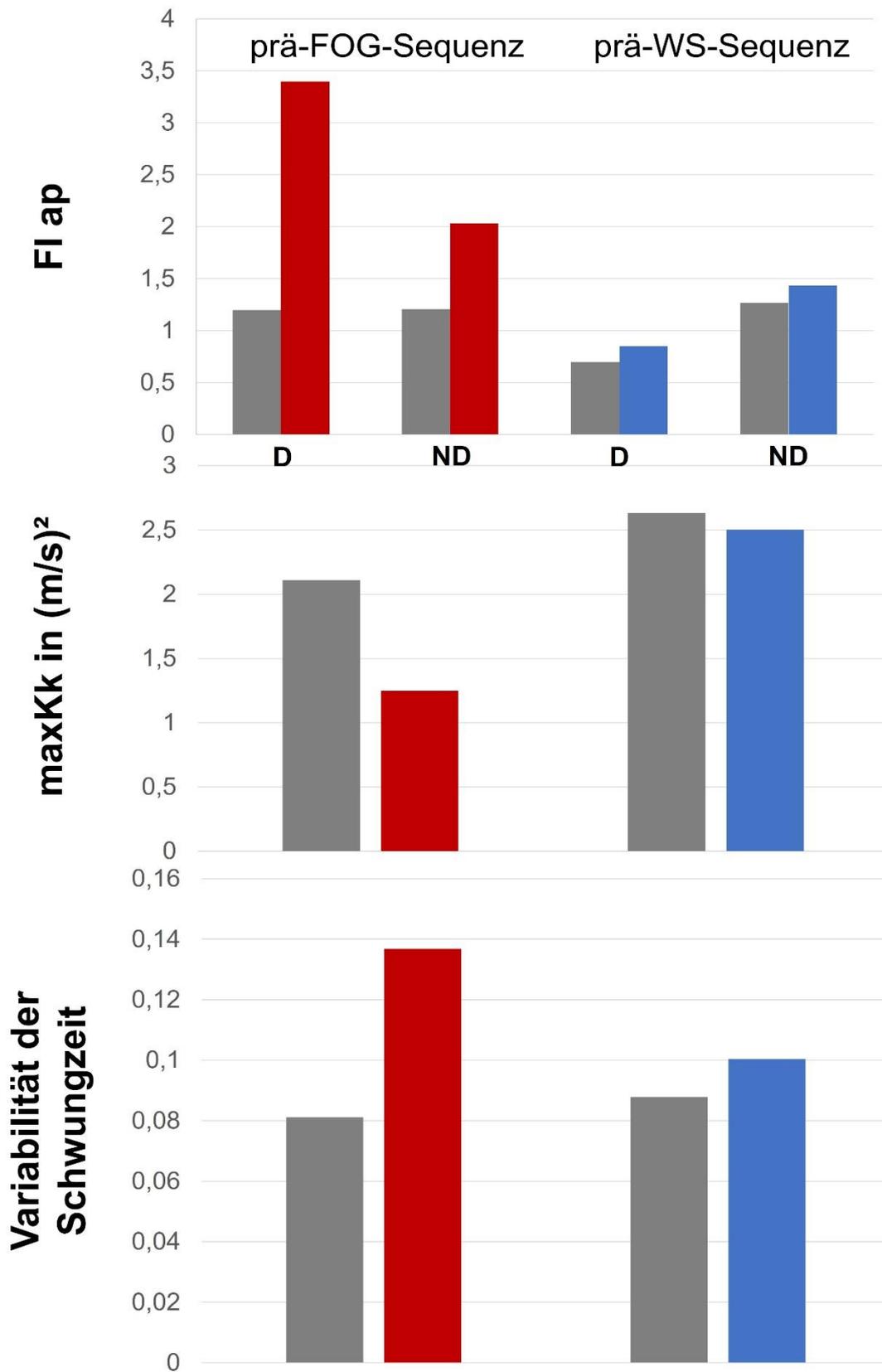


Abbildung 31: Darstellung der wichtigsten, für prä-FOG im geraden Gehen spezifischen, Parameter und der Ergebnisse für prä-WS, rote Balken=prä-FOG, blaue Balken=prä-WS, graue Balken=reguläres Gehen, dargestellt sind jeweils Median bzw. Mittelwert, je nachdem ob eine Normalverteilung vorlag oder nicht

4.1.2. Prä-FOG während Drehungen

Für die Drehungen scheint ein Unterschied zwischen dominantem und nicht-dominantem Bein als äußeres Bein zu bestehen. Bei Drehungen mit dem dominanten Bein außen konnten signifikant höhere Werte der lumbalen Beschleunigung sowie der Beschleunigung beider Sprunggelenke ermittelt werden. Die maximale Kreuzkorrelation zeigte zwar erhöhte Werte, jedoch ohne statistische Signifikanz. Befand sich das nicht-dominante Bein außen, so konnten eine signifikant höhere maximale Kreuzkorrelation und niedrigere lumbale Rotationswinkel als bei regulären Drehbewegungen detektiert werden.

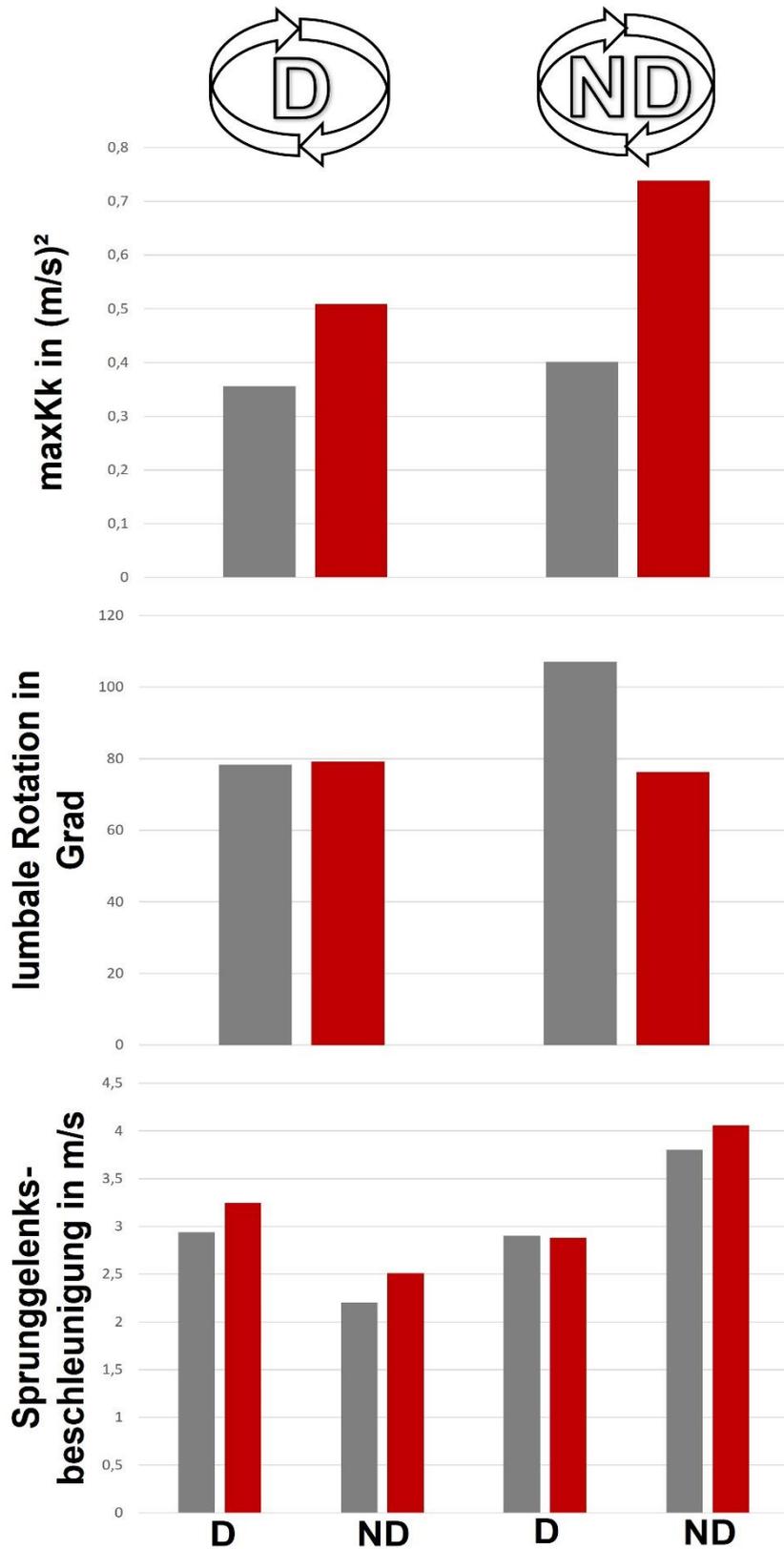


Abbildung 32: Darstellung der wichtigsten Unterschiede zwischen dominantem und nicht-dominantem äußerem Drehbein rote Balken=prä-FOG, graue Balken=reguläres

Drehen, dargestellt sind jeweils Median bzw. Mittelwert, je nachdem ob eine Normalverteilung vorlag oder nicht

4.2. Methodologische Überlegungen

Beginn und Ende von Freezing Of Gait wurden klinisch definiert, da aktuell keine einheitlich zeitlich präzisen Definitionskriterien für den Beginn einer FOG-Phase für triaxiale Sensordaten besteht. Hierbei könnten Ungenauigkeiten entstehen und beispielsweise ein Teil der FOG-Phase als prä-FOG-Phase definiert werden und somit die Daten beeinflussen.

Trotz Beurteilung der potenziellen FOG-Episoden durch mehrere Personen, kann selbst die Meinung über das Vorhandensein eines Freezing-Events individuell unterschiedlich sein oder sehr kurze Episoden übersehen worden sein. Aufgrund des episodischen, plötzlichen Auftretens des Freezing Of Gait-Phänomens entstehen möglicherweise bei einer festen zeitlichen Definition der prä-Freezing-Phase Unterschiede, je nachdem welches Bein sich in welcher Phase des Gangzyklus befindet.

Ein weiteres Problem stellt die Ungleichheit der Episodenanzahl zwischen den Patienten dar. Somit könnten bestimmte Phänotypen von FOG, die bei Patienten mit hoher Anzahl an Episoden gehäuft auftraten, deutlich überwiegen.

Auch die verschiedenen Konditionen mit Durchführung motorischer oder kognitiver Aufgaben wurden bei der Analyse nicht getrennt betrachtet. Willkürliches Anhalten wurde lediglich ohne motorische und kognitive Aufgaben durchgeführt.

Ob sich prä-FOG-Phasen und prä-WS-Phasen unterschiedlicher Konditionen kinematisch unterscheiden bleibt Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeit.

Aufgrund der hohen Anzahl an FOG-Episoden, die während einer Drehung auftreten sowie der Sturzgefahr, die diese hervorrufen, konnten nicht genug willkürliche Stopps in einer Drehbewegung bzw. nicht genügend Stopps mit ausreichender Vorphase regulären Drehens detektiert werden. Es bleibt also unklar, inwiefern sich die prä-FOG-Parameter in Drehungen von willkürlichen Unterbrechungen unterscheiden und davon abzugrenzen sind.

4.3. Klinische Scores und das Potential triaxialer Sensoren

Für unsere Probanden korreliert die Höhe der erreichten Punkte im NFOGQ positiv mit der Häufigkeit der FOG-Episoden während der Messung. Obwohl eine aktuelle Studie vor einer potentiellen Unzuverlässigkeit des Scores bei der Detektion kleiner Therapieeffekte warnt (Hulzinga et al. 2020), unterstützen diese Ergebnisse die Anwendung des Scores im klinischen Alltag zur erleichterten Einschätzung von Häufigkeit, Dauer und Schwere der FOG-Episoden (Nieuwboer et al. 2009, Ehgoetz Martens et al. 2018a).

63% der Freezing-Episoden, die detektiert wurden, ereigneten sich während Drehbewegungen, was die Annahme von Drehungen als stärksten Provokationsfaktor unterstreicht (Schaafsma et al. 2003, Snijders et al. 2008).

Auch die Beurteilung des motorischen Zustandes des Patienten durch Teil III des UPDRS zeigte eine positive Korrelation mit der Häufigkeit von Freezing Of Gait und bestärkt somit den in früheren Studien vermuteten Zusammenhang zwischen Höhe des Scores und Auftreten von FOG (Forsaa et al. 2015, Zhang et al. 2021).

Barthel et al. (2016) fordern zur Erfassung von FOG in seiner kompletten Komplexität die Kombination verschiedener Instrumente.

Die Ergebnisse der Studie zeigen das prädiktive Potential einiger durch triaxiale Sensoren ermittelte Gangmerkmale bei Parkinsonpatienten, die unter FOG leiden. Neben der Detektion und somit objektiven Erfassung von FOG im häuslichen Setting (Rodríguez-Martín et al. 2017) könnte in Zukunft ein vorzeitiger therapeutischer Eingriff das Auftreten von FOG sogar verhindern.

Eine sensorbasierte Detektion oder Prädiktion könnte eine objektive Ergänzung zur Erfassung von FOG darstellen. So könnten beispielsweise auch kurze Episoden oder prä-FOG-Phasen, die in ein FOG münden könnten, aufgezeichnet werden, die vom Patienten eventuell nicht als solche wahrgenommen werden und somit nicht anamnestisch erfasst werden. Diese Erkenntnis könnte dem Arzt beispielsweise wertvolle Informationen über das Sturzrisiko seines Patienten liefern, um einem Trauma durch Therapieanpassung oder Hilfsmittel vorzubeugen.

4.4. Progrediente Störung des Gehens kündigt FOG-Episoden an

Wie bereits erwähnt geht das von Plotnik et al. (2012) vorgeschlagene „threshold model“ von einer zunehmenden Gangstörung bis zum Auftreten von FOG aus. Die Komponenten dieser Störung sollten somit mittels Bewegungssensoren definiert und erfasst werden können.

Als Störung eines regulären Gehens kann einerseits eine zunehmende Asymmetrie der sonst rhythmischen Gangbewegung gesehen werden.

Nach Betrachtung der Ergebnisse kann angenommen werden, dass diese progrediente Asymmetrie als starker prädiktiver Parameter für FOG während geraden Gehens fungieren könnte. Repräsentiert wird die Gangsymmetrie durch die Variabilität der Schwungzeiten, Schrittzeiten und der maximalen Winkelgeschwindigkeit sowie der maxKk. Die Asymmetrie der Schwungzeiten steigt während einer prä-FOG-Phase von 2s im Vergleich zum regulären Gehen des Patienten an. Dies gibt Hinweis darauf, dass die Gangzyklen vor FOG-Beginn durch eine zunehmende Unregelmäßigkeit gekennzeichnet sind. Die Abnahme der maximalen Kreuzkorrelation ist zudem ein Hinweis für die zunehmende Differenz zwischen den Bewegungsmustern der beiden Sprunggelenke unmittelbar vor einer FOG-Episode. Diese zunehmende Gangasymmetrie konnte auch von Palmerini et al. (2017) vor FOG-Beginn nachgewiesen werden und könnte eine Unterscheidung zu prä-WS mittels triaxialer Sensoren ermöglichen. Studien, die das Gehen von Parkinsonpatienten in ON und OFF-Phasen vergleichen, zeigen eine deutlich erhöhte Asymmetrie des Gehens während OFF-Phasen (Plotnik et al. 2005). Prä-FOG könnte somit eine kurze Phase des Gehens sein, die dem Gehen im OFF stark ähnelt. Schwierigkeiten einer Prädiktion mittels gangsymmetriebezogener Parameter könnten somit entstehen, wenn das Gehen während einer OFF-Phase dauerhaft durch erhöhte Asymmetrie gekennzeichnet ist. Fraglich ist, ob eine Unterscheidung von prä-FOG und Geradeausgehen dann noch zuverlässig möglich ist.

Wie bereits erwähnt stellen FOG-Episoden während Drehvorgängen ein großes Problem im Alltag der Patienten dar. Die Durchführung einer Wendung oder Drehung setzt jedoch einen asymmetrischen kinematischen Vorgang voraus, bei dem sich das äußere Bein klar vom inneren Bein unterscheidet. So weist das äußere Bein längere Schrittlängen vor. Um diese zurückzulegen wird die Schwunggeschwindigkeit erhöht und die Standphase des äußeren Beins zu Gunsten einer längeren Schwungphase verkürzt (Courtine und Schieppati 2003, Dietz et al. 1994). Hier konnte bei prä-FOG-Phasen eine signifikante Zunahme der maximalen Kreuzkorrelation zwischen äußerem und innerem Bein beobachtet werden, sofern das nicht-krankheitsdominante Bein als äußeres Bein fungiert. Die Zunahme konnte auch gezeigt werden, wenn das krankheitsdominante Bein den größeren Drehradius vollführen musste, jedoch ohne statistische Relevanz. Aktuelle Studien zeigen eine reduzierte Schrittlänge des äußeren Beines während der Durchführung von Drehungen bei „Freezern“ im Vergleich zu „non-Freezern“ (Park et al. 2021). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Drehungen, vor allem bei denen das krankheitsdominante Bein das äußere darstellt, von den Patienten mit kleineren Schritten und langsamer durchgeführt werden müssen. Dadurch jedoch steigt die Symmetrie der Bewegung zwischen innerem und äußerem Bein im Vergleich zu einer langschrittigen Drehung an. Hieraus ergibt sich die Frage, ob diese Steigerung der Symmetrie während der prä-FOG-Phase den Versuch darstellt, drohende Freezing-Episoden, die möglicherweise durch asymmetrische Gangbewegungen getriggert werden (Plotnik et al. 2005, Plotnik et al. 2008), zu verhindern. Fest steht jedoch, dass die prä-FOG-Phasen somit nicht generell durch eine progrediente Asymmetrie definiert werden können.

Unterstützt wird somit die Annahme von Palmerini et al. (2017) einer signifikanten Gangsymmetrieabnahme als Parameter für die Vorhersage des FOG während des geraden Gehens. Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht für Drehbewegungen nachgewiesen werden und gibt somit Hinweis auf die Notwendigkeit einer Trennung zwischen diesen Gangmustern.

Als weitere Komponente dieser Gangstörung kann neben der Rhythmik die Suffizienz einer Vorwärtsbewegung gesehen werden. Als Parameter hierfür können die Höhe der Winkelgeschwindigkeiten und Beschleunigungen gesehen werden, die während einer Schrittbewegung aufgezeichnet werden. Die Abnahme der Schwungzeiten, Schrittzeit und maximalen Winkelgeschwindigkeiten bzw. der durchschnittlichen Standardabweichung der Winkelgeschwindigkeiten der Sprunggelenke während prä-FOG geben somit Hinweis auf das Auftreten insuffizienterer Bewegungsvorgänge mit herabgesetzter und verkürzter Schwungbewegung und stehen in Einklang mit der in Studien beschriebenen Abnahme der Schrittlänge und Schrittgeschwindigkeit, Zunahme der Kadenz und reduziertem Bewegungsausmaß der Gelenke der unteren Extremitäten (Nieuwboer et al. 2001, Nieuwboer et al. 2007, Williams et al. 2013). Auch scheint eine willkürliche Reduktion der Schrittlänge das Auftreten von FOG zu begünstigen (Chee et al. 2009).

Wiederum nicht beobachtet werden konnte eine Abnahme der Standardabweichungen der Winkelgeschwindigkeiten vor FOG im Drehen, was somit keinen Hinweis auf einen Unterschied der Suffizienz der Schwungbewegung im Vergleich zu regulärem Drehen gibt. Erhöht zeigt sich jedoch die Beschleunigungsbewegung der Sprunggelenke, wenn das dominante Bein das äußere Bein bei der Drehbewegung darstellt. Dieses Ergebnis könnte somit, trotz fehlendem Hinweis auf eine Veränderung der Winkelgeschwindigkeiten, die von Spildooren et al. (2010) beschriebene Schrittzahlerhöhung von Patienten mit FOG während Drehungen im Vergleich zu geradem Gehen als Trigger für FOG-Events unterstützen.

Bei Drehungen mit dem nicht-dominanten Bein konnte während prä-FOG eine deutliche Reduktion des Drehwinkels, der innerhalb von 2s vollführt wurde, detektiert werden. Dies könnte also eine Zunahme insuffizienter Drehbewegung bedeuten und somit auch für Drehungen eine progredient gestörte Vorwärtsprogression darstellen.

Während also für prä-FOG im Geradeausgehen die detektierten Parameter auf eine zunehmend abnehmende Gangsymmetrie sowie Insuffizienz der Schrittbe-
wegung hinweisen, kann diese Studie für Drehungen nur letztere Annahme un-
terstützen.

4.5. Prä-FOG und posturale Instabilität

Palmerini et al. (2017) konnten während prä-FOG signifikant höhere lumbale
Rotationswinkel nachweisen als während dem regulären Gehen und führten
dieses Ergebnis auf das gehäufte Auftreten von FOG während Drehungen zu-
rück.

Bei streng getrennter Betrachtung von prä-FOG im Geradeausgehen und wäh-
rend Drehungen könnte jedoch dem lumbalen Rotationswinkel eine unter-
schiedliche Bedeutung zukommen. Während ein hoher Rotationswinkel bei
Drehvorgängen notwendig ist, könnte er während des geraden Gehens auf eine
erhöhte lumbale Bewegungsamplitude hinweisen. Trotz fehlender statistischer
Signifikanz zeigten sich hier in prä-FOG-Phasen höhere und in prä-WS-Se-
quenzen niedrigere durchschnittliche Rotationswinkel im Vergleich zu regulä-
rem Gehen. Dies könnte auf eine erhöhte posturale Instabilität vor FOG-Eintritt
hindeuten. Wie bereits erwähnt, schlagen Jacobs et al. (2009) gestörte Kopp-
lung von posturalen Adaptionsvorgängen mit dem Gangzyklus als möglichen
pathophysiologischen Hintergrund von FOG-Episoden vor. Auch aktuelle Stu-
dien weisen auf eine Korrelation zwischen FOG und posturaler Instabilität hin
(Bekkers et al. 2018, Vervoort et al. 2016, Coelho et al. 2021). Der genaue Zu-
sammenhang beider Phänomene bleibt jedoch unklar. Bekkers et al. (2018) fas-
sen drei mögliche Modelle zu FOG und posturaler Instabilität zusammen:

1. Es handelt sich um unabhängige Phänomene ohne kausale Beziehung
2. Es handelt sich um unabhängige Phänomene, aber FOG ist eine Konse-
quenz steigender posturaler Instabilität oder umgekehrt.
3. Die beiden Phänomene überschneiden sich und treten gemeinsam auf.

Die mögliche pathophysiologische Beteiligung ähnlicher Hirnareale an den beiden Phänomenen könnte die dritte Theorie überlappender Phänomene bestärken (Snijders et al. 2016, Takakusaki 2017). Unter der Voraussetzung, dass eine erhöhte lumbale „Range Of Motion“ als Zeichen einer posturalen Instabilität angesehen wird, würden die Ergebnisse unserer Studie ebenfalls auf ein gemeinsames Auftreten von FOG und posturaler Instabilität hindeuten.

Schlachetzki et al. (2017) dokumentierten in ihrer Studie zudem eine positive Korrelation zwischen einer hohen Asymmetrie der Schwungzeit und Schwere der posturalen Instabilität bei Parkinsonpatienten. Die erhöhte Variabilität der Schwungzeiten während der prä-FOG-Phase, die in unserer Studie verzeichnet werden konnte, könnten somit auch auf eine vermehrte posturale Instabilität während dieser Phase hindeuten. Es gibt somit Hinweise auf ein gemeinsames Auftreten von FOG und posturaler Instabilität bei Parkinsonpatienten. Unklar bleibt hierbei jedoch, ob eine zunehmend gestörte posturale Kontrolle im Sinne der progredienten Gangverschlechterung kausal am Auftreten von FOG beteiligt ist oder als Co-Phänomen aufgrund ähnlicher pathophysiologischer Vorgänge gesehen werden kann.

4.6. Freezing Ratio Index – sowohl Detektion als auch Prädiktion von FOG

Als weiterer potentieller Parameter für eine Prädiktion von FOG fungiert der von Moore et al. (2008) ursprünglich zur Detektion von FOG eingesetzte Freezing Ratio Index, welcher auf einer Zunahme von Bewegungsfrequenzen der unteren Extremitäten basiert. Die Ergebnisse zeigen, dass der Parameter ebenfalls Potential zur Prädiktion von FOG birgt, wie von Palmerini et al. (2017) vorgeschlagen. Während ein Anstieg des klassischen FI auch während der prä-Willkürstopp-Phase des nicht-krankheitsdominanten Beins beobachtet werden konnte, ergaben sich für den FI ap nur während prä-FOG signifikant höhere Werte. Der FI ap, der eine Bewegungsfrequenz der Beine in anteroposteriorer Richtung berücksichtigt, könnte somit für die Prädiktion von FOG spezifischer sein als der klassische FI.

Auffällig ist hier, dass das nicht-dominante Bein für alle Konditionen durchschnittlich höhere FI-Werte annahm.

Die Grenzen des FI zeigten sich allerdings bei der Prädiktion von FOG während Drehvorgängen. Hier zeigten weder der klassische noch der FI für anteroposteriore Akzeleration signifikant höhere Werte während prä-FOG. Beim Drehen scheint prä-FOG also nicht durch eine erhöhte Beinakzeleration im Vergleich zu normalen Drehvorgängen gekennzeichnet zu sein. Eine Studie konnte jedoch zeigen, dass der FI während Drehungen bei Patienten mit FOG generell signifikant höhere Werte annimmt als bei Patienten ohne FOG und einer gesunden Kontrollgruppe (Mancini et al. 2017). Auch in dieser Studie zeigten sich während Drehbewegungen insgesamt deutlich höhere FI-Werte als während geraden Gangbewegungen erreicht wurden. Die Studie von Pillai et al. (2022) konnte einen kürzeren Bodenkontakt der Füße sowie eine reduzierte Schrittlänge bei Parkinsonpatienten mit FOG im Vergleich zu Patienten ohne FOG während Drehungen nachweisen. Auch zeigt sich eine erhöhte Schrittzahl während Drehvorgängen bei Patienten mit Freezing Of Gait (Spildooren et al. 2019), sodass das Drehen bei Parkinsonpatienten generell von einem stark kleinschrittigen Gehen, ähnlich dem der Festinationen, charakterisiert werden kann. Der hohe Freezing Ratio Index könnte das Auftreten von FOG während Drehungen begünstigen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen durchschnittlich höhere FI-Werte für das innere Bein unabhängig davon, ob es sich hierbei um D oder ND handelt (siehe Tab. 5). Dieser Effekt zeigt sich jedoch nur für den klassischen FI-Wert, der sich auf die vertikale Beinakzeleration bezieht, nicht jedoch für die anteroposteriore Akzeleration. Es gibt Hinweise, dass FOG während Drehungen vermehrt mit dem inneren Drehbein beginnt (Spildooren et al. 2019). Die Ergebnisse unserer Studie könnten somit auf eine höhere Vulnerabilität für FOG dieses Beines für FOG schließen lassen.

Höherfrequente Beinbewegungen könnten somit als prädiktives Merkmal von prä-FOG fungieren, jedoch beschränkt sich dieses Potential auf das Gerade-

ausgehen. Der FI scheint während Drehungen generell höhere Werte anzunehmen als im Geradeausgehen. Jedoch gehen prä-FOG-Phasen während Drehbewegungen nicht zwingend mit einer höherfrequenten Bewegung als Drehungen generell einher. Dies unterstützt den bereits bei Betrachtung der Parameter zur Gangsymmetrie aufkommenden Verdacht einer notwendigen Unterscheidung verschiedener prä-FOG-Typen.

4.7. Kontrollierte Gangmodulation vor willkürlichen Bewegungsunterbrechungen

Für eine erfolgreiche Prädiktion von FOG ist neben der zuverlässigen Vorhersage möglichst jeder Episode auch eine klare Abgrenzung von ähnlichen Bewegungsmustern, wie einer willkürlichen Bewegungsunterbrechung, essenziell. Grundlage hierfür bildet die Annahme, dass vor einem willkürlichen Anhalten die progrediente Verschlechterung des Gehens ausbleibt. Vielmehr stellen willkürliche Stopps eine geplante und unmittelbare Unterbrechung von Bewegung dar. Die Ergebnisse der Studie machen Hoffnung auf eine Differenzierung zwischen prä-FOG und prä-WS. Jedoch zeigen sich signifikant kürzere Schwungzeiten und tendenziell kürzere Schrittzeiten beider Sprunggelenke auch in einer prä-Willkürstopp-Phase. Eine Studie von Nieuwboer et al. (2001) fand vor willkürlichem Anhalten eine reduzierte durchschnittliche Schrittgeschwindigkeit und Schrittlänge im Vergleich zum Gehen während OFF-Phasen bei Parkinsonpatienten. Zudem gibt es Hinweise auf einen reduzierten Bewegungsumfang der Gelenke der unteren Extremität während des letzten Schrittes vor einem Stopp (Nieuwboer et al. 2007). Somit muss auch hier von einer Veränderung der Gangzyklusstruktur bereits vor der Bewegungsunterbrechung ausgegangen werden. Während allerdings diese Abnahme der Schwungzeiten vor willkürlichem Anhalten für beide Beine beobachtet werden konnte, zeigte sich keine erhöhte Variabilität der maximalen Winkelgeschwindigkeiten und Schwungzeiten zwischen beiden Beinen. Hier könnte also ein entscheidender Unterschied sein, dass geplante Willkürstopps von einer symmetrischen, kontrollierten Gangzyklusmodulationen angekündigt werden, während die Gangveränderung vor FOG

zwischen D und ND variiert. Der stabile, tendenziell reduzierte, lumbale Rotationswinkel in prä-WS-Phasen verglichen mit regulärem Gehen könnte auf eine Anpassung der posturalen Kontrolle an die folgende Veränderung des Bewegungsablaufs hinweisen.

Auch der FI steigt während prä-Willkürstopp für ND signifikant an. Somit gibt es auch hier Hinweise auf eine Gangveränderung unmittelbar vor willkürlichem Anhalten, welche eine Abgrenzung zum FOG erschwert. Vorherige Studien gehen davon aus, dass vor allem Veränderungen während des Gehens, wie Beschleunigung beim Starten, Wendungen und Drehungen FOG triggern. Auch beschrieben ist beispielsweise ein vermehrtes Auftreten von FOG beim Erreichen von Zielen (Okuma 2014). Fraglich ist also, inwiefern das willkürliche Anhalten als „Erreichen eines Ziels“ ebenso das Auftreten von FOG begünstigt. Eine prä-Willkürstopp-Phase von 2s könnte dann von einer prä-FOG-Phase überlagert werden und somit fast unmöglich abgegrenzt werden.

4.8. Die Dauer der prä-FOG-Phase

Die Ergebnisse der Vergleiche der verschiedenen Zeiträume vor FOG-Beginn unterstützen die Auswahl eines 2s-Fensters zur Prädiktion von Freezing Of Gait. Bei allen Analysen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen regulärem Gehen und 2s-prä-FOG. Lediglich die maxKk und der FI ap für ND ergaben ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen 4-2s-prä-FOG und 2s-prä-FOG. Passend zu der Theorie einer progredienten Gangverschlechterung vor FOG-Beginn unterstützen die Ergebnisse also die Annahme, dass die Veränderung der Parameter im Zeitraum, der sich am nächsten an FOG befindet, am größten ist (Chee et al. 2009). Auch gibt es Hinweise, dass für Freezing-Episoden der oberen Extremitäten mindestens 2 Sekunden zuvor neuronale Veränderungen im EEG sichtbar werden (Scholten et al. 2020). Aktuelle Studien konnten ebenfalls für ein zwei Sekunden langes prä-FOG-Fenster eine höhere Genauigkeit der Prädiktion nachweisen als für längere Zeitfenster (Torvi et al. 2018, Borzì et al. 2021). Für die Wahl eines kurzen prä-FOG-Fensters

spricht auch, dass im Alltag der Patienten, der vermutlich von Bewegungsunterbrechungen und kurzen Drehbewegungen geprägt ist, dem FOG nicht immer sekundenlange Phasen des Gehens vorausgehen könnten.

Für den Einsatz einer Therapieform vor Eintritt der eigentlichen FOG-Episode ist sicherlich eine möglichst lange prä-FOG-Phase zur möglichst frühzeitigen Prädiktion von Vorteil. Eine Studie kommt außerdem zu dem Ergebnis, dass bei der Wahl einer sehr kurzen prä-FOG-Phase die Unterscheidungsgenauigkeit zwischen prä-FOG- und FOG-Phase abnimmt (Mazilu et al. 2013a). Dies könnte zu Schwierigkeiten führen, wenn gleichzeitig eine möglichst genaue Detektion der tatsächlich auftretenden FOG-Episoden zur Beurteilung von Therapiemaßnahmen erwünscht ist. Die Arbeit von Mazilu et al. (2013a) beschreibt eine stark patientenabhängige Vorhersagegenauigkeit von FOG, da das Ausmaß der Gangverschlechterung deutlich zu variieren scheint.

Die Definition der idealen Länge für prä-FOG, die zwar eine präzise Vorhersage erlaubt jedoch auch eine Trennung zwischen prä-FOG und FOG erlaubt, bleibt weiterhin Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte.

4.9. Definition individueller prä-FOG-Phase und die Anwendung zu Hause – ein Ausblick

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass einige der erfassten Parameter sehr wohl das Potential einer Prädiktion von FOG aufweisen könnten. Trotz vielversprechender Ergebnisse einiger Algorithmen zur Erfassung von FOG im Alltag, wird eine präzise Detektion von FOG-Episoden mittels tragbarer Sensoren durch einige Faktoren erschwert. Da das Gehen vom aktuellen Medikamentenstatus abhängt, verändern sich Gangparameter, die von Sensoren erfasst werden. Das stark variable Erscheinungsbild von FOG selbst stellt ebenfalls eine Schwierigkeit dar. Sehr kurze Episoden werden beispielsweise von einigen Algorithmen nicht erfasst (Tripoliti et al. 2013). Djurić-Jovicić et al. (2014) nutzen einen Algorithmus, der zwischen akinetischen Episoden und „trembling in place“ differenziert und unterscheidet somit zwischen den Phänotypen. Diese Differenzierung wird von anderen Algorithmen nicht berücksichtigt.

Abhängigkeit vom klinischen Status und unterschiedliche Phänotypen könnten neben der Detektion auch eine Prädiktion von FOG erschweren. Hohe Standardabweichungen bei den Ergebnissen geben Hinweise darauf, dass nicht für alle Patienten gleichermaßen ein signifikanter Unterschied zwischen regulärem Gehen oder Drehen und einer prä-FOG-Phase angenommen werden kann. Das prädiktive Potential der Parameter könnte unter verschiedenen Patienten variieren. Hierbei könnten, wie auch für FOG selbst angenommen, verschiedene prä-FOG-Phänotypen eine entscheidende Rolle spielen. Da weiterhin Unklarheit zu den genauen Pathomechanismen, die zur Entstehung unterschiedlicher FOG-Phänotypen führen, besteht, könnte auch die vorausgehende progrediente Gangstörung variieren. Sicherlich sind FOG-Episoden, denen Festinationen vorausgehen, kinematisch einfacher zu präzisieren. Die getrennte Definition der Parameter für prä-FOG im Drehen und im Geradeausgehen könnte die Sensitivität und Spezifität zukünftiger Algorithmen steigern.

Eine Herausforderung an zukünftige Forschungsprojekte könnte also neben der zeitlichen Definition von prä-FOG die Beobachtung verschiedener prä-FOG-Phänotypen und deren kinematische Definition sein.

Als weitere patientenbezogene Eigenschaft könnte die Seitendifferenz zwischen den Extremitäten eine Rolle spielen. So zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse zwischen krankheitsdominantem und nicht-dominantem Bein. Dieser Effekt spielt bei Betrachtung der Ergebnisse vor allem auch bei Drehbewegungen eine große Rolle. Während bei Drehungen mit ND als äußerem Bein eine Zunahme der Gangsymmetrie und Abnahme des Drehwinkels beobachtet werden konnte, spielen diese Parameter wohl eine kleinere Rolle, sobald D als äußeres Drehbein fungiert. Es kann also angenommen werden, dass die Definition von D und ND die Vorhersage von FOG deutlich sensitiviert. Eine Echtzeit-Vorhersage könnte, neben der Trennung von Geradeausgehen und Drehung, somit ebenso von einer vorherigen Definition des Sensors des krankheitsdominanten und nicht-dominanten Beins verbessert werden.

Eine weitere Herausforderung zukünftiger Studien wird zudem die Erprobung prädiktiver Algorithmen während des Tragens der Sensoren im Alltag darstellen. Während gerades Gehen und Drehungen bei Messungen im Labor meist

klar getrennt werden können, ist im Alltag auch das Durchführen sehr kurzer Wendebewegungen oder das Gehen von weiten Kurven gefragt, die gangkinematisch weder dem Geradeausgehen noch den engen Drehungen zugeordnet werden könnten. Hier könnte sich wiederum die prä-FOG-Phase unterschiedlich darstellen und eine Prädiktion erschweren.

Zusammengefasst konnte diese Studie also auf die Unterschiede von prä-FOG im Geradeausgehen und Drehen sowie krankheitsdominantem und nicht-dominantem Bein hinweisen. Weiterhin könnte eine patientenspezifische und episodenspezifische Definition, orientiert an verschiedenen Phänotypen, sowie die weitere Erprobung im häuslichen Umfeld eine große Herausforderung an zukünftige Projekte darstellen.

5. Zusammenfassung

Die Studie untersucht, wie sich Gangparameter vor dem Eintreten von Gangblockaden, dem sogenannten Freezing Of Gait (FOG), bei Parkinsonpatienten verändern. Vergangene Studien zeigten Hinweise darauf, dass eine progrediente Verschlechterung des Gehens dem Auftreten von FOG vorausgeht (sog. threshold -Theorie) und eine Detektion und Prädiktion mittels triaxialer Sensoren ermöglichen könnte. Ziel der Studie ist die Identifikation dieser kinematischen Parameter für gerades Gehen und Drehbewegungen sowie die Abgrenzung von willkürlichen Bewegungsunterbrechungen. Diese Vorhersage könnte für die Entwicklung von Therapieformen, die vor dem Auftreten von FOG ansetzen und diese sogar verhindern, genutzt werden.

Es wurden 29 Probanden mit der Diagnose eines idiopathischen oder atypischen Parkinsonsyndroms, die unter FOG leiden, in die Auswertung eingeschlossen. Die Voruntersuchung umfasste das Ausfüllen der Fragebögen NFOG-Q, des PDQ und MMS, sowie einer kurzen motorischen Untersuchung mithilfe des MDS-UPDRS III. Im Anschluss wurden das Gehen, sowie das Ausführen von willkürlichen Stopps der Probanden mittels triaxialen Sensoren um die Hüfte und oberhalb der Sprunggelenke sowie einer Videoaufnahme aufgezeichnet. Hierbei wurde versucht durch motorische und kognitive Dual-Task-Aufgaben, Engstellen und Drehungen, möglichst viele FOG-Episoden zu provozieren.

Es zeigte sich in einer Phase von 2s vor Auftreten der Gangblockaden eine signifikante Abnahme der Gangsymmetrie, gekennzeichnet durch zunehmende Variabilität der Schwungzeiten und eine Reduktion der maximalen Kreuzkorrelation zwischen den Sprunggelenksbewegungen. Eine abnehmende Suffizienz der Vorwärtsbewegungen wird durch kürzere Schwung- und Schrittzeiten, reduzierte maximale Winkelgeschwindigkeiten und Standardabweichungen der Winkelgeschwindigkeiten sowie erniedrigte lumbale Beschleunigung repräsentiert. Des Weiteren zeichnet sich die prä-FOG-Phase durch eine Zunahme des ursprünglich zur Detektion von FOG-Episoden eingesetzten Freezing Ratio Index aus. Während Phasen vor willkürlichen Stopps zeigten sich zwar niedrigere

Schwungzeiten, die Gangsymmetrie zeigte sich jedoch unverändert. In prä-FOG-Phasen während Drehbewegungen hingegen kann eine signifikante Zunahme der Gangsymmetrie im Vergleich zu regulären Drehbewegungen sowie eine Abnahme des lumbalen Drehwinkels beobachtet werden, vorausgesetzt das von der Erkrankung weniger betroffene Bein fungiert als äußeres Drehbein. Legt jedoch das nicht-dominante Bein als äußeres den längeren Weg während einer Drehung zurück, scheint prä-FOG von einer zunehmenden Beschleunigungsbewegung in anteroposteriorer Achse gekennzeichnet zu sein.

Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Annahme, dass sich bereits vor Auftreten von FOG signifikante Gangveränderungen im Sinne einer progredienten Gangverschlechterung zeigen. Auch zeigen sich Veränderungen der Parameter, vor allem die Gangsymmetrie betreffend, spezifisch für prä-FOG und konnten keine signifikante Veränderung während prä-WS im Vergleich zu regulärem Gehen aufzeigen. Es bestätigt sich somit die Hypothese, dass eine Vorhersage von FOG über eine Bewegungsanalyse durch triaxiale Sensoren möglich ist. Es zeigen sich allerdings entscheidende Unterschiede zwischen prä-FOG während des Geradeausgehens und Drehvorgängen sowie zwischen krankheitsdominantem und nicht-dominantem Bein. Der Schwerpunkt zukünftiger Studien sollte auf der Definition individueller prä-FOG-Phasen sowie der Untersuchung bei Bewegung im häuslichen Umfeld der Patienten liegen.

6. Literaturverzeichnis

- Ahrlrichs C, Samà A, Lawo M, Cabestany J, Rodríguez-Martín D, Pérez-López C, Sweeney D, Quinlan LR, Laighin GÓ, Counihan T, Browne P, Hadas L, Vainstein G, Costa A, Annicchiarico R, Alcaine S, Mestre B, Quispe P, Bayes À und Rodríguez-Molinero A (2016). Detecting freezing of gait with a tri-axial accelerometer in Parkinson's disease patients. *Med Biol Eng Comput* 54: 223–233
- Almeida QJ und Lebold CA (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 513–518
- Aminian K, Najafi B, Büla C, Leyvraz P-F und Robert P (2002). Spatio-temporal parameters of gait measured by an ambulatory system using miniature gyroscopes. *J Biomech* 35: 689–699
- Arami A, Poulakakis-Daktylidis A, Tai YF und Burdet E (2019). Prediction of Gait Freezing in Parkinsonian Patients: A Binary Classification Augmented With Time Series Prediction. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 27: 1909–1919
- Barbe MT, Tonder L, Krack P, Debû B, Schüpbach M, Paschen S, Dembek TA, Kühn AA, Fraix V, Brefel-Courbon C, Wojtecki L, Maltête D, Damier P, Sixel-Döring F, Weiss D, Pinsker M, Witjas T, Thobois S, Schade-Brittinger C, Rau J, Houeto J-L, Hartmann A, Timmermann L, Schnitzler A, Stoker V, Vidailhet M und Deuschl G (2020). Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Mov Disord* 35: 82–90
- Barthel C, Mallia E, Debû B, Bloem BR und Ferraye MU (2016). The Practicalities of Assessing Freezing of Gait. *J Parkinsons Dis* 6: 667–674
- Barthel C, Nonnekes J, van Helvert M, Haan R, Janssen A, Delval A, Weerdesteyn V, Debû B, van Wezel R, Bloem BR und Ferraye MU (2018). The laser shoes: A new ambulatory device to alleviate freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 90: e164-e171
- Bekkers EMJ, Dijkstra BW, Heremans E, Verschueren SMP, Bloem BR und Nieuwboer A (2018). Balancing between the two: Are freezing of gait and postural instability in Parkinson's disease connected? *Neurosci Biobehav Rev* 94: 113–125
- Blanc Y, Balmer C, Landis T und Vingerhoets F (1999). Temporal parameters and patterns of the foot roll over during walking: normative data for healthy adults. *Gait Posture* 10: 97–108

- Borzì L, Mazzetta I, Zampogna A, Suppa A, Olmo G und Irrera F (2021). Prediction of Freezing of Gait in Parkinson's Disease Using Wearables and Machine Learning. *Sensors (Basel)* 21
- Bötzel K, Marti FM, Rodríguez MÁC, Plate A und Vicente AO (2016). Gait recording with inertial sensors--How to determine initial and terminal contact. *J Biomech* 49: 332–337
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, Vos RA de, Jansen Steur EN und Braak E (2003a). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24: 197–211
- Braak H, Rüb U, Gai WP und Del Tredici K (2003b). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)* 110: 517–536
- Brosius SN, Gonzalez CL, Shuresh J und Walker HC (2015). Reversible improvement in severe freezing of gait from Parkinson's disease with unilateral interleaved subthalamic brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 21: 1469–1470
- Capecci M, Pepa L, Verdini F und Ceravolo MG (2016). A smartphone-based architecture to detect and quantify freezing of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture* 50: 28–33
- Cebi I, Scholten M, Gharabaghi A und Weiss D (2020). Clinical and Kinematic Correlates of Favorable Gait Outcomes From Subthalamic Stimulation. *Front Neurol* 11: 212
- Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Karistianis N und Iansek R (2009). Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 132: 2151–2160
- Coelho DB, Ribeiro de Souza C, Lima-Pardini AC de, Treza RdC, Shida TKF, Silva-Batista C und Teixeira LA (2021). Is freezing of gait correlated with postural control in patients with moderate-to-severe Parkinson's disease? *Eur J Neurosci* 53: 1189–1196
- Contreras A und Grandas F (2012). Risk factors for freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 320: 66–71
- Coste CA, Sijobert B, Pissard-Gibollet R, Pasquier M, Espiau B und Geny C (2014). Detection of freezing of gait in Parkinson disease: preliminary results. *Sensors (Basel)* 14: 6819–6827

- Courtine G und Schieppati M (2003). Human walking along a curved path. II. Gait features and EMG patterns. *Eur J Neurosci* 18: 191–205
- Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Duysens JE, Defebvre L, Giladi N und Bloem BR (2010). Objective detection of subtle freezing of gait episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25: 1684–1693
- Dickson DW (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2
- Dietz MA, Goetz CG und Stebbins GT (1990). Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord*. 5: 243–247
- Dietz V, Zijlstra W und Duysens J (1994). Human neuronal interlimb coordination during split-belt locomotion. *Exp Brain Res* 101: 513–520
- Djurić-Jovčić MD, Jovčić NS, Radovanović SM, Stanković ID, Popović MB und Kostić VS (2014). Automatic identification and classification of freezing of gait episodes in Parkinson's disease patients. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 22: 685–694
- Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L und Devos D (2013). Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Mov Disord* 28: 1552–1559
- Ehgoetz Martens KA, Lukasik EL, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, Walton CC und Lewis SJG (2018a). Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study. *Mov Disord* 33: 128–135
- Ehgoetz Martens KA, Shine JM, Walton CC, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, Muller AJ, Szeto JYY und Lewis SJG (2018b). Evidence for subtypes of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 33: 1174–1178
- Elble RJ, Moody C, Leffler K und Sinha R (1994). The initiation of normal walking. *Mov Disord* 9: 139–146
- El-Gohary M, Pearson S, McNames J, Mancini M, Horak F, Mellone S und Chiari L (2013). Continuous monitoring of turning in patients with movement disability. *Sensors (Basel)* 14: 356–369
- Espay AJ, Fasano A, van Nuenen BFL, Payne MM, Snijders AH und Bloem BR (2012). "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology* 78: 454–457

- Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S und Rochester L (2017). Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Mov Disord* 32: 1524–1536
- Fietzek UM, Schroeteler FE, Ziegler K, Zwosta J und Ceballos-Baumann AO (2014). Randomized cross-over trial to investigate the efficacy of a two-week physiotherapy programme with repetitive exercises of cueing to reduce the severity of freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 28: 902–911
- Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K und Ceballos-Baumann AO (2013). Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 19: 894–896
- Fleury V, Pollak P, Gere J, Tommasi G, Romito L, Combescure C, Bardinnet E, Chabardes S, Momjian S, Krainik A, Burkhard P, Yelnik J und Krack P (2016). Subthalamic stimulation may inhibit the beneficial effects of levodopa on akinesia and gait. *Mov Disord* 31: 1389–1397
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T und Alves G (2015). A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 21: 254–258
- Gao C, Liu J, Tan Y und Chen S (2020). Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl Neurodegener* 9: 12
- Garcia-Ptacek S und Kramberger MG (2016). Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 29: 261–270
- Garcia-Rill E, Houser CR, Skinner RD, Smith W und Woodward DJ (1987). Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. *Brain Research Bulletin* 18: 731–738
- Giagkou N, Höglinger GU und Stamelou M (2019). Progressive supranuclear palsy. *Int Rev Neurobiol* 149: 49–86
- Giladi N und Hausdorff JM (2006). The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248: 173–176
- Giladi N, Horak FB und Hausdorff JM (2013). Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. *Mov Disord* 28: 1469–1473

- Giladi N und Nieuwboer A (2008). Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 23 Suppl 2: S423-5
- Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E und Shabtai E (2001). Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 7: 135–138
- Grillner S (1985). Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. *Science* 228: 143–149
- Grillner S (2003). The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci* 4: 573–586
- Hattori T, Orimo S, Hallett M, Wu T, Inaba A, Azuma R und Mizusawa H (2014). Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 130: 347–353
- Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T und Giladi N (2003). Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res* 149: 187–194
- Hollman JH, McDade EM und Petersen RC (2011). Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait Posture* 34: 111–118
- Hughes J und Jacobs N (1979). Normal human locomotion. *Prosthet Orthot Int* 3: 4–12
- Hulzinga F, Nieuwboer A, Dijkstra BW, Mancini M, Strouwen C, Bloem BR und Ginis P (2020). The New Freezing of Gait Questionnaire: Unsuitable as an Outcome in Clinical Trials? *Mov Disord Clin Pract* 7: 199–205
- Ikeda K, Hirayama T, Takazawa T, Kawabe K und Iwasaki Y (2016). Transdermal Patch of Rotigotine Attenuates Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease: An Open-Label Comparative Study of Three Non-Ergot Dopamine Receptor Agonists. *Intern Med* 55: 2765–2769
- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M und Horak FB (2009). Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol* 215: 334–341
- Jankovic J (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 368–376
- Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, Bardinet E, Prigent A, Nothacker H-P, Hunot S, Hartmann A, Lehericy S, Hirsch EC und

- François C (2010). Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest* 120: 2745–2754
- Lee MS, Rinne JO und Marsden CD (2000). The pedunculo-pontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J* 41: 167–184
- Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A und Höglinger GU (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 113: 61–69
- Lewis SJG und Barker RA (2009). A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 333–338
- Lieberman A (2006). Are freezing of gait (FOG) and panic related? *J Neurol Sci* 248: 219–222
- Lopez WOC, Higuera CAE, Fonoff ET, Souza CdO, Albicker U und Martinez JAE (2014). Listenmee and Listenmee smartphone application: synchronizing walking to rhythmic auditory cues to improve gait in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci* 37: 147–156
- Lynd-Balta E und Haber SN (1994). Primate striatonigral projections: a comparison of the sensorimotor-related striatum and the ventral striatum. *J Comp Neurol* 345: 562–578
- Mancini M, Bloem BR, Horak FB, Lewis SJG, Nieuwboer A und Nonnekes J (2019). Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives. *Mov Disord* 34: 783–790
- Mancini M, Smulders K, Cohen RG, Horak FB, Giladi N und Nutt JG (2017). The clinical significance of freezing while turning in Parkinson's disease. *Neuroscience* 343: 222–228
- Mariani B, Rouhani H, Crevoisier X und Aminian K (2013). Quantitative estimation of foot-flat and stance phase of gait using foot-worn inertial sensors. *Gait Posture* 37: 229–234
- Marigold DS und Drew T (2011). Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. *J Neurophysiol* 105: 2457–2470
- Mayagoitia RE, Nene AV und Veltink PH (2002). Accelerometer and rate gyroscope measurement of kinematics: an inexpensive alternative to optical motion analysis systems. *J Biomech* 35: 537–542

- Mazilu S, Blanke U und Troster G (2015). Gait, wrist, and sensors: Detecting freezing of gait in Parkinson's disease from wrist movement: IEEE
- Mazilu S, Calatroni A, Gazit E, Roggen D, Hausdorff JM und Tröster G (2013a). Feature Learning for Detection and Prediction of Freezing of Gait in Parkinson's Disease. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg
- Mazilu S, Calatroni A, Gazit E, Roggen D, Hausdorff JM und Tröster G (2013b). Feature Learning for Detection and Prediction of Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *In*: Hutchison D, Kanade T, Kittler J, Kleinberg JM, Mattern F, Mitchell JC, Naor M, Nierstrasz O, Pandu Rangan C, Steffen B, Sudan M, Terzopoulos D, Tygar D, Vardi MY, Weikum G und Perner P (Hg.) Machine Learning and Data Mining in Pattern Recognition. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; S. 144–158
- Moore ST, MacDougall HG und Ondo WG (2008). Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods* 167: 340–348
- Moore ST, Yungher DA, Morris TR, Dilda V, MacDougall HG, Shine JM, Naismith SL und Lewis SJG (2013). Autonomous identification of freezing of gait in Parkinson's disease from lower-body segmental accelerometry. *J Neuroeng Rehabil* 10: 19
- Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P und Devos D (2008). STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 71: 80–84
- Mori S (1987). Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Progress in Neurobiology* 28: 161–195
- Mori S, Matsui T, Kuze B, Asanome M, Nakajima K und Matsuyama K (1998). Cerebellar-induced locomotion: reticulospinal control of spinal rhythm generating mechanism in cats. *Ann N Y Acad Sci* 860: 94–105
- Morris ME, Iansek R und Galna B (2008). Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Mov Disord* 23 Suppl 2: S451-60
- Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y und Hasegawa N (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84: 289–300
- Nieuwboer A, Chavret F, Willems A-M und Desloovere Kaat (2007). Does freezing in Parkinson's disease change limb coordination? A kinematic analysis. *J Neurol* 254: 1268–1277

- Nieuwboer A, Dom R, Weerdt W de, Desloovere K, Fieuws S und Broens-Kaucsik E (2001). Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 16: 1066–1075
- Nieuwboer A, Dom R, Weerdt W de, Desloovere K, Janssens L und Stijn V (2004). Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain* 127: 1650–1660
- Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T und Giladi N (2009). Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 30: 459–463
- Nieuwboer A, Weerdt W de, Dom R und Lesaffre E (1998). A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil Rehabil* 20: 142–150
- Nonnekes J, Giladi N, Guha A, Fietzek UM, Bloem BR und Růžička E (2019). Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes. *J Neurol* 266: 426–430
- Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N und Bloem BR (2015). Freezing of gait: a practical approach to management. *The Lancet Neurology* 14: 768–778
- Nosko D, Ferraye MU, Fraix V, Goetz L, Chabardès S, Pollak P und Debû B (2015). Low-frequency versus high-frequency stimulation of the pedunculo-pontine nucleus area in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86: 674–679
- Okuma Y (2014). Practical approach to freezing of gait in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 14: 222–230
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA und Antonini A (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology* 13: 141–149
- Ou R, Wei Q, Cao B, Song W, Hou Y, Liu H, Yuan X, Zhao B, Wu Y und Shang H (2018). Predictors of freezing of gait in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 8: e00931

- Owen AM (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist* 10: 525–537
- Palmerini L, Rocchi L, Mazilu S, Gazit E, Hausdorff JM und Chiari L (2017). Identification of Characteristic Motor Patterns Preceding Freezing of Gait in Parkinson's Disease Using Wearable Sensors. *Front Neurol* 8: 394
- Parent A und Hazrati L-N (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 20: 91–127
- Parent A und Hazrati L-N (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 20: 128–154
- Park H, Shin S, Youm C, Cheon S-M, Lee M und Noh B (2021). Classification of Parkinson's disease with freezing of gait based on 360° turning analysis using 36 kinematic features. *J Neuroeng Rehabil* 18: 177
- Piallat B, Chabardès S, Torres N, Fraix V, Goetz L, Seigneuret E, Bardinet E, Ferraye M, Debu B, Krack P, Yelnik J, Pollak P und Benabid AL (2009). Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons. *Neuroscience* 158: 1201–1205
- Pienaar IS, Harrison IF, Elson JL, Bury A, Woll P, Simon AK und Dexter DT (2015). An animal model mimicking pedunculopontine nucleus cholinergic degeneration in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct* 220: 479–500
- Pillai L, Shah K, Glover A und Virmani T (2022). Increased foot strike variability during turning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Gait Posture* 92: 321–327
- Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz C und Hausdorff JM (2005). Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol* 57: 656–663
- Plotnik M, Giladi N und Hausdorff JM (2008). Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 27: 1999–2006
- Plotnik M, Giladi N und Hausdorff JM (2012). Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinsons Dis* 2012: 459321
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, Deyn PP de, Clarke CE und Lang AE (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early

Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 342: 1484–1491

Rodríguez-Martín D, Samà A, Pérez-López C, Català A, Moreno Arostegui JM, Cabestany J, Bayés À, Alcaine S, Mestre B, Prats A, Crespo MC, Counihan TJ, Browne P, Quinlan LR, ÓLaighin G, Sweeney D, Lewy H, Azuri J, Vainstein G, Annicchiarico R, Costa A und Rodríguez-Molinero A (2017). Home detection of freezing of gait using support vector machines through a single waist-worn triaxial accelerometer. *PLoS ONE* 12: e0171764

Salarian A, Russmann H, Vingerhoets FJG, Dehollain C, Blanc Y, Burkhard PR und Aminian K (2004). Gait assessment in Parkinson's disease: toward an ambulatory system for long-term monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng* 51: 1434–1443

Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM und Giladi N (2003). Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 10: 391–398

Schade S, Mollenhauer B und Trenkwalder C (2020). Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract* 7: 343–345

Schlachetzki JCM, Barth J, Marxreiter F, Gossler J, Kohl Z, Reinfelder S, Gassner H, Aminian K, Eskofier BM, Winkler J und Klucken J (2017). Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 12: e0183989

Scholten M, Klemt J, Heilbronn M, Plewnia C, Bloem BR, Bunjes F, Krüger R, Gharabaghi A und Weiss D (2017). Effects of Subthalamic and Nigral Stimulation on Gait Kinematics in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 8: 543

Scholten M, Schoellmann A, Ramos-Murguialday A, López-Larraz E, Gharabaghi A und Weiss D (2020). Transitions between repetitive tapping and upper limb freezing show impaired movement-related beta band modulation. *Clin Neurophysiol* 131: 2499–2507

Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Am Bonnet, Czernecki V, Maltête D, Hartmann A, Mallet L, Pidoux B, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Mallet A und Agid Y (2005). Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76

Serrao M, Ranavolo A, Conte C, Davassi C, Mari S, Fasano A, Chini G, Coppola G, Draicchio F und Pierelli F (2015). Effect of 24-h continuous rotigotine

treatment on stationary and non-stationary locomotion in de novo patients with Parkinson disease in an open-label uncontrolled study. *J Neurol* 262: 2539–2547

Sherman D, Fuller PM, Marcus J, Yu J, Zhang P, Chamberlin NL, Saper CB und Lu J (2015). Anatomical Location of the Mesencephalic Locomotor Region and Its Possible Role in Locomotion, Posture, Cataplexy, and Parkinsonism. *Front Neurol* 6: 140

Shik ML, Severin FV und Orlovskii GN (1966). Upravlenie khod'boi i begom posredstvom elektricheskoi stimulatsii srednego mozga. *Biofizika* 11: 659–666

Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, Naismith SL und Lewis SJG (2013a). Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain* 136: 1204–1215

Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Pearson M, Naismith SL und Lewis SJG (2013b). Differential Neural Activation Patterns in Patients with Parkinson's Disease and Freezing of Gait in Response to Concurrent Cognitive and Motor Load. *PLoS ONE* 8

Shulman JM, Jager PL de und Feany MB (2011). Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 6: 193–222

Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M und Bloem BR (2012). Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 149–154

Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR und Toni I (2011). Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 134: 59–72

Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C und Bloem BR (2008). Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord* 23 Suppl 2: S468-74

Snijders AH, Takakusaki K, Debu B, Lozano AM, Krishna V, Fasano A, Aziz TZ, Papa SM, Factor SA und Hallett M (2016). Physiology of freezing of gait. *Ann Neurol*. 80: 644–659

Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E und Nieuwboer A (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord* 25: 2563–2570

- Spildooren J, Vinken C, van Baekel L und Nieuwboer A (2019). Turning problems and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil* 41: 2994–3004
- Stolze, Kuhtz-Buschbeck, Mondwurf, Jöhnk und Friege (1998). Retest reliability of spatiotemporal gait parameters in children and adults. *Gait Posture* 7: 125–130
- Swanson LW und Mogenson GJ (1981). Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behavior. *Brain Res Rev* 3: 1–34
- Takakusaki K (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord* 10: 1–17
- Takakusaki K, Chiba R, Nozu T und Okumura T (2016). Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *J Neural Transm (Vienna)* 123: 695–729
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K und Sakamoto T (2003). Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 119: 293–308
- Tao W, Liu T, Zheng R und Feng H (2012). Gait analysis using wearable sensors. *Sensors (Basel)* 12: 2255–2283
- Tessitore A, Amboni M, Cirillo G, Corbo D, Picillo M, Russo A, Vitale C, Santangelo G, Erro R, Cirillo M, Esposito F, Barone P und Tedeschi G (2012). Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 1804–1809
- Thurman DJ, Stevens JA und Rao JK (2008). Practice parameter: Assessing patients in a neurology practice for risk of falls (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 70: 473–479
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R und Clarke CE (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25: 2649–2653
- Torvi VG, Bhattacharya A und Chakraborty S (2018). Deep Domain Adaptation to Predict Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease. 2018 17th

IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA). Orlando, FL: IEEE

Tripoliti EE, Tzallas AT, Tsipouras MG, Rigas G, Bougia P, Leontiou M, Konitsiotis S, Chondrogiorgi M, Tsouli S und Fotiadis DI (2013). Automatic detection of freezing of gait events in patients with Parkinson's disease. *Comput Methods Programs Biomed* 110: 12–26

Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruysse S, Nieuwboer A und Kerckhofs E (2013a). Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Front Hum Neurosci* 6

Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruysse S, Nieuwboer A und Kerckhofs E (2013b). Impaired implicit sequence learning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuropsychology* 27: 28–36

Vasilyev P, Pearson S, El-Gohary M, Aboy M und McNames J (2017). Inertial and time-of-arrival ranging sensor fusion. *Gait Posture* 54: 1–7

Vercruysse S, Vandenberghe W, Münks L, Nuttin B, Devos H und Nieuwboer A (2014). Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85

Vervoort G, Bengevoord A, Strouwen C, Bekkers EMJ, Heremans E, Vandenberghe W und Nieuwboer A (2016). Progression of postural control and gait deficits in Parkinson's disease and freezing of gait: A longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 28: 73–79

Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, Plewnia C, Bender B, Gharabaghi A, Wächter T und Krüger R (2013). Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 136: 2098–2108

Williams AJ, Peterson DS und Earhart GM (2013). Gait coordination in Parkinson disease: effects of step length and cadence manipulations. *Gait Posture* 38: 340–344

Xie T, Vigil J, MacCracken E, Gasparaitis A, Young J, Kang W, Bernard J, Warnke P und Kang UJ (2015). Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology* 84: 415–420

- Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES und Hausdorff JM (2005). Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci* 22: 1248–1256
- Zhang W-S, Gao C, Tan Y-Y und Chen S-D (2021). Prevalence of freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 268: 4138–4150
- Zhao Y, Nonnekes J, Storcken EJM, Janssen S, van Wegen EEH, Bloem BR, Dorresteijn LDA, van Vugt JPP, Heida T und van Wezel RJA (2016). Feasibility of external rhythmic cueing with the Google Glass for improving gait in people with Parkinson's disease. *J Neurol* 263: 1156–1165
- Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO und Fietzek UM (2010). A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord* 25: 1012–1018

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Neurologischen Universitätsklinik in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Daniel Weiß (Leiter der Ambulanz für Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom und Tiefer Hirnstimulation und Junior-Forschungsgruppenleiter der Arbeitsgruppe Tiefe Hirnstimulation am Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung) durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte zusammen mit Herrn Prof. Dr. Weiß und Frau Dr. rer. nat. Marlieke Schneider (ehemals Postdoc der neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen). Die Patientenrekrutierungen, Voruntersuchungen und Messungen wurden nach Einarbeitung durch Herrn Prof. Dr. Weiß und Frau Dr. Schneider eigenständig durchgeführt. Die Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgten nach Einarbeitung durch Frau Dr. Schneider eigenständig.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.09.2022

Sarah Klatt

8. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. Daniel Weiß für die Unterstützung bei Konzeption der Studie, Versuchsdurchführungen und Analyse der Daten.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dr. rer. nat. Marlieke Schneider für Ihre Geduld und Ihr offenes Ohr für alle Fragen während der gesamten Studie.

Auch gilt ein herzliches Dankeschön den Doktoranden und allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Tiefe Hirnstimulation sowie Herrn Dr.-Ing. Winfried Ilg und Herrn Prof. Dr.-Ing. Martin Giese für den Austausch und die Diskussion von Ideen bis zu Ergebnissen.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung, vor allem während des Schreibprozesses, ganz herzlich danken.