

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

Klinik der Universität München

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

# Klinische und neurophysiologische Charakterisierung des Gang-Freezing bei M. Parkinson im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen unter besonderer Berücksichtigung der Körperdrehung um die eigene Achse

---

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Lisa Stuhlinger**

aus

**Filderstadt**

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Kai Bötzel
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Eduard Kraft apl. Prof. Dr. med. Ingo Borggräfe
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Urban Fietzek Dr. med. Annika Plate
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	12.05.2022

## Veröffentlichungen und Präsentationen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht bzw. präsentiert in:

U.M. Fietzek\*, L. Stuhlinger, A. Plate, C. Hamann, A.O. Ceballos-Baumann, K. Bötzel: Multi-modal assessment of freezing of gait and postural adjustments in patients with Parkinson's disease. 7<sup>th</sup> International Posture Symposium, 2015, Smolenice Castle, Slowakei, 06.-09. September 2015

\*Posterpräsentation

L. Stuhlinger\*, U.M. Fietzek, A. Plate, C. Hamann, A.O. Ceballos-Bauman, K. Bötzel: Clinical and Objective Evaluation of Turning on Floor Squares of Various Sizes in Patients with PD and Healthy Controls. IAPRD (International Association of Parkinsonism and Related Disorders) 2015, Mailand, Italien, 06.-09. Dezember 2015

\*Posterpräsentation

U.M. Fietzek, L. Stuhlinger, A. Plate, A.O. Ceballos-Bauman, K. Bötzel: Spatial constraints evoke increased number of steps during turning in Parkinson's disease. Clin. Neurophysiol. Oktober 2017;128(10):1954-60.

U.M. Fietzek, L. Stuhlinger, A. Plate, A.O. Ceballos-Baumann, K. Bötzel. Floor square size predicts step count of 360° turns in PD patients with freezing [abstract]. Mov Disord. 2016; 31 (suppl 2). <https://www.mdsabstracts.org/abstract/floor-square-size-predicts-step-count-of-360-turns-in-pd-patients-with-freezing/>. Accessed October 29, 2019.

# **Inhalt**

<b>Veröffentlichungen und Präsentationen.....</b>	<b>3</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom.....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Pathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms.....	6
1.1.2 Klinik des Morbus Parkinson.....	7
1.1.3 Neuropathologie.....	12
<b>1.2 Pathophysiologie der Bewegungen bei Morbus Parkinson.....</b>	<b>14</b>
1.2.1 Festination und Freezing of Gait.....	15
1.2.2 Neurophysiologie - Hypothesen zur Entstehung von Freezing.....	20
1.2.3 Neuroanatomische Topographie des Freezing.....	22
<b>1.3 Diagnostik von FSN und FOG in der Diagnostik des Morbus Parkinson.....</b>	<b>24</b>
1.3.1 Fragebögen und klinische Tests.....	25
1.3.2 Apparative Testmethoden und Akzelerometrie.....	26
<b>1.4 Drehen bei M. Parkinson.....</b>	<b>31</b>
1.4.1 Physiologische und pathologische Drehmuster.....	31
1.4.2 Drehen als Auslöser von FOG.....	32
<b>2 ZIELSETZUNG.....</b>	<b>34</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Ethikinformation.....</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Kollektiv.....</b>	<b>35</b>
<b>3.3 Methodik – Versuchsablauf.....</b>	<b>36</b>
3.3.1 Klinische Parameter.....	36
3.3.1.1 Movement Disorder Society - Unified Parkinsons Disease Rating Scale (MDS-UPDRS).....	37
3.3.1.2 Hoehn & Yahr Skala.....	38
3.3.1.3 Freezing of Gait-Questionnaire (FOG-Q).....	38

3.3.1.4 Freezing of Gait-Score (FOG-S).....	39
3.3.2 Messung der Gangparameter.....	39
3.3.3 Auswertung der Messdaten / Akzelerometrie.....	42
<b>3.4 Statistische Methoden.....</b>	<b>46</b>
<b>3.5 Vorarbeiten und Vorbereitung der Daten.....</b>	<b>47</b>
<b>4 ERGEBNISSE.....</b>	<b>48</b>
<b>4.1 Beschreibung der Kohorten.....</b>	<b>48</b>
4.1.1 Patientengruppe (Morbus Parkinson).....	48
4.1.1.1 Subgruppen: FOG+ und FOG-.....	49
4.1.2 Kontrollgruppe.....	50
<b>4.2 Auswertung der Messungen.....</b>	<b>52</b>
4.2.1 Anzahl der Schritte.....	55
4.2.2 Dauer einer 360° Drehung.....	57
<b>4.3 Betrachtung der Korrelation der erhobenen FOG-Parameter: FOG-Q, FOG-S und Anzahl der Schritte.....</b>	<b>60</b>
<b>5 DISKUSSION.....</b>	<b>61</b>
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>73</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>
<b>8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>87</b>
<b>9 TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>88</b>
<b>10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>89</b>
<b>11 DANKSAGUNG.....</b>	<b>90</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson; PD) wurde erstmals von James Parkinson 1817 in seinem „Essay on the shaking palsy“ beschrieben und ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung des Gehirns mit motorischen, kognitiven, autonomen und verhaltensspezifischen Symptomen. (1) Das eindrücklichste Kennzeichen der Erkrankung ist eine Bewegungsstörung, deren Ursache ganz wesentlich im Untergang der dopaminergen Neurone der Substantia nigra (Pars compacta) zu suchen ist. (2,3) Sogenannte intraplasmatische Lewy-Körperchen (eosinophile Einschlusskörperchen) befinden sich in den Neuronen der Substantia nigra und sind Bestandteil der postmortalen Diagnosesicherung von Morbus Parkinson. (4)

Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr, mit einem Erkrankungsgipfel um das 60. Lebensjahr. Männer sind 1,5-fach häufiger betroffen als Frauen. Dies zeigt sich vor allem in der Bevölkerung über 70 Jahren. (3)

Die Prävalenz von Morbus Parkinson in Industrieländern liegt innerhalb der Gesamtbevölkerung bei 0-3%. Unter den über 60-jährigen liegt sie bei 1%. Inzidenzraten bewegen sich innerhalb Europas zwischen 8-18 pro 100 000 Personen pro Jahr (5) und steigen mit zunehmendem Alter. So liegt sie unter den 50- bis 59-jährigen bei 17,4 von 100 000; bei den 70- bis 79-jährigen bereits bei 93,1 von 100 000 Personen pro Jahr. (3)

Es gibt neben dem Morbus Parkinson weitere Parkinsonsyndrome, die mit einem ähnlichen Erscheinungsbild aufwarten, aber aufgrund eigener Pathomechanismen hiervon abgegrenzt werden. Hierzu gehören vor allem sekundäre Typen, wie die vaskulären neurodegenerativen Erkrankungen (subkortikale vaskuläre Encephalopathie) und die atypischen Parkinsonsyndrome, wie die Multisystematrophie vom Parkinson-Typ (MSA-P) (6,7), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) (8), die kortikobasale Degeneration (9) und die Lewy-Body-Demenz (10).

### 1.1.1 Pathogenese des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Der Morbus Parkinson ist nach der Alzheimer-Erkrankung (AD) die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. (11) Es handelt sich in erster Linie um eine sporadische Erkrankung, jedoch sind auch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse bekannt, welche das

Auftreten der Krankheit begünstigen. Die genaue Ursache des Morbus Parkinson ist unbekannt, allerdings ist die Entstehung der Erkrankung am ehesten multifaktoriell. (12)

Die bereits erwähnten Lewy-Körperchen bestehen aus Aggregaten von alpha-Synuklein (ASN), welches im Gehirn in großen Mengen vorhanden ist, da es im Bereich der Synapsen eine stabilisierende Rolle für die Vesikel, in denen sich der Neuro-Transmitter befindet, spielt. Im gesunden Gehirn kommt keine Aggregation von alpha-Synuklein vor. So ist die Aggregation alpha-Synukleins, über deren Ursprung man bislang nur spekulieren kann, der biochemische pathogene Prozess bei der Parkinsonerkrankung.

Risikofaktoren für die Erkrankung sind männliches Geschlecht, postmenopausale Frauen ohne Hormonersatztherapie und wenig bis gar kein Genuss koffeinhaltiger Lebensmittel. Sie erhöhen das Erkrankungsrisiko um jeweils etwa 25%. (13,14) Man fand außerdem schwache Assoziationen von Morbus Parkinson mit einem Schädel-Hirn-Trauma in der Krankengeschichte, mit dem Leben auf dem Land, mit Fettleibigkeit im mittleren Lebensalter und der Exposition gegenüber Herbiziden oder Insektiziden. (15,16)

Auch konnte man bisher mehrere Mutationen in verschiedenen Genen mit dem Auftreten von Morbus Parkinson in Verbindung bringen. (3) Allerdings weisen weniger als 10% der Morbus Parkinson Patienten eine genetische Veränderung auf und einige der Mutationen, wie zum Beispiel die LRRK2-Mutation, sind nicht rein spezifisch für den Morbus Parkinson, sondern auch im Rahmen anderer Motoneuronenerkrankungen zu finden. (17)

### **1.1.2 Klinik des Morbus Parkinson**

Die traditionelle Trias aus Ruhetremor, Rigor und Bradykinese, wie 1817 von James Parkinson beschrieben, bildet nach neueren Erkenntnissen lediglich die Spitze eines Eisbergs möglicher Symptome von Morbus Parkinson ab. (18) Viele weitere Symptome führen die Patienten zunächst häufig zu verschiedenen Fachärzten bis die Diagnose Morbus Parkinson gestellt werden kann. Außerdem können diese mit dem Morbus Parkinson assoziierten Symptome bereits etliche Jahre vor dem eindrucklichen Parkinsonismus auftreten und daher zum einen als Risikofaktor oder Biomarker, zum anderen aber auch als frühe Manifestation der Erkrankung angesehen werden. (18)

Ein Beispiel hierfür kann die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD) sein, bei der es zu sehr lebhaften, oft auch Angst einflößenden Träumen kommt, welche zu motorischen Reaktionen mit wildem Umsichschlagen bei den

Betroffenen führen können. Dies endet nicht selten in Verletzungen der Betroffenen selbst oder nahestehenden Personen, welche irrtümlich im Traum als Angreifer angesehen werden. (19) Fast 40% aller Patienten mit RBD entwickeln im Verlauf einen Morbus Parkinson. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem Auftreten der RBD und Morbus Parkinson beträgt 13 Jahre. (20) Bei annähernd 60% aller Patienten mit Morbus Parkinson ist eine Schlafstörung im Sinne einer RBD zu finden und kann somit zwar als häufiges, wenn auch nicht universelles Symptom von Morbus Parkinson betrachtet werden. (18)

Noch häufiger als Schlafstörungen sind Riechstörungen, die bei bis zu 100% der Patienten mit Morbus Parkinson bereits lange vor Auftreten des Parkinsonismus zu finden sind. (21) Auch die Beobachtungen von Braak und Kollegen, welche das Riechzentrum in der Medulla oblongata, insbesondere den anterioren Nucleus olfactorius, als eines der am Frühesten beeinträchtigten Areale des ZNS bei Morbus Parkinson beschreiben, stützen die Annahme, dass eine Störung des Riechens eng mit einem Morbus Parkinson verknüpft sein muss. (22) Es konnte zudem gezeigt werden, dass 97% der Patienten mit RBD auch eine pathologisch erhöhte Riechschwelle aufweisen, was laut den Autoren, als Screening für eine frühe „Synukleinopathie“ oder „Pre-Parkinson-Pathologie“ genutzt werden kann. (18,23)

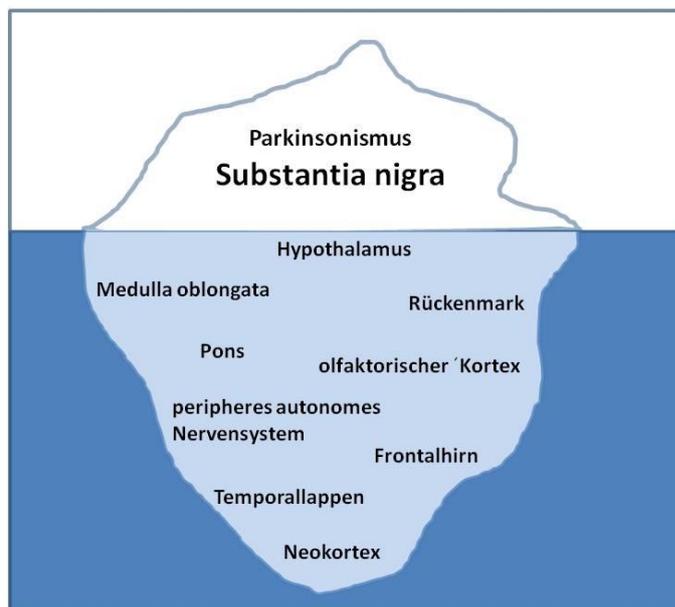
Weitere häufig im Rahmen von Morbus Parkinson auftretende Symptome sind autonome Dysfunktionen, Obstipation, Depressionen und Angststörungen und eine Demenz. (18)

Vor allem das Problem der autonomen Dysfunktion mit labilem Blutdruck bei Morbus Parkinson ist hinreichend bekannt. In neueren Studien verdichten sich die Hinweise darauf, dass eine sympathische Denervation des Herzens wesentlicher Bestandteil der Erkrankung ist und die meisten Parkinson Patienten einen Verlust der sympathischen Innervation des Herzens aufweisen. (24) Es findet sich alpha-Synuklein positives Herzgewebe sowohl bei Patienten mit manifestem Morbus Parkinson, als auch bei solchen mit lediglich inzidentieller Lewy-Körperchen-Pathologie. (25,26) Diese Beobachtungen können als starker Indikator für die frühe Beteiligung auch des autonomen Nervensystems bei Morbus Parkinson angesehen werden.

Obstipation wurde dahingegen bereits von James Parkinson (2) als häufiges Symptom bei Morbus Parkinson erkannt und tritt im Zusammenhang mit der autonomen Dysfunktion auf. Passend hierzu konnte man Lewy-Körperchen im myenterischen Plexus des Colons und im Ösophagus nachweisen. (27,28) In einer Studie des Honolulu Heart Program wurden 8000 Japan-Amerikaner, welche 1965 auf Oahu lebten, mit regelmäßigen Gesundheitsfragebögen begleitet. Männer, welche im mittleren Lebensalter von wenigen Darmbewegungen berichteten, waren später etwa viermal so häufig von Morbus Parkinson betroffen, wie jene, welche eine rege

Darmtätigkeit angeben. (29) Dies unterstützt die Hypothese, dass die Darmbeteiligung eines der ersten Anzeichen für Morbus Parkinson sein und möglicherweise dem Parkinsonismus bereits viele Jahre vorausgehen könnte. (18)

All dies macht deutlich, dass es sich bei Morbus Parkinson nicht lediglich um eine Störung des dopaminergen Systems handelt, sondern verschiedene kortikale und subkortikale Areale des Gehirns und Teile des peripheren Nervensystems in unterschiedlicher Ausprägung und zu unterschiedlichen Zeitpunkten daran beteiligt sein müssen.

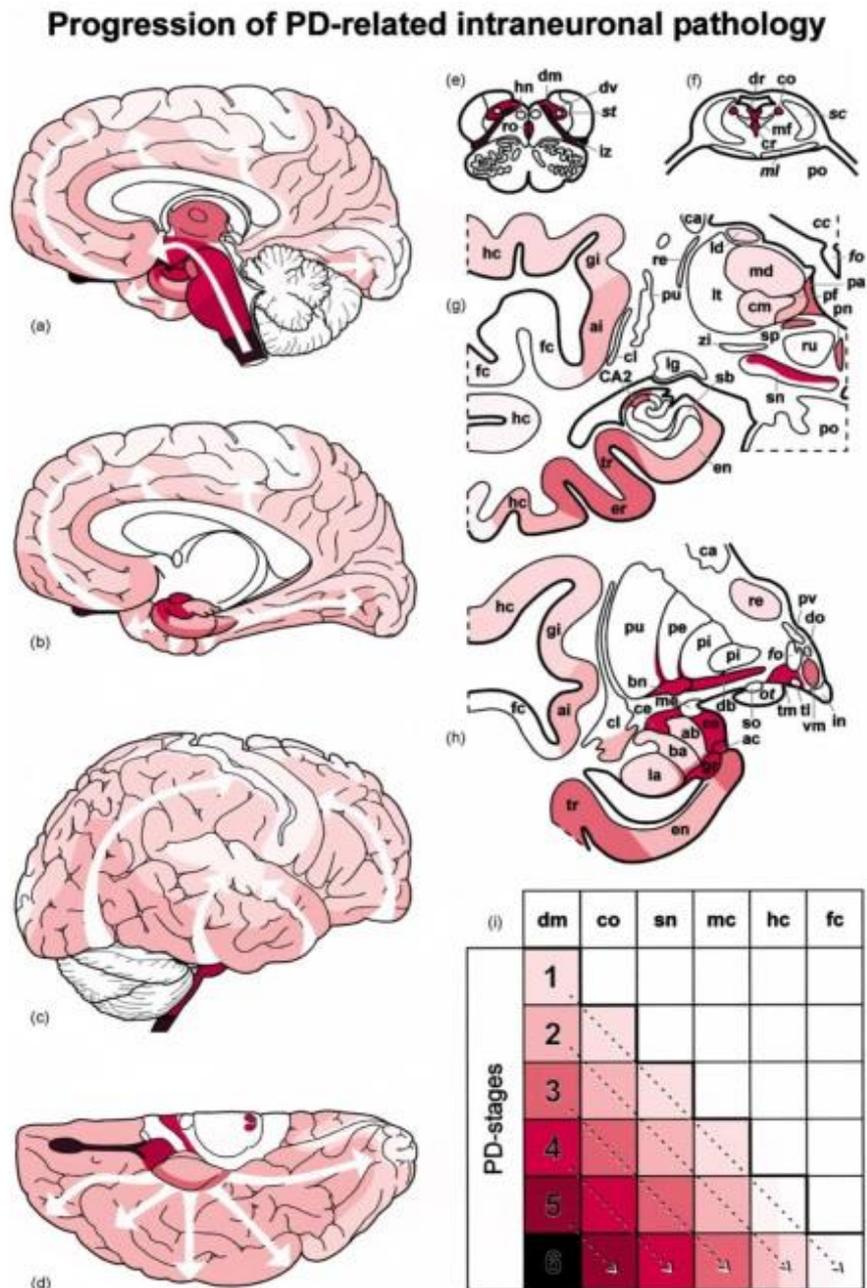


**Abbildung 1:** Eisbergmodell des Morbus Parkinson

*in Anlehnung an: The Parkinson's Complex von James W.Langston, Annals of Neurology, April 2006 (18) Die Abbildung zeigt betroffene Gebiete des Gehirns, welche an der Entstehung des variablen Symptomkomplexes beim Morbus Parkinson beteiligt sind.*

Der Verlust der dopaminergen Neurone der Substantia nigra führt bei Morbus Parkinson zum typischen Bild des Parkinsonismus mit Ruhetremor, Bradykinese, Rigor und posturaler Instabilität. Er bildet daher die eindrucklichsten und, nach außen hin, sichtbaren Symptome des Morbus Parkinson ab und steht somit an der Spitze des Eisbergs (oberhalb der Wasseroberfläche) der an der Erkrankung beteiligten Strukturen (siehe Abb.1). Das Modell des Eisbergs beinhaltet ebenso die weiteren beeinträchtigten Gebiete, welche für die eher unscheinbareren Symptome des Morbus Parkinson (wie zum Beispiel Riechstörungen,

Depressionen oder Müdigkeit) verantwortlich sind und daher im Modell unter der Wasseroberfläche liegen. Dennoch fehlt in dieser Abbildung der zeitliche Zusammenhang der Beeinträchtigung der beteiligten Areale, da die Substantia nigra keinesfalls erst zuletzt, sondern bereits recht früh in der Krankheitsentstehung betroffen ist. (30)



**Abbildung 2:** Entwicklung der Morbus Parkinson-bezogenen intraneuronalen Pathologie.

*Der pathologische Prozess zielt auf spezifische subkortikale und kortikale Einführungsorte. (a und e) Läsionen passieren initial im dorsalen motorischen Kern des 9. und 10. Hirnnerven (a und d) und häufig auch im anterioren Kern des N.olfactorius. Danach werden weniger anfällige Hirnstrukturen mit einbezogen (siehe weiße Pfeile). Die Pathologie im anterioren Kern des N.olfactorius dehnt sich weniger in zugehörige Regionen aus, als dass sie sich in den Hirnstamm entwickelt. Die Hirnstamm-Pathologie nimmt dann einen Aufwärtsturn (weiße Pfeile). Es folgt die kortikale Beteiligung, beginnend mit dem anteriomedialen, temporalen Mesokortex (tr und er in g und h). Von hier unterliegt der Neokortex der fortschreitenden Pathologie, beginnend mit übergeordneten sensorischen Assoziations- und präfrontalen Areas. Erstrangige sensorische Assoziations- und prämotorische Areas und nachfolgend primäre sensorische und motorische Felder folgen. In (a-h) sieht man die schrittweise Abnahme der Schattierungsintensität, die dazu gedacht ist, die topographische Ausdehnung der Läsionen im Laufe der Erkrankung zu verdeutlichen. Vereinfacht zeigt die Tabelle (i) die topographische Ausdehnung der Läsionen (von links nach rechts: dm zu fc) und gleichzeitig die zunehmende Schwere aufseiten der gesamten Pathologie (von oben nach unten: Stadium 1-6). Mit Hinzukommen weiterer Prädilektionsstellen, nimmt die Pathologie der vorher beeinträchtigten Regionen weiter zu.*

*dm = dorsaler motorischer Kern des N.glossopharyngeus und N.vagus*

*co = coeruleus-subcoeruleus Komplex*

*sn = Substantia nigra*

*mc = anteromedialer, temporaler Mesokortex*

*hc = übergeordnete sensorische Assoziationsareas und präfrontale Felder*

*fc = erstrangige sensorische Assoziationsareas, prämotorische Area sowie primäre sensorische und motorische Felder*

*(30) Lizenznummer: 5021260097265, 03.März 2021*

Auch das Symptom der Hypo- und Bradykinese des Parkinsonismus ist sehr vielgestaltig. Es zeigt sich zum einen in einer Hypomimie und einer Mikrographie sowie zum anderen in dem eindrücklich kleinschrittigen Gangbild mit Freezing-Episoden. Unbehandelt mündet es letztendlich in einer totalen Bewegungsunfähigkeit (Akinese).

Der Morbus Parkinson sollte also heute als facettenreiche und komplexe Störung des Gesamtorganismus mit einem variablen Symptomkomplex betrachtet werden. (18) Daher wurde von der Movement Disorder Society (MDS) eine Expertengruppe gebildet, welche 2014 eine Überarbeitung und Ausweitung der Diagnostik bei Morbus Parkinson vorgeschlagen hat. (17) Von dieser Gruppe wurden drei zentrale Probleme herausgearbeitet und hierzu erste Vorschläge gemacht: Erstens, wer entscheidet darüber, was Morbus Parkinson ist und was ist der Goldstandard für die endgültige Diagnose? Zweitens, welche klinischen Erscheinungen passen alle unter den Schirm der Diagnose Morbus Parkinson und sollten Untertypen miteingeschlossen oder eher davon abgegrenzt werden? Und Drittens, was ist die genaue Definition des Krankheitsbeginns und kann ein Morbus Parkinson bereits vor dem Auftreten der klassischen motorischen Symptome, als solcher definiert werden? (17) Die Arbeit diene vor allem als Anstoß zur weiteren Diskussion und es gibt bis heute keine einheitliche Antwort auf diese Fragen.

### **1.1.3 Neuropathologie**

Der selektive Verlust dopaminerger, neuromelanin-haltiger Nervenzellen der Pars compacta der Substantia nigra ist das neuropathologische Kennzeichen von Morbus Parkinson. Allerdings kommen bei Morbus Parkinson auch Zellverluste in anderen Bereichen des Gehirns, wie dem Locus coeruleus, den hinteren Vagus-kernen, den Raphe-kernen, dem Nucleus basalis Meynert und anderen katecholamin-haltigen Strukturen im Hirnstamm (31), sowie weiteren kortikalen und subkortikalen Bereichen, vor. Der Verlust der Neurone ist von charakteristischen intraneuralen Einschlusskörperchen, den sogenannten Lewy-Körperchen begleitet, welche post mortem im Gehirn von Patienten nachgewiesen werden können. Ihr Hauptbestandteil ist eine abnormale, post-translational modifizierte und aggregierte Form des präsynaptischen Proteins alpha-Synuklein (ASN). ASN-Antikörper sind der am meisten verwendete und sensitivste immunhistochemische Marker in der Routinediagnostik von Morbus Parkinson. (32) Auch bei etwa 10% aller Menschen über 60 Jahre, die autopsiert wurden und bei denen keine neurologische Erkrankung bekannt war, konnten bereits Lewy-Körperchen im Gehirn nachgewiesen werden. Man sieht dies heute als präklinische, frühe Phase des Morbus Parkinson an. (33,34)

Braak und Kollegen vermuteten, dass die Progression der ASN-Akkumulation von präklinisch zu symptomatisch und nachfolgend zu fortgeschrittener Erkrankung nicht zufällig erfolgt, sondern sich entlang axonaler Verbindungen systematisch ausbreitet. Sie beschrieben hierbei 6 Stadien der Krankheitsentwicklung mit Beginn im gastralen autonomen Meissner-Plexus und den Enden der Riechnerven, was auch durch die oben genannten frühen klinischen Auffälligkeiten, wie Riechstörungen und Obstipation, bestärkt wird. Die Neurodegeneration breite sich dann in spezifische Regionen der Medulla oblongata, den anterioren Nucleus olfactorius, in rostrale Hirnstammstrukturen (Pars compacta der Substantia nigra), den temporalen Mesokortex, den Neokortex und zuletzt in die primären sensorischen und prämotorischen Areale aus. (22,35)

Faktoren, die Einfluss auf die Krankheitsentstehung und -progression nehmen sind zum Beispiel Infektionen, entzündliche Prozesse, zelluläre Alterung und oxidativer Stress (siehe auch Abb. 3). (36,37)



Faktoren in der Entstehung und Progression von Morbus Parkinson (vgl. Abb.3). (36) Sie nehmen an, dass Triggerfaktoren alleine nicht ausreichen um Morbus Parkinson auszulösen, sondern, dass weitere moderierende Faktoren hinzukommen müssen, bis die zugrundeliegende Pathologie bei Morbus Parkinson sich in motorischen Symptomen zeigt. Trigger können hierbei bereits Jahrzehnte zurück liegen und sind daher oft schwer aufzudecken. (36) Diese Betrachtung der Pathogenese des Morbus Parkinson bietet eine Chance in der Entwicklung neuer Therapien, welche an unterschiedlichen Punkten der Krankheitsentstehung ansetzen könnten. In diesem Modell wird klar, dass es sich bei symptomatischem Morbus Parkinson um das Ergebnis vieler Einflussfaktoren handelt, welche den weiteren Verlauf und die Schwere der Erkrankung mitbestimmen. Eine zentrale Rolle in der aktuellen Literatur, spielt der Zusammenhang von Mikrobiomveränderungen im Darm von Morbus Parkinson Patienten und der Entwicklung eines manifesten Morbus Parkinson. (41) Dies ist darauf zurückzuführen, dass außer im ZNS und den Riechnerven auch im enterischen Nervensystem Ablagerungen von fehlgefaltetem ASN gefunden werden konnten und sowohl Riechstörungen, als auch Verdauungsunregelmäßigkeiten der Entwicklung motorischer Symptome bei Patienten mit Morbus Parkinson meist um Jahre vorausgehen. (36)

### **1.2 Pathophysiologie der Bewegungen bei Morbus Parkinson**

Die Basalganglien bilden anatomisch und funktionell getrennte neuronale Verschaltungen mit thalamischen Kernen und Arealen des frontalen Kortex. (1) Sie sind Teil eines komplexen Systems aus motorischen, limbischen und assoziativen Pfaden („Pathways“), die in die Auswahl, Bahnung und Hemmung von Bewegungen, Emotionen, Verhalten und Gedanken involviert sind. (1) Der Nucleus subthalamicus (STN) hat hier vermutlich eine zentrale regulatorische Rolle. Er bildet ein sogenanntes „no-go“ Signal und galt früher als Verzögerungsstation im indirekten Pfad („indirect pathway“) und als Kontrolle der thalamokortikalen Exzitabilität. (1,42,43) Heute weiß man jedoch, dass er auch afferente Informationen an die Basalganglien liefert.

Im klassischen Modell der Basalganglien-Physiologie ging man davon aus, dass die Entladungsfrequenz der Basalganglien vor allem vom striatalen dopaminergen Tonus abhängt. (44) Eine Hypokinesie ist demnach mit abnormaler neuronaler Aktivität im Globus pallidus internus und der STN vergesellschaftet. (45)

Beim Morbus Parkinson konnte man außerdem ein ungleiches Ausmaß der Neurodegeneration dopaminergere Zellen beobachten. Zum einen in der Substantia nigra Pars compacta,

insbesondere die A9 Region betreffend und zum anderen in geringerem Ausmaß auch in A8 und in den A10 Regionen der ventralen tegmentalen Area (VTA) mit Verbindungen zum Frontalhirn. Die verschiedenen Basalganglien-Thalamo-Kortikalen Schleifen sind daher unterschiedlich stark vom hypodopaminergen striatalen Status betroffen. (46) Dies führt konsekutiv zur unterschiedlichen Ausprägung der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei Morbus Parkinson.

Auch kann so Wirkung und Nebenwirkung einer dopaminergen Therapie erklärt werden, da diese meist auf die motorischen Symptome ausgerichtet ist und daher möglicherweise andere Bereiche überstimuliert werden, welche nicht so stark von der Neurodegeneration betroffen sind. So kann es unter dopaminergem Medikation zum Beispiel zur Verschlechterung kognitiver Funktionen kommen. (42)

Die Motorschleife der Basalganglien umfasst den motorischen und supplementärmotorischen Kortex, den posterolateralen Teil des Putamen, posterolaterale Anteile des Globus pallidus externus und internus, den dorsolateralen STN und den ventrolateralen Anteil des Thalamus. (1) Der STN hat funktionell voneinander getrennte Anteile. (1) Der dorsolaterale Teil beinhaltet motorische Aspekte, die intermediäre Zone vor allem kognitiv-assoziative Funktionen und der ventromediale Teil limbische Funktionen. (1) Über einen schnellen, direkten Pfad („hyperdirect pathway“) erhält der STN direkte Projektionen vom motorischen, präfrontalen Kortex und ventralen Gyrus cinguli. (47,48)

### **1.2.1 Festination und Freezing of Gait**

Festinationen (FSN) und Freezing of Gait (FOG) gehören, wie das kleinschrittige Gangbild mit fehlendem Armpendel, zu den Gangstörungen bei Morbus Parkinson und anderen Parkinson-Syndromen. (49,50) FSN wurden bereits 1817 von James Parkinson als schnelle, kleinschrittige Bewegungen beschrieben. (2) FOG im Sinne einer Starthemmung wurde erstmals 1877 von Jean-Martin Charcot formuliert. (51) Somit taucht FOG bereits in der Literatur auf, noch bevor die Therapie mit Levodopa bekannt war. Dies schließt Levodopa als alleinige Ursache für die Entstehung von FOG weitgehend aus. FSN und FOG sollten zudem nicht getrennt voneinander betrachtet werden, da häufig Festinationen in FOG-Episoden münden. (52)

FOG wurde lange Zeit lediglich als eine nachgeordnete Bewegungsstörung im Rahmen der Parkinsonerkrankung betrachtet und bekam erst durch die Arbeit über motorische Blockaden von Nir Giladi, in der FOG an einem großen Kollektiv von 1000 Patienten der New Yorker

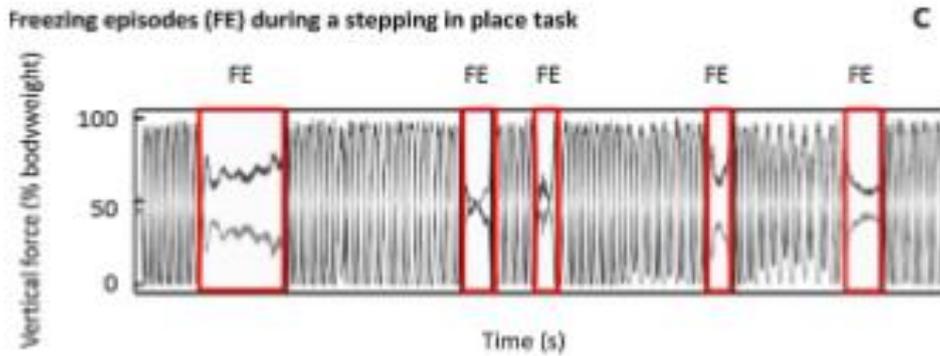
Ambulanz für Bewegungsstörungen untersucht wurde, eine größere Bedeutung in der internationalen Parkinsonforschung. (53)

### **1.2.1.1 Freezing of Gait (FOG)**

#### **Phänomenologie und Definition von FOG**

FOG stellt eine paroxysmale und von außen sichtbare Gangstörung dar und wird als kurze, episodisch auftretende, fehlende oder zumindest merklich reduzierte Vorwärtsbewegung der Füße, trotz der Absicht zu Gehen, beschrieben (siehe auch Abb.4). (54,55) Patienten berichten vom Gefühl des „Kleben bleibens“ mit den Füßen am Boden. (56) Aber auch Trippeln auf der Stelle (trembling in place) und ein kompletter Stopp der Bewegung („Einfrieren“) sind Ausdrucksformen des FOG. (57) Die Dauer solcher Freezing-Episoden beträgt meist nur wenige Sekunden. (58)

Als typische Auslöser für FOG bei Morbus Parkinson und anderen zentralen Gangstörungen, sind in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren fünf Faktoren beschrieben worden. Das Gehen im offenen Raum, die letzten Schritte kurz vor Erreichen eines Ziels (z.B. eines Stuhls), das Durchschreiten von Engstellen und als stärkste Auslöser das Starten und das Drehen auf der Stelle. (59)



**Abbildung 4:** FOG während auf der Stelle treten von Nantel et al. 2011, S.Vercruysse et al., *Freezing beyond gait in Parkinson's disease: A review of current neurobehavioral evidence, Neuroscience and Behavioral Reviews, April 2014*

Die Grafik zeigt die Bodenreaktionskräfte einer Druckmessplatte, angegeben in Prozent des Körpergewichts beim Treten auf der Stelle. Die x-Achse zeigt die Zeit in Sekunden. Eine Freezing Episode war definiert als Periode in der ein Patient nicht in der Lage war, seinen Fuß von der Platte zu lösen, das heißt wenn die vertikalen Kräfte nicht 100% (in der Standphase) und 0% (in der Schwungphase) erreichten. FE = FOG Episoden. (60) Lizenznummer: 4758690291554, Jan 30, 2020

Bei Morbus Parkinson Patienten zeigt sich FOG in sehr unterschiedlicher Phänomenologie. Schaafsma und Kollegen schlugen drei Subtypen des FOG vor: Schlurfen mit kleinen Schritten, Trippeln auf der Stelle und die totale Akinese im Bewegungsablauf. (57) Offen blieb bei diesem phänomenologischen Ansatz die Frage, ob diese verschiedenen Erscheinungsformen das Ergebnis unterschiedlicher Schwere der Gangstörung sind oder jeweils unterschiedliche Pathophysiologien repräsentieren. (8)

Ein Vorschlag zur näheren Charakterisierung von FOG erfolgte 2008 durch Nir Giladi und Alice Nieuwboer. Damals wurde FOG als zeitlich begrenzte Störung des Gehens von mindestens 1 Sekunde Dauer bei gleichzeitigem Vorliegen eines Parkinson-Syndroms oder einer zentralen Gangstörung definiert. (55,59)

Seit 2013 wurde FOG jedoch in der Literatur immer wieder auch als eine lineare, kontinuierliche Gangstörung beschrieben. (61) Dies ist vor allem auf die Arbeiten von Morris und Iansek und ihrer Beschreibung des Sequenzeffektes zurückzuführen. (62) Unter dem Sequenzeffekt versteht man das konsekutive Kleinerwerden der Schrittlänge beim Gehen, bei gleichzeitiger Beschleunigung der Schrittfrequenz. (62)

Es gibt derzeit also drei Interpretationen was unter FOG verstanden wird: den kompletten Stopp des Gehens mit richtigem Festfrieren am Boden (57), eine Starthemmung beim Losgehen (56) oder das zunehmend kleinschrittige Gangbild mit erhöhter Schrittfrequenz, was dem oben erwähnten Sequenzeffekt (62,63) entspricht. Beim Freezing-Phänomen handelt es sich unserer Meinung nach eher um eine dauerhaft zugrundeliegende Gangstörung mit neuropathologischem Korrelat, die mit einer Hyposkalierung der Bewegungen, entsprechend des Sequenzeffektes, einhergeht und letztendlich in einer kompletten Akinesie und dem Stopp der Bewegungen mündet.

### **Auftreten von FOG**

FOG tritt außer bei Morbus Parkinson auch bei anderen Erkrankungen auf. Hierzu gehören vor allem vaskuläre neurodegenerative Erkrankungen (subkortikale vaskuläre Encephalopathie), die Multisystematrophie vom parkinsonoiden Typ (MSA-P) und die progressive supranukleäre Blickparese (PSP). (8) Aber auch bei einem Normaldruckhydrozephalus (NPH) ist FOG möglich. Teilweise ist FOG bei diesen Erkrankungen sogar häufiger zu beobachten als bei Morbus Parkinson. (64)

### **Einflussfaktoren und Behandlung von FOG**

FOG bei Morbus Parkinson ist am häufigsten L-Dopa-responsiv und tritt dann vor allem im Medikamenten-OFF auf. Allerdings kann man auch L-Dopa-resistentes oder sogar ein durch L-Dopa ausgelöstes FOG beobachten, welches dann sowohl im Medikamenten-ON, als auch im -OFF zu sehen ist. (65) In Tierstudien an Makaken (Affen) zeigte sich diese Art des FOG allerdings vor allem an schwer erkrankten Tieren. Die Einteilung erfolgte anhand von Scores zur motorischen Beeinträchtigung und dem Auftreten dyskinetischer Reaktionen auf die Behandlung mit L-Dopa. (66)

Das Auftreten und die Schwere von FOG bei Morbus Parkinson gehen also einher mit einer langen Krankheitsdauer, sowie langjähriger L-Dopa-Therapie. (49,67) Macht und Kollegen unterteilten die Krankheitsdauer ihrer Probanden beispielsweise in kleiner oder größer 8 Jahre. Vor Beginn einer L-Dopa-Therapie sind lediglich 16% von FOG betroffen (68), im weiteren Krankheitsverlauf dann 32% (53) bis 60% (68) oder sogar bis zu 82% (69).

Eine Umfrage zum Auftreten plötzlicher Schlafattacken im Straßenverkehr und der Verkehrssicherheit von Patienten mit Morbus Parkinson, welche in den Jahren 2000 bis 2006

von über 6000 Mitgliedern der Deutschen Parkinson Vereinigung beantwortet wurde, ergab, dass FOG häufiger bei männlichen Patienten auftritt. Außerdem zeigte sich, dass FOG mit Krankheitsdauer und -schwere, sowie mit kognitiven Einschränkungen und Depressionen assoziiert ist. (49) Die Einschätzung der Schwere der Erkrankung wurde von den Patienten selbst anhand eines Fragebogens vorgenommen. Hier versuchte man die 5 Hoehn und Yahr Stadien mit einfachen Worten zu formulieren. Für die Auswertung wurden dann Stadium 1 und 2 als leicht erkrankt sowie Stadium 4 und 5 als schwer erkrankt zusammengefasst. In der Gruppe der Patienten, welche ihre Erkrankung als leicht einschätzten berichteten bis zu 18,5% von FOG-Episoden, in der Gruppe der schwer beeinträchtigten Patienten bis zu 65,8%. (49) Wurde von Patienten jedoch Tremor als Hauptsymptom ihrer Erkrankung angegeben, kam es unabhängig von der Krankheitsdauer seltener zu FOG. In der Gruppe der leicht erkrankten in 5,4%, bei den schwer erkrankten in 26,5%. Tritt bereits initial eine Gangstörung auf, so ist dies häufiger mit dem späteren Auftreten von FOG assoziiert. (49)

### **1.2.1.1 Festination (FSN)**

Als FSN sieht man heute vor allem eine Bewegungsstörung an, bei welcher es zu plötzlich beginnenden, kleiner und schneller werdenden Schritten innerhalb des Gangablaufs bei Patienten mit neurologischen Gangstörungen, insbesondere Morbus Parkinson, kommt. FSN und FOG sind hier eng verknüpft, so tritt FSN in Krankheitsverlauf häufig schon vor FOG auf. (70–72) Möglicherweise kann FSN also als eine klinisch noch weniger beeinträchtigende Variante des FOG mit ähnlicher Pathophysiologie angesehen werden. FSN erscheint hier dem, von Marsden und Brown 1989 erstmals beschriebenen und von Iansek und Kollegen 2006 aufgegriffenen, Prinzip des Sequenzeffektes sehr ähnlich. (62,63)

Nonnekes und Kollegen berichteten 2018 von zwei Phänotypen von FSN. Die Beschreibung des ersten Phänotyps deckt sich mit dem oben beschriebenen Sequenzeffekt. Dem anderen Phänotyp liegt jedoch eine andere Pathophysiologie zugrunde. So resultiert dieser nach Nonnekes et. al aus einem Problem der posturalen Stabilität/Haltungskontrolle kombiniert mit einem Gleichgewichtsdefizit und beginnt mit der Vornübergebeugten Haltung des Rumpfes, wodurch kleine, das Körpergleichgewicht korrigierende Schritte nötig werden. (52)

### **1.2.2 Neurophysiologie - Hypothesen zur Entstehung von Freezing**

Es wurden bereits verschiedene Hypothesen für die Entstehung von FOG aufgestellt und untersucht. Bislang konnte jedoch keine eindeutige Ursache gefunden werden, sodass von einem vielgestaltigen Prozess ausgegangen werden muss.

So postulierten Iansek und Kollegen in ihren Arbeiten den Sequenzeffekt als zu Grunde liegende Ursache für FSN bei Patienten mit Morbus Parkinson. (62)

2013 fassten Giladi und Nieuwboer in ihrem Review vier verschiedene theoretische Modelle zur Entstehung von FOG zusammen: (61)

- ♦ Schwellenwertmodell
- ♦ Kognitionsmodell
- ♦ Konkurrenzmodell
- ♦ Entkopplungsmodell

#### **Schwellenwertmodell**

Beim Schwellenwertmodell („threshold model“) geht man davon aus, dass mehrere motorische Defizite gleichzeitig vorliegen und im Gehirn bis zu einer bestimmten Schwelle akkumulieren, ab welcher dann FOG auftritt. Man könnte so zum Beispiel FOG beim Drehen erklären, da im Gegensatz zum Geradeausgehen für Drehungen die Ausführung asymmetrischer Schritte und asymmetrischer Bewegungsmuster beider Beine notwendig sind. Dies entspricht einer erhöhten motorischen Anforderung im Gehirn und führt damit zum Überschreiten der Schwelle. (73)

#### **Kognitionsmodell**

Es wurde gezeigt, dass eine verringerte kognitive Leistungsfähigkeit, wie sie zum Beispiel für eine beginnende Demenz charakteristisch ist, zu einer Verschlechterung des Gangbildes und so auch zu einer Verstärkung des FOG führt. (74) Frontostriatale Schleifen, die den frontalen Kortex mit den Basalganglien und dem Thalamus verbinden, werden hier als zentrale Vermittlungsstelle von willkürlicher Aktionsauswahl und Anwerthemmung angesehen. (75,76) Auch Exekutivfunktionen, wie die Fokussierung auf eine bestimmte Aufgabe, das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeitssteuerung und das planerische und problemorientierte Denken, zeigen sich

in bildgebenden Studien durch strukturelle Beschädigungen und reduzierte funktionelle Verbindungen im frontalen und parietalen Kortex beeinträchtigt. (77)

### **Überlagerungsmodell**

Das Überlagerungsmodell („interference model“) vermutet eine Konkurrenzsituation von kognitiven, limbischen und motorischen Anforderungen im Gehirn als Ursache für Freezing. Bei Erkrankungen des zentralen Bewegungssystems werden Bewegungsstörungen, also auch FOG, durch zusätzliche kognitive Aufgaben verstärkt. Hierauf deutet auch die Auslösung von Freezing-Episoden in „Dual task“-Situationen hin. Unter dem Begriff „Dual task“ versteht man eine motorische oder kognitive Aufgabe, welche vom Patienten zusätzlich zu einer Bewegung, zum Beispiel zu normalem Gehen, ausgeübt wird.

Eine verringerte neurale Reserve in den modalen Basalganglienschleifen – okulomotorische, sensomotorische, assoziative und limbische Schleife – führt zu Störungen der konkurrierenden Programme. Der nachfolgend abnormale efferente Informationsfluss aus dem inneren Pallidum bewirkt so eine temporäre Hemmung des Nucleus pedunculopontinus (PPN) und führt damit zu FOG. (78)

Es konnte in einer bildgebenden Studie gezeigt werden, dass zusätzlich auch Netzwerke hinter den basalen Schleifen involviert sind. (79) Bei starker kognitiver Beanspruchung kommt es bei Morbus Parkinson Patienten mit Freezing zu einer messbar reduzierteren Aktivität in mesolimbischen frontalen Arealen und der linken Substantia nigra im Vergleich zu Nicht-Freezern. Außerdem korrelieren gemessene strukturelle und funktionelle Veränderungen in der mesencephalen lokomotorischen Region mit der Schwere des FOG. (79,80)

### **Entkopplungsmodell**

Ein anderer Ansatz ist das Entkopplungsmodell („decoupling model“). (81,82)

Hier vermutet man eine Entkopplung zwischen den vorgeplanten motorischen Programmen und der Auslösung einer eigenen Bewegung oder eines Schrittes beim Losgehen. Dies könnte vor allem für das Freezing bei der Ganginitiierung von Bedeutung sein. (61,81,82)

### **1.2.3 Neuroanatomische Topographie des Freezing**

Anatomisch betrachtet gibt es verschiedene Gebiete im Gehirn, welche an der Entstehung von FSN und FOG beteiligt sein könnten. Hierzu zählen vor allem der supplementärmotorische Kortex (SMA), die Kerngebiete der Basalganglien, das mesencephale lokomotorische Zentrum mit dem Nucleus pedunculopontinus (PPN) und deren Zwischenverbindungen.

#### **Basalganglienkernegebiete**

Eine nigrostriatale Denervation, hervorgerufen durch eine ASN-Pathologie, erklärt die Mehrheit der frühen Morbus Parkinson Symptome. (83) Die verschiedenartige Beteiligung anderer Projektionssysteme und anderer Pathologien verschlimmern die Effekte der nigrostriatalen Denervation im Krankheitsverlauf und haben somit Einfluss auf die verschiedenen klinischen Eigenschaften der fortschreitenden Parkinsonerkrankung. (84) Vor allem Morbus Parkinson Patienten mit FOG weisen eine niedrigere dopaminerge Aktivität im Striatum auf. (84) Es konnte zudem gezeigt werden, dass auch das Putamen bei Patienten mit FOG weniger markiertes DOPA aufnimmt als bei Patienten ohne FOG. (85) Dass FOG allerdings auch bei atypischen Parkinson-Syndromen auftritt (PSP, progressive primary freezing of gait (PPFG), MSA und Normaldruck-Hydrocephalus, NPH) und FOG auch nicht immer auf die dopaminerge Medikation anspricht, legt nahe, dass an der Entstehung von FOG auch Strukturen außerhalb des dopaminergen Systems beteiligt sein müssen. (57)

Lewis und Kollegen sahen 2009 die Ursache für die Entstehung von FOG-Episoden darin, dass die verschiedenen, in den Basalganglien zusammenlaufenden Informationen (kognitiv, motorisch, limbisch) miteinander konkurrieren, bzw. sich gegenseitig verstärken oder abschwächen (Konkurrenzmodell). Kommt es nun, wie beim Morbus Parkinson, zu einem Dopaminmangel und gleichzeitig zu einer erhöhten Anforderung an diese Integrationsfähigkeit, wie es zum Beispiel in „Dual task“-Situationen nötig ist, bricht das System zusammen und es kommt zur Unterbrechung der willkürlichen motorischen Aktivität, also zum FOG. (78)

#### **Extra-nigrale Pathologien**

Neben der einheitlich vorhandenen Schädigung des dopaminergen Systems bei klinisch manifestem Morbus Parkinson, fand man zuletzt auch eine verminderte neokortikale cholinerge Aktivität in der PET bei etwa einem Drittel der Morbus Parkinson Patienten ohne Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. (86) Auch im Vergleich zwischen Morbus Parkinson mit FOG und

Morbus Parkinson ohne FOG, zeigte sich hier eine verminderte neokortikale Acetylcholinesterase-Aktivität bei 23,9% (FOG+) versus 9,3% (FOG-). (84)

Außerdem weisen Morbus Parkinson Patienten in variabler Ausprägung auch  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen im Gehirn auf (87), welche mit der Schwere einer posturalen Instabilität und Problemen beim Gehen assoziiert sind. (88)

Freezer schneiden im Vergleich zu Nicht-Freezern in Tests für die Frontallappen-Funktion schlechter ab, was dafür sprechen könnte, dass die mit FOG assoziierten Läsionen auch im Frontallappen zu finden sind. (89)

So zeigten Bohnen und Kollegen, dass die Degeneration der Verbindungen zwischen PPN und Thalamus, sowie der cholinergen Vorderhirnprojektionen ein wichtiger Faktor in Bezug auf Stürze oder die Verlangsamung des Ganges bei PD ist. (90,91)

### **SMA**

Die supplementärmotorische Area (SMA), im mittleren Teil des Brodmann-Areals 6 im Lobus frontalis (Frontallappen), ist dem prämotorischen Kortex vorgeschaltet und koordiniert so die Bewegungen beider Körperhälften. Sie gilt als Ursprungsort des Bereitschaftspotentials. Andere Autoren lokalisierten das frühe Bereitschaftspotential bei repetitiven Fingerbewegungen allerdings im primär-motorischen Kortex. Sie berichten, dass die SMA hier keinen großen Beitrag zum Bereitschaftspotential leistete. (92) Der genaue Ursprungsort des Bereitschaftspotentials bleibt also weiterhin unklar.

Die SMA erhält afferente Informationen vom präfrontalen und somatosensorischen Kortex, vom Brodmann-Areal 5 (Lobus parietalis), vom Thalamus und darüber hinaus auch Informationen aus dem Kleinhirn und den Basalganglien. Seine Efferenzen leiten Informationen zum prämotorischen und motorischen Kortex und ins Rückenmark. Läsionen im Bereich der SMA führen im Allgemeinen zu Akinese und Mutismus, was einen Zusammenhang mit der Gangstörung des FOG wahrscheinlich macht. Vor allem die bilaterale Koordination, ohne welche normales Gehen nicht möglich ist, und auch das Nachahmen von Bewegungen sind gestört. (93)

Auch Hashimoto beschrieb 2006 in seinem Review über die Spekulationen zur Pathophysiologie und der anatomischen Ursprungsorte von FOG, dass die SMA ein zentrales Lokomotionszentrum bei FOG darstellt. Dies galt hier vor allem für FOG-Formen, welche nicht auf eine Behandlung mit L-Dopa ansprechen. (94) Die vom Pallidum ausgehenden Impulse sind bei Erkrankungen mit FOG verändert und stören thalamo-kortikale Projektionen zur SMA. Verursacht wird dies

entweder durch irreversible Schädigungen der Basalganglien oder der SMA selbst, sowie durch Dysfunktionen nicht-dopaminergere Systeme.

### **PPN**

Der Nucleus pedunculopontinus (PPN) ist das mesencephale lokomotorische Zentrum und Teil der Formatio reticularis. Er liegt im Hirnstamm im oberen Teil der Pons und ist eine mögliche Zielstruktur bei der tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation; DBS) in der Behandlung von FOG. (95,96) Bei PD ist ein Verlust cholinergere Neurone im PPN zu beobachten. (84,97) Da sich in Tierversuchen gezeigt hat, dass über Stimulation des PPN lokomotorische Aktivität ausgelöst und über das Setzen von Läsionen im PPN gehemmt werden kann, geht man davon aus, dass der PPN an der Initiierung und Modulation des Gehens und anderer komplexer Bewegungsmuster beteiligt ist. (98) Er spielt also wohl auch eine zentrale Rolle bei der Entstehung von FOG. (99)

Da Freezing zudem nicht nur an den unteren, sondern auch an den oberen Extremitäten, im Gesicht und beim Sprechen vorkommen kann (59) müssen zumindest multiple motorische Repräsentationen an der Entstehung von FSN und Freezing beteiligt sein. Möglicherweise sind auch ganze Netzwerkstrukturen für die Entstehung von Freezing relevant und das Phänomen lässt sich nicht an nur einer einzigen anatomischen Stelle festmachen.

### **1.3 Diagnostik von FSN und FOG in der Diagnostik des Morbus Parkinson**

Es existieren verschiedene spezifische Testverfahren und Fragebögen, um FOG zu erfassen. Ein allgemein akzeptierter Goldstandard fehlt. Eine einheitliche, einfache Definition für FOG zu formulieren ist aufgrund der phänomenologischen Vielfältigkeit des Freezings kaum möglich, obwohl bereits zahlreiche Versuche unternommen wurden, das Phänomen einzugrenzen. Daher ist die Diagnose FOG noch immer eine Blickdiagnose und somit sehr von der jeweiligen Erfahrung des Untersuchers abhängig und die Einschätzung wenig reliabel.

### 1.3.1 Fragebögen und klinische Tests

Eine ausführliche Anamnese, mit Erfassung zurückliegender Stürze, sowie der aktuellen Medikation, um L-Dopa-responsives und L-Dopa-resistentes FOG voneinander abgrenzen zu können, ist unerlässlich. Zusätzlich zu Eigen- und Fremdanamnese ist es hilfreich verschiedene subjektive und objektive Testverfahren zu kombinieren, um FOG nachzuweisen. Außerdem sollte während der Anamnese bereits genau demonstriert werden, was mit FSN und FOG gemeint ist und gegebenenfalls hierzu ein Beispielvideo mit verschiedenen Varianten von FOG vorgeführt werden, wie es auch im New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q) empfohlen wird. (100,101) Nieuwboer et al. haben die Reliabilität des NFOG-Q untersucht, indem sie sowohl die Parkinson-Patienten selbst, als auch deren Betreuer um die Beantwortung des Fragebogens baten. Der Vergleich der beiden Werte zeigte, dass der NFOG-Q reliabel ist, um die Schwere von FOG bei Morbus Parkinson Patienten zu ermitteln und zu bewerten. (100) Der Einsatz von Videobeispielen beeinflusste lediglich die Einschätzung der Schwere des FOG, nicht jedoch die des Auftretens. (100)

Für die Einschätzung von Freezinghäufigkeit und -schwere und der dadurch entstehenden Beeinträchtigung durch den Patienten und Untersucher gibt es verschiedene Testverfahren, wie zum Beispiel den international etablierten und von Giladi und Kollegen 2000 überarbeiteten Freezing of Gait-Questionnaire (FOG-Q) (102,103) oder den oben genannten NFOG-Q. (100) Beide ermöglichen einen Überblick über FOG ergänzend zu weiteren klinischen Messungen. Mit dem FOG-Q und dem NFOG-Q können Schwere, Häufigkeit und Dauer der FOG-Episoden sowie die subjektiv empfundene Alltagsbeeinträchtigung für den Patienten erfasst werden. Dennoch beziehen sich die Fragen lediglich auf die beiden häufigsten FOG-Auslösefaktoren, Ganginitiation und Drehen und trennen nicht zwischen Medikamenten-ON und -OFF.

Auch die Movement Disorder Society gesponserte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil II beinhaltet Fragen zum Vorhandensein und der Schwere von FOG, sowohl im Medikamenten-ON, als auch im -OFF sowie zur Einschätzung des Sturzrisikos. (101) Im Teil III der MDS-UPDRS (siehe Methodik) kann die Schwere des FOG basierend auf den häufigsten Auslösesituationen auf einer Skala von 0 bis 4 vom Untersucher erfasst werden. (104) FOG während des Geradeausgehens gilt hier als schwerer als FOG beim Drehen, Losgehen oder Passieren einer Engstelle. Die Zeitdauer der einzelnen Episoden wird hier jedoch nicht erfasst. (101)

Der Gait and Falls Questionnaire (GF-Q) beinhaltet lediglich allgemeine Fragen zum Gehen und zu Stürzen und ist daher für die FOG-Erfassung nicht spezifisch genug, deckt aber einen größeren Umfang an FOG auslösenden Situationen ab. (101,102)

Seit 2010 steht mit dem FOG-Score (FOG-S) außerdem ein weiterer klinischer Test zur Ermittlung von Freezing-Episoden und der Einschätzung des damit einhergehenden Sturzrisikos zur Verfügung. (105) Zusätzliche hier durchgeführte „Dual task“-Tests (motorische Bewegungen mit zusätzlicher kognitiver Aufgabe) können auch sehr milde Formen von FSN oder FOG aufdecken. Die FOG-Schwere wird im FOG-S anhand der verschiedenen Ausdrucksformen, wie Schlurfen, Trippeln oder komplettes akinetisches FOG, bestimmt. (101,105)

Prinzipiell besteht zudem die Möglichkeit, den Patienten oder seinen Angehörigen ein strukturiertes FOG-Tagebuch führen zu lassen, welches die Häufigkeit von FOG-Episoden, die Tageszeit des Auftretens, Auslösefaktoren oder eventuell daraus resultierende Stürze dokumentiert. Ferraye et al. postulieren, dass Informationen hieraus für ein verbessertes Therapiemanagement herangezogen werden könnten. (106)

### **1.3.2 Apparative Testmethoden und Akzelerometrie**

Zusätzlich zu den oben genannten Fragebögen und klinischen Testverfahren bekam die apparative Messung von Gangabläufen und Gangmustern, sowohl experimentell, als auch unter realen Bedingungen zu Hause, im Alltag der Patienten, im Laufe der letzten Jahre zunehmend mehr Bedeutung. (107–109) Es wurden viele technologiebasierte Instrumente zur Beobachtung von spezifischen Merkmalen von Morbus Parkinson über einen längeren Zeitraum entwickelt, da in den letzten Jahren die notwendigen Sensoren (Akzelerometer und Gyroskope, sog. Inertialsensoren) in Mikrochip-Bauart kostengünstig hergestellt wurden. Diese können klinisch relevante und vergleichbare Patienteninformationen erzeugen und können so zur Krankheitsprogressions- und Therapiekontrolle eingesetzt werden. (110) Allerdings müssen auch technologiebasierte Tests in der Bewertung neurologischer Erkrankungen, wie Morbus Parkinson, spezifische Voraussetzungen erfüllen. So ist es beispielsweise notwendig, dass das Testverfahren valide und exakte Parameter eines klinisch relevanten Merkmals der Erkrankung liefert, dass dieser Parameter einen ökologisch relevanten Effekt auf eine spezifische klinische Anwendung oder Behandlung hat, dass ein Zielbereich für den Parameter definiert werden kann und, dass die praktische Anwendung so einfach ist, dass der Test jederzeit und überall wiederholt werden kann. (110) Derzeit gibt es allerdings noch kein Verfahren, das all diese

Voraussetzungen erfüllt. Dennoch erlauben die am Körper getragenen Sensoren eine kostengünstige und kontinuierliche Erfassung von zum Beispiel Gangparametern von Patienten mit Morbus Parkinson im Alltag. (111)

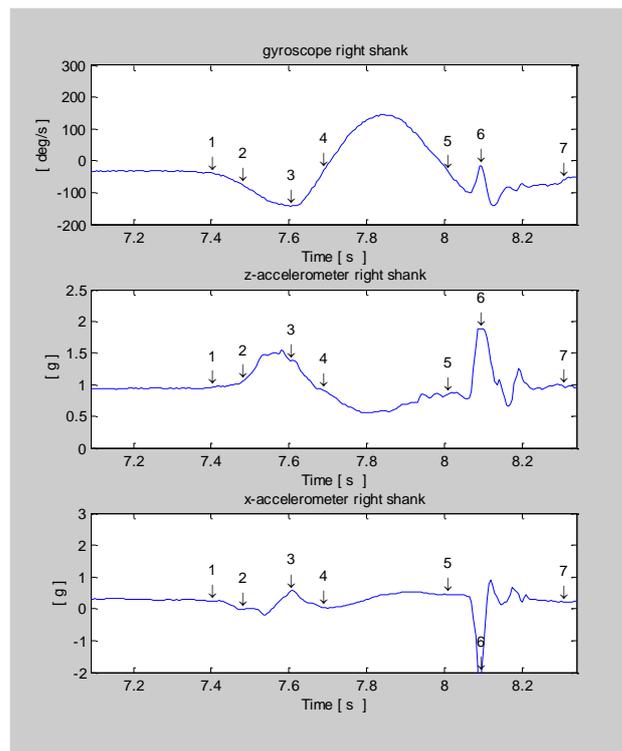
Auch werden Videoaufzeichnungen zur späteren offline und verblindeten Auswertung durch Experten als Standard für die Beurteilung verschiedener Gangparameter, wie zum Beispiel auch der FOG-Schwere, herangezogen.

Mittlerweile gibt es, durch das Tragen von Beschleunigungsdetektoren (Akzelerometern) oder Drucksensoren am Körper, in Armbändern oder in Smart Clothes (112), die Möglichkeit der objektiven Messung von FOG. (107,113) Speziell hierfür entwickelte Algorithmen dienen dazu, FOG von normalem Gehen zu unterscheiden. (109) Objektive Daten von Inertialsensoren haben ihre Stärke in der guten Vergleichbarkeit und ihrer Unabhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers. (107,108,110)

### **Akzelerometrie**

Die Akzelerometrie (von lat. accelerare = beschleunigen) bezeichnet das objektive Messen der Beschleunigungen von dreidimensionalen Bewegungen im Raum durch eine inertielle Messeinheit (IMU inertial measurement unit). (114) Mit deren piezoelektrischen Potentialen lassen sich die Beschleunigungen von Bewegungen, die Erdbeschleunigung und somit durch Verrechnung mehrerer Achsen die Lage eines Körpers im Raum erkennen. (115) Gyroskope ermöglichen es, zusätzlich Winkelgeschwindigkeiten von Körperbewegungen zu erfassen. Man ist somit in der Lage, Änderungen der Körperposition oder auch bestimmte Bewegungsmuster, wie Aufstehen, Hinlegen, Gehen oder Drehen zu erfassen. (116) Die Akzelerometrie wird bereits in vielen Bereichen erfolgreich eingesetzt. So zum Beispiel auch im Sport, um spezielle Bewegungen während des Trainings aufzuzeichnen und später auszuwerten. So kann die Leistung verbessert und Überlastungen und Verletzungen vermieden werden. (116) Diese Sensoren sind heutzutage so klein, dass man sie zum Beispiel am Rumpf, Gürtel oder Schuh auch von Patienten anbringen kann und so deren Bewegungen nicht mehr nur im experimentellen Ansatz, sondern auch zu Hause und unter Alltagsbedingungen gemessen und später ausgewertet werden können. (109) Ein Beispiel hierfür ist die MiMed-Hose der TUM (Technische Universität München). (117) Sie ist eine waschbare Jogginghose mit mehreren integrierten Akzelerometern, welche FOG-Ereignisse aufzeichnen und auf einer SD-Karte speichern können. Diese Daten können dann zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet werden. (118)

Für Bewegungsstörungen, wie Dyskinesien, Tremor oder auch FOG ist die Akzelerometrie ein geeignetes und zuverlässiges Verfahren zur Detektion und zum Vergleich von gleichartigen motorischen Problemen bei unterschiedlichen Patienten. (114) Da aber inertielle Sensoren keinen Bezug zu einer bestimmten Referenz haben, müssen Ereignisse des Gangablaufs, wie zum Beispiel der erste und letzte Bodenkontakt des Fußes bei einem Schritt, zunächst definiert werden. Eine präzise Definition der verschiedenen Ereignisse während des Gangablaufs ist ausschlaggebend für die Berechnung zeitlicher Gangparameter, wie Stand- und Schwungphase. So definierten Bötzel und Kollegen zum Beispiel als ersten Kontakt (Fersenkontakt) den Moment des tiefsten Punkts der Gyroskop-Kurve. Ebenso wurde ein Zeitpunkt für das Ablösen der Zehen vom Boden als letzten Bodenkontakt definiert. Zusätzlich zu Gyroskop und Beschleunigungssensoren benutzten sie als Referenz drucksensible Sohlen. So konnte ein Vergleich der verschiedenen Messmethoden erfolgen und ein genauer Zeitpunkt für den ersten und letzten Bodenkontakt ermittelt werden. (115)



**Abbildung 5:** Akzelerometer- und Gyroskopkurven der verschiedenen Phasen des 1.Schritts (rechtes Bein)

Die Grafik zeigt die Phasen des ersten Schritts nach dem Stehen. Die Person macht hier nur einen Schritt. An jedem Unter- und Oberschenkel ist ein Gyroskop befestigt, welches die Rotationsgeschwindigkeit misst. Bewegt sich der Fuß nach vorne, ist die

*Rotationsgeschwindigkeit positiv, das heißt die Kurve geht nach oben. Die maximale Rotationsgeschwindigkeit ist in der Mitte der Schwungphase erreicht.*

*Das z-Akzelerometer (mittlere Kurve) misst die Beschleunigung des Beins nach oben. Wenn der Unterschenkel angehoben wird, geht die Kurve nach oben.*

*Das x-Akzelerometer (untere Kurve) misst die Beschleunigung nach vorne. Wenn der Unterschenkel nach vorn bewegt wird, geht die Kurve nach oben.*

*Die Akzelerometer zeigen keine Position im Raum oder Geschwindigkeit an. Durch die Verrechnung dieser Daten mittels Kalman-Filter kann die Lage des Körpersegmentes im Raum mit hoher zeitlicher (alle 5 ms) und räumlicher (ca. +/- 2 Grad) Präzision bestimmt werden.*

- 1 = die Person beginnt den Fuß vom Boden abzuheben, indem sie das Knie nach vorne bewegt und die Ferse anhebt. Das verursacht eine Rotation des Unterschenkels (negative Richtung).*
- 2 = der Unterschenkel bewegt sich nach oben, der z-Akzelerometer zeigt einen Anstieg in der Hauptwahrnehmungsrichtung (Spur geht nach oben).*
- 3 = maximale Geschwindigkeit der z-Bewegung (z-Akzelerometer ist wieder an der Baseline).*
- 4 = Rotation wechselt die Richtung (Spur kreuzt Nulllinie). Ab jetzt ist der Fuß sicher in der Luft und das Bein bewegt sich vorwärts.*
- 5 = Rotation wechselt wieder die Richtung, aber gleichzeitig maximale Auslenkung des x-Akzelerometers, zum Beispiel da sich der Unterschenkel immer noch nach vorne bewegt, während sich die Rotation wieder ändert.*
- 6 = x- und z-Akzelerometerkurven haben ein Maximum erreicht, was bedeutet, dass die Ferse den Boden berührt. Die kleinen Ausschläge des Akzelerometers und Gyroskops sind wahrscheinlich durch die Bewegung des Vorfußes verursacht.*
- 7 = alle Spuren sind stabil, der Fuß steht wieder auf dem Boden.*

Um verschiedene Charakteristika des Gehens, gemessen mit Inertialsensoren, zu quantifizieren, wurden bereits mehrere verschiedene Algorithmen entwickelt. (119) Mittels komplexeren Algorithmen wird versucht auch räumliche Parameter des Gangs (wie zum Beispiel die Schrittlänge) zu ermitteln. (115) Zwei wichtige Algorithmen sind hier das umgekehrte Pendel für die Schrittlänge von Zijstra und Hof von 2003 (120) und die kontinuierliche Wavelet-Transformation (CWT, continuous wavelet transform) für die Ermittlung von initialem und finalem Kontakt des Fußes als Ereignisse im Gangzyklus (121). Del Din und Kollegen untersuchten 2016 den Einfluss von Sensorlokalisierung, Alter und Gehgeschwindigkeit auf verschiedene Gangparameter, wie Schrittlänge und Schrittdauer. (119) Sie fanden heraus, dass räumlich-zeitliche Gangmuster sehr robuste Parameter sind und von oben genannten Faktoren (u.a. Alter) kaum beeinflusst werden. Anders jedoch verhält es sich bei Gangcharakteristika, wie Variabilität und Asymmetrie. Diese werden sehr deutlich durch eine Veränderung der Lokalisation des Akzelerometers, der Geschwindigkeit des Gehens und des Alters negativ beeinflusst. (119)

Rodriguez-Molinero und Kollegen zeigten außerdem, dass ON-OFF-Fluktuationen bei Morbus Parkinson durch das Tragen eines einzelnen Bewegungssensors sehr gut im Alltag vorhergesagt werden können. (109) Sie entwickelten zunächst einen Algorithmus zur Detektion von ON- und OFF-Phasen bei Morbus Parkinson Patienten anhand von Akzelerometerdaten von 20 Patienten,

von denen 10 gebeten wurden, mit einem Gerät mit Inertialsensoren, welches an der linken Hüfte befestigt war, dreimal 5 m geradeaus zu gehen. Weitere 10 Probanden durchliefen einen Parcours bestehend aus verschiedenen motorischen Aufgaben, wie zum Beispiel Aufstehen und wieder Hinsetzen, Gehen mit einem Wasserglas in der Hand, Drehen und Treppensteigen. Außerdem wurden sie gebeten, einen 15-minütigen Spaziergang draußen zu machen. Alle Patienten, welche motorische Fluktuationen aufwiesen, durchliefen die Aufgaben zweimal, einmal im ON- und einmal im OFF-Zustand. Um den OFF-Zustand herzustellen, wurde hier die dopaminerge Medikation der Patienten reduziert. Die Einschätzung darüber, ob sich die Patienten im ON- oder OFF-Zustand befanden wurde anhand von Videoaufzeichnungen durch erfahrene Untersucher klinisch getroffen. Außerdem wurden die Patienten nach ihrer persönlichen Einschätzung gefragt, ob sie sich im ON oder OFF befinden. Es kam zu keinerlei Diskrepanz zwischen Experteneinschätzung und Selbstbewertung. Der Zustand zwischen klarem ON und OFF wurde auch gewertet und als "intermediate" bezeichnet. In einem zweiten Teil validierten sie ihre Ergebnisse mit einer neuen Population aus 15 Morbus Parkinson Patienten. Diese sollten den Inertialsensor für 3-5 Stunden in ihrem häuslichen Umfeld während Alltagstätigkeiten tragen. Eine Modifikation der Medikation fand in dieser Gruppe nicht statt. (109) Es zeigte sich eine hohe Validität für die ON-/OFF-Detektion mit einer Sensitivität von 0,91 und einer Spezifität von 0,90. ON- und OFF-Phasen wurden durch den Patienten selbst und einen anwesenden Beobachter ermittelt und dokumentiert und später mit den Daten des Akzelerometers verglichen und ausgewertet. (109)

## **1.4 Drehen bei M. Parkinson**

Probleme beim Drehen auf der Stelle im aufrechten Stand sind ein Kennzeichen des Gangbildes von Patienten mit Morbus Parkinson und ein frühes Zeichen der Krankheitsprogression. Drehungen sind essenzieller Bestandteil des täglichen Lebens, so drehen Morbus Parkinson Patienten bis zu 700mal pro Tag. (122) Zum Drehen benötigt man eine Gewichtsverlagerung von einer Seite auf die andere und Probleme hierbei können zu Stürzen führen. (123)

### **1.4.1 Physiologische und pathologische Drehmuster**

Drehen ist im Vergleich zu seiner Bedeutung immer noch eher unterbeforscht. Bisherige Studien zeigten vor allem, dass sich die Drehmuster von Patienten mit neurologischen Gangstörungen, insbesondere mit Morbus Parkinson, in Geschwindigkeit, Bewegungsumfang und Bewegungsablauf von denen gesunder Personen unterscheiden.

Der physiologische Ablauf einer Drehung um die eigene Achse ist vor allem durch ein sequenzielles, kranio-kaudales Bewegungsmuster gekennzeichnet. So starten gesunde Personen beim Drehen mit der Rotation des Kopfes in die gewünschte Richtung. Es folgen die Drehungen von Rumpf und Becken. (124–128) Im Gegensatz hierzu drehen Patienten mit Morbus Parkinson „en bloc“, das heißt die Rotation der einzelnen Segmente – Schultern, Rumpf und Becken – findet gleichzeitig statt. (126,129–131) Die zeitliche Organisation der segmentalen Neuorientierung während einer Drehung ist gestört und außerdem die Rotation der einzelnen Segmente verlangsamt. Zwar können durch eine dopaminerge Medikation die Bewegungsamplitude und die Geschwindigkeit der Drehungen bei Morbus Parkinson Patienten verbessert werden, das Timing des Drehmusters wird hierdurch jedoch nicht beeinflusst. (126,132,133) Morbus Parkinson Patienten drehen also sowohl im Medikamenten-OFF, als auch im -ON „en bloc“.

Akram und Kollegen verglichen 2013 das Drehverhalten von Morbus Parkinson Patienten und von gesunden Kontrollpersonen bei Drehungen auf der Stelle und Drehungen während des Gehens. (132,133) Sie zeigten, im Gegensatz zu Anderen (124–128), dass sowohl Morbus Parkinson Patienten als auch gesunde Kontrollpersonen beim Drehen auf der Stelle „en bloc“ drehen, sich jedoch beim Umdrehen im Gangablauf bei beiden Gruppen ein cranio-caudales Drehmuster von Kopf, Schultern und Becken zeigt. Dies steht im Kontrast zu anderen Untersuchungen (126,129–131), welche das Drehen „en bloc“ nur bei Morbus Parkinson Patienten beobachteten.

### **1.4.2 Drehen als Auslöser von FOG**

Schaafsma und Kollegen waren die Ersten, die Drehen als Hauptauslösefaktor für FOG beschrieben (57), was nachfolgend mehrfach durch Andere bestätigt werden konnte. (58,105) Umgekehrt drehen auch die Parkinsonpatienten, welche FOG erfahren, schlechter, als Morbus Parkinson Patienten ohne FOG. Sie machen zum Beispiel ausladendere Drehungen mit kleineren Schritten, benötigen zum Drehen mehr Schritte (129) und für eine Drehung mehr Zeit (134) als gesunde Kontrollpersonen. (126)

Es gibt daher eine Reihe standardisierter klinischer Tests, welche Drehungen als Provokationsmanöver für die Einschätzung der Schwere der Gangstörung bei Morbus Parkinson verwenden. Die MDS-UPDRS zum Beispiel fordert vom Patienten eine Drehung auf der Stelle. (104) Aber auch im FOG-Score sind Drehungen in beide Richtungen in einer vorgegebenen Bodenmarkierung Bestandteil des Testablaufs. (105) Das Drehen ist bei Patienten mit Morbus Parkinson oftmals sogar bereits eingeschränkt, noch bevor weitere Gangstörungen manifest werden. (129)

Viele Modelle zur Einschätzung des Sturzrisikos nutzen außerdem Informationen über das Vorhandensein von FSN oder FOG, welches am Besten zu ermitteln ist, indem man den Patienten drehen lässt. (57,105,135–137) Zusätzlich weiß man, dass außer Drehungen, auch räumliche Begrenzung FSN und FOG hervorrufen kann, typischerweise vor allem dann, wenn sich Parkinsonpatienten einer Engstelle annähern. (138,139)

Chee und Kollegen zeigten 2009 auf einem Laufband, dass eine systematische Verringerung der Schrittlänge während des Gehens Gangstörungen, insbesondere FSN und FOG, bei Patienten mit Morbus Parkinson hervorrufen kann. (50) Sie fanden heraus, dass die Schrittlängenbegrenzung zu einer stufenweisen Verringerung der Bewegungsamplitude und letztendlich zu FOG führte. Dies bestätigt erneut den von Iansek und Kollegen bereits früher beschriebenen Sequenzeffekt. (62) Nonnekes et al. konnten zeigen, dass bereits das Gehen mit kurzen Schritten ausreicht, um FOG auszulösen. (136)

Ähnlich wie der Sequenzeffekt, scheint auch das Drehen in quadratischen Bodenmarkierungen verschiedener Größe FOG zu fördern. (140) Die Verkleinerung der vorgegebenen Drehfläche würde den Patienten dazu zwingen, kleinere Schritte zu machen und somit FOG auslösen, was die Schwierigkeiten im Gangablauf bei Drehungen erklären könnte.

Auch die dopaminerge Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson hat einen Einfluss auf das Drehverhalten und das Auftreten von FOG-Episoden. Durch die Behandlung mit Levodopa

wird zwar nicht das Timing oder Bewegungsmuster der Drehungen verändert, sehr wohl aber werden FSN und FOG verringert (57), sodass gezeigt werden konnte, dass während 360°-Drehungen im Medikamenten-ON im Vergleich zum -OFF weniger Freezing-Episoden auftreten.  
(141)

## 2 Zielsetzung

Motorische Blockaden während des Gehens (FOG) reduzieren die Mobilität und Selbstständigkeit im täglichen Leben und sind eine Hauptursache für Stürze bei Patienten mit Morbus Parkinson. Die relevanteste Situation, in der es zu FOG kommt, sind Drehungen. Drehungen erfordern ein asymmetrisches Bewegungsmuster und eine wiederholte Gewichtsverlagerung von einer auf die andere Seite. Auch durch räumliche Enge wird FOG provoziert. Die räumliche Begrenzung erfordert kleinere Schrittlängen. Eine systematische Verringerung der Schrittlänge oder das Gehen mit kleinen Schritten kann somit FSN oder FOG auslösen.

In der vorliegenden Arbeit schufen wir ein dezidiertes Setting, um das Schrittverhalten während Drehungen von Menschen mit Morbus Parkinson zu untersuchen. Dazu kombinierten wir zwei relevante Faktoren für die Auslösung von FOG: Zum einen das Drehen um die eigene Achse und zum anderen eine räumliche Begrenzung dieser Bewegung in Form einer quadratischen Bodenmarkierung mit 30, 40 und 50 cm Seitenlänge, in der die Drehung durchgeführt werden sollte. Wenn Hyposkaling für Drehungen, beziehungsweise für FOG eine Rolle spielt, müsste sich dadurch ein Effekt zeigen.

Für die objektive Erfassung von Schrittzahl und Dauer setzten wir Inertialsensoren ein. Diese wurden durch den Patienten an den Beinen getragen. Die Signale der Sensoren wurden aufgezeichnet und algorithmisch offline ausgewertet. Zusätzlich wurde die untersuchte Kohorte durch klinische Untersuchungen charakterisiert.

Die vorliegende Arbeit hat sich daher das Ziel gesetzt nachzuweisen,

- ♦ dass die vorgegebene Quadratgröße Einfluss auf die Schrittzahl und Drehdauer bei allen Probanden – Morbus Parkinson Patienten und gesunde Kontrollpersonen – hat,
- ♦ dass Morbus Parkinson Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufgrund der zunehmenden räumlichen Begrenzung mehr Zeit und mehr Schritte benötigen
- ♦ dass anamnestisch berichtete FOG-Episoden Einfluss auf Schrittzahl und Drehdauer bei Probanden mit Morbus Parkinson haben

Schließlich möchten wir durch unsere Untersuchungen die These, dass FSN und FOG als kontinuierliche aufeinander aufbauende Krankheitsprozesse verstanden werden können, weiter bekräftigen.

## 3 Material und Methoden

Untersucht haben wir eine Kohorte von Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und gesunden Kontrollpersonen im Zeitraum zwischen November 2014 und Oktober 2015 in einer kontrollierten Querschnittstudie. Die Patienten wurden von den Stationen und der Tagklinik der Schön-Klinik München-Schwabing, sowie aus den Ambulanzen des Klinikums Großhadern der LMU München rekrutiert. Die gesunden Kontrollpersonen stammen aus dem privaten Umfeld der Untersucher oder waren Angehörige der Patienten.

### 3.1 Ethikinformation

Die Studie wurde nach den Regulationen der Deklaration von Helsinki (142) der World Medical Association (WMA) von 1964 (Neufassung 2001) und Achtung der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll wurde am 11. November 2014 (Az.432-14) vom Ethikkomitee der Ludwig-Maximilians-Universität in München geprüft und akzeptiert. Vor Eintritt in die Studie haben alle Probanden, nach ihrer Aufklärung, die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme unterzeichnet.

Die Durchführung der Studie wurde durch Fördergelder der Parkinsonvereinigung München unterstützt.

### 3.2 Kollektiv

Die Patientengruppe mit 40 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (PD) unterteilten wir nochmals in Parkinson-Patienten mit anamnestisch ermitteltem FOG und ohne FOG. Für diese Einteilung verwendeten wir Frage Nr. 3 aus dem FOG-Questionnaire („Haben Sie das Gefühl, dass ihre Füße am Boden kleben bleiben, während Sie gehen, eine Drehung ausführen oder das Gehen beginnen wollen?“). Diese Frage Nr. 3 wurde bereits vorher von vielen Autoren als Kriterium für die Einteilung in Patienten mit und ohne FOG herangezogen, was durch das Review von Giladi und Nieuwboer von 2013 deutlich wurde. (61) Als Patienten mit FOG betrachteten wir alle Probanden, welche in Frage Nr. 3 des FOG-Q einen Punktwert von 2 oder mehr angegeben hatten, das heißt FOG tritt selten (2 Punkte), oft (3 Punkte) oder immer (4 Punkte) auf.

Die Kontrollgruppe bestand aus 16 gesunden, altersentsprechenden Kontrollpersonen.

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Als Einschlusskriterium für die Patientengruppe wählten wir in erster Linie ein bereits bestehendes, idiopathisches Parkinsonsyndrom (definiert nach den UK Brain Bank Kriterien). (143–145) Außerdem waren weitere Einschlusskriterien: ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren und sicheres freies Gehen ohne Hilfsmittel für mindestens 100m.

Für die Kontrollgruppe galt, dass sie in Bezug auf Alter und Geschlecht vergleichbar zur untersuchten Patientengruppe sein und keine neurologischen Erkrankungen haben sollten.

Beide Gruppen sollten keine Einschränkungen durch orthopädische oder neurologische Probleme der unteren Extremität, – wie beispielsweise schwere Arthrose, Gelenkendoprothesen, Lähmungen oder Ähnliches – welche das Gangbild einschränken könnten, haben. Zusätzlich wurde eine eventuell vorhandene diabetische Polyneuropathie als Ausschlusskriterium abgefragt, sowie die Auslösbarkeit des Achillessehnenreflexes auf beiden Seiten getestet.

Ausgeschlossen waren zudem Patienten mit schweren internistischen Erkrankungen und mit Zustand nach DBS (Deep Brain Stimulation) oder einem Parkinsonismus anderer Ätiologie (Ausschlusskriterien der UK Brain Bank). (143)

### **3.3 Methodik – Versuchsablauf**

Zunächst wurde jeder Proband ausführlich über den Studienablauf von uns aufgeklärt und seine freiwillige Teilnahme dokumentiert. Die gesamte Untersuchung, inklusive mehrerer Pausen, um eine Ermüdung des Probanden zu vermeiden, dauerte zwischen 60 und 90 Minuten. Es wurden von uns keine Medikamente verabreicht und die Patienten sollten ihre Medikation wie gewohnt beibehalten. Die Untersuchung im Gangparcours fand für die Patienten während ihrer mobilen ON-Phasen statt, um die Patienten bei der Durchführung der Drehungen nicht zu gefährden.

#### **3.3.1 Klinische Parameter**

Nach der Aufklärung folgte eine ausführliche, standardisierte Anamnese mit Alter, Krankheitsdauer und Vorerkrankungen, sowie die Erhebung eines allgemeinen neurologischen Status und eine körperliche Untersuchung zur Ermittlung eventueller Ausschlusskriterien und zur Überprüfung der Diagnose nach UK Brain Bank Kriterien.

Die gesamte tägliche antiparkinsonische Medikation wurde als Levodopa-äquivalente Dosis (LED), wie von Tomlinson und Kollegen 2010 vorgeschlagen, berechnet und erfasst. (146)

Die aktuelle Beeinträchtigung durch die Erkrankung der Probanden mit Morbus Parkinson wurde durch den, international durch die MDS validierten, motorischen Teil (Teil III) der MDS-UPDRS erfasst. (104)

Außerdem erfolgte die Einteilung in Krankheitsstadien nach Hoehn & Yahr. (147)

Bei allen Probanden – Morbus Parkinson Patienten und gesunden Kontrollpersonen – haben wir eine neuropsychologische Testung zur Erfassung der kognitiven Funktionen mit der deutschen Version des Montreal Cognitive Assessment (MoCA-Test) durchgeführt. (148)

FOG und FSN wurden zum einen durch den Patienten selbst über den international etablierten 6-teiligen Patientenfragebogen FOG-Questionnaire (FOG-Q) (102) und zum anderen durch zwei erfahrene Untersucher mit dem FOG-Score (FOG-S) (105) zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst.

#### **3.3.1.1 Movement Disorder Society - Unified Parkinsons Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)**

Die MDS-UPDRS ist die gängige klinische Beurteilungsskala für die Krankheitsschwere bei Patienten mit Morbus Parkinson. (104) Sie basiert auf einem Punktekonzent und besteht aus vier Subskalen, deren Werte am Ende zu einem Gesamtsummenwert kombiniert werden: Teil I beinhaltet die nicht-motorischen Aspekte von Erfahrungen des täglichen Lebens (nM-EDL). Er besteht aus zwei Komponenten mit insgesamt 13 Fragen. Teil IA soll vom Untersucher durch Informationen über den Patienten evaluiert werden (6 Fragen). Teil IB ist ein Patientenfragebogen, welcher vom Patienten selbst ausgefüllt werden soll (7 Fragen).

Teil II widmet sich den motorischen Aspekten bei Alltagstätigkeiten (M-EDL). Er ist ein Fragebogen mit 13 Fragen, welche ebenfalls vom Patienten selbst zu beantworten sind.

Teil III ist die Untersuchung der Motorik durch den Untersucher. Er beinhaltet 18 motorische Aufgaben, welche durch den Untersucher zu instruieren und zu bewerten sind.

Der abschließende Teil IV befasst sich mit motorischen Komplikationen und beinhaltet hierzu 6 Fragen. Sie zielen darauf ab, patientenbezogene Informationen mit der klinischen Beobachtung und den Einschätzungen des Untersuchers zu verbinden.

Für jede Frage oder Aufgabe können zwischen 0 und 4 Punkte vergeben werden. 0 Punkte bedeuten hier, dass der Patient keinerlei Schwierigkeiten bei der abgefragten Tätigkeit oder der

Ausführung der motorischen Aufgabe hat. 1 Punkt bedeutet angedeutete Schwierigkeiten, 2 Punkte leichte und 3 Punkte bereits mäßige Schwierigkeiten. Kann die Aufgabe nur mit sehr großen Schwierigkeiten oder gar nicht ausgeführt werden, werden 4 Punkte vergeben.

Ein Summenwert von 0 Punkten entspricht somit dann keinerlei Behinderung. Maximal gibt es 200 Punkte. Je höher die Punktzahl, desto stärker ist die Beeinträchtigung des Patienten durch die Erkrankung.

### **3.3.1.2 Hoehn & Yahr Skala**

Die Schwere der motorischen Beeinträchtigung einer Parkinsonerkrankung kann vereinfacht mit der modifizierten Skala nach Hoehn & Yahr erfasst werden. Sie beinhaltet 6 Stadien, von Stadium 0 (keine Anzeichen der Erkrankung) bis Stadium 5 (Patient ist bettlägerig). (147)

Der Untersucher prüft für diese Einteilung unter anderem die Standsicherheit des Patienten, indem er einen sogenannten Zugtest durchführt. Er zieht den Patienten schnell und ohne Ankündigung an den Schultern zu sich nach hinten und beobachtet dabei die Reaktion des Patienten. Die Anzahl der rückwärts gerichteten Schritte, die der Patient benötigt, um sein Gleichgewicht wieder zu erlangen, beziehungsweise die Notwendigkeit des Auffangens durch den Untersucher, ergibt zusammen mit der Ausprägung der motorischen Symptome (unilateral oder bilateral), das Stadium nach Hoehn & Yahr.

### **3.3.1.3 Freezing of Gait-Questionnaire (FOG-Q)**

Der FOG-Q ist ein Fragebogen zur Patientenselbstauskunft und beinhaltet sechs Fragen, welche jeweils mit 0-4 Punkten bewertet werden können. Die Punktwerte der einzelnen Fragen ergeben am Ende einen Summenwert (0-24 Punkte).

Der FOG-Q dient der persönlichen Einschätzung der Schwere des Freezings und der FSN durch den Patienten selbst. Es werden häufige alltägliche Situationen, in denen FOG auftritt, wie Aufstehen und Losgehen oder Drehen sowie die subjektive Beeinträchtigung des persönlichen Alltags durch Probleme beim Gehen, abgefragt. Ein niedriger Wert im FOG-Q bedeutet, dass eine geringe Einschränkung durch das Freezing vorliegt; ein hoher Wert bedeutet dementsprechend eine schwere Beeinträchtigung. (103)

### **3.3.1.4 Freezing of Gait-Score (FOG-S)**

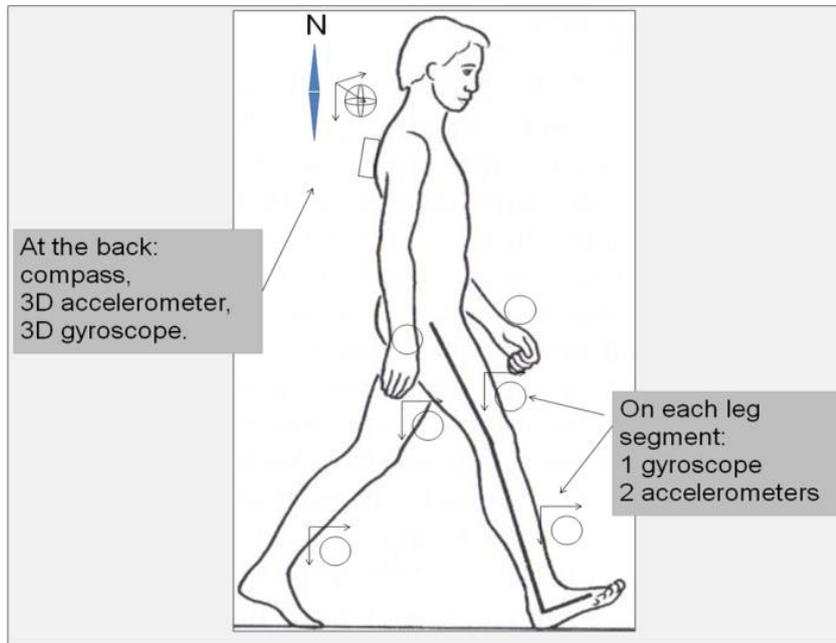
Der FOG-S wurde von Fietzek und Kollegen entwickelt und 2010 erstmals publiziert. (105) Ziel des Testes ist eine Quantifizierung des Phänomens Freezing bei dem untersuchten Patienten. Er besteht aus einem kleinen Parcours, welchen der Patient dreimal absolvieren muss, wobei in jedem Durchgang eine zusätzliche Aufgabe zu meistern ist. Zunächst absolviert der Patient den Parcours – aus [a] aufstehen von einem Stuhl und losgehen, [b] drehen um 360° im Uhrzeigersinn, dann [c] drehen um 360° gegen den Uhrzeigersinn in einer auf dem Boden vorgegebenen quadratischen Markierung von etwa 40 cm Kantenlänge, weitergehen, [d] eine Tür öffnen und durch diese hindurchgehen und schließlich zum Ausgangspunkt zurückkommen – ohne zusätzliche Aufgabe. Der Untersucher achtet hierbei auf die Fußbewegungen, insbesondere auf FSN, Schlurfen, akinetisches Freezing, Trippeln auf der Stelle oder Abbruch der Bewegung. Außerdem wird auf den Weggewinn beim Gehen und Drehen geachtet. Vergeben werden wiederum Punkte; hier von 0 bis 3 Punkte für jede Aufgabe. 0 Punkte entsprechen einem normalen Gangablauf, also keiner FSN oder FOG. 1 Punkt entspricht FSN, 2 Punkte entsprechen FOG, ohne dass der Patient jedoch auf externe Hilfe angewiesen ist, um die Aufgabe zu bewältigen, und 3 Punkte entsprechen FOG und/oder Abbruch der Bewegung, die ohne fremde Hilfe nicht beendet werden kann. Den Parcours durchläuft der Patient ein zweites Mal mit einer zusätzlichen motorischen Aufgabe: zum Beispiel das Tragen eines Tellers, auf dem ein mit Wasser gefüllter Becher steht. Beim dritten Durchgang kommt zu der motorischen (Tragen des Tellers) noch eine kognitive Aufgabe, wie Kopfrechnen oder Buchstabieren, hinzu.

Man erhält so insgesamt 12 Situationen, von welchen jede mit einem Punktwert von 0 bis 3 Punkten durch den Untersucher bewertet werden kann. Dies ergibt somit einen maximalen Summenwert von 36 Punkten. Ein niedriger Wert des FOG-S bedeutet wenig oder kein auslösbares Gang-Freezing oder FSN, ein hoher Wert eine starke Beeinträchtigung durch FOG.

### **3.3.2 Messung der Gangparameter**

Zur Aufzeichnung der kinematischen Parameter befestigten wir den Prototypen eines Ganganalysesystems (GaitWatch) mit Akzelerometer, Gyroskop, Kompass und Aufzeichnungseinheit (SD-Karte) wie eine Art Rucksack auf dem Rücken der Probanden. Pro Bein wurden je zwei kleine Sensoren (bestehend aus Gyroskop und 3D-Akzelerometern) auf Ober- und Unterschenkeln mittig ventral und ein Sensor an jedem Handgelenk dorsal angebracht, um die Bewegungen der Extremitäten im Raum zu messen. (siehe Abb.6)

Bei der Befestigung mittels Bandagen wurde stets darauf geachtet, dem Probanden weiterhin eine volle Bewegungsfreiheit zu gewährleisten.

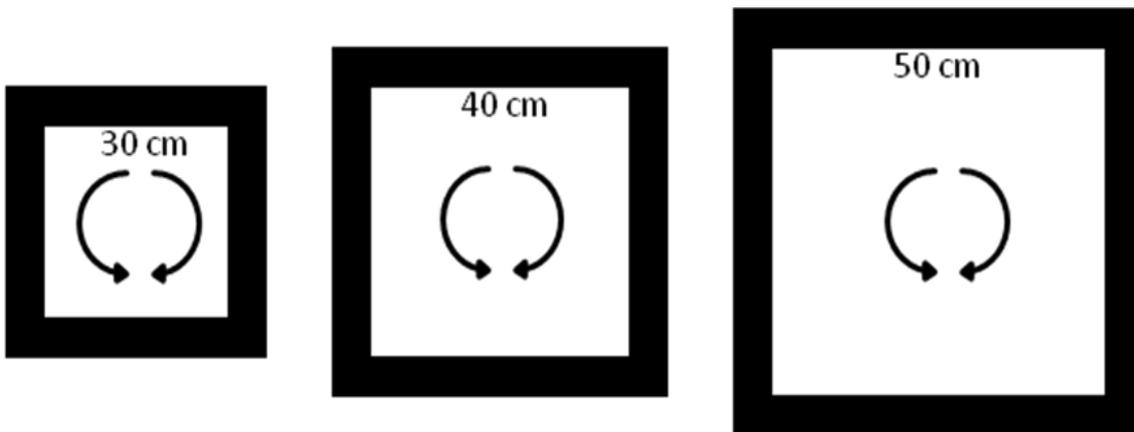


**Abbildung 6:** Position der Sensoren, Bötzel 2015 (*Recording of gait with inertial sensors and inverse kinematics*) (149)

Zur Kalibrierung des Gangmesssystems wurden die Probanden nun aufgefordert, zunächst 10 Meter geradeaus zu gehen.

Da FOG durch eine Drehbewegung des Körpers weitaus stärker hervorgerufen wird als durch gleichförmiges Gehen, bestand unser Parcours aus axialen 360°-Drehungen. Die Probanden sollten sich, ähnlich dem Testablauf im FOG-S, einmal im Uhrzeigersinn, sowie einmal gegen den Uhrzeigersinn um 360° innerhalb einer, mit 5cm breitem schwarzem Klebeband auf hellem Linoleum-Boden angebrachten, quadratischen Markierung drehen. Die Drehrichtung (mit oder gegen den Uhrzeigersinn) mit welcher begonnen werden sollte, wurde nicht von uns vorgegeben, sondern dem Patienten freigestellt. Beeinflussungen der Messungen durch die Vorgabe der Richtung, in welche zuerst gedreht werden sollte, konnten somit durch eine gewisse Randomisierung vermieden werden.

### Aufbau des Gangparcours



**Abbildung 7:** Parcours mit drei Quadraten unterschiedlicher Größe

Begonnen wurde der Testdurchlauf mit dem größten Quadrat mit der inneren Kantenlänge von 50 cm. Es folgten zwei weitere mit 40 cm und 30 cm Kantenlänge. In jedem Quadrat führte der Proband zwei 360°-Drehungen durch; eine im Uhrzeigersinn und eine gegen den Uhrzeigersinn, woraus sich am Ende insgesamt 6 Drehungen pro Probanden ergaben. (siehe Abb.7) Die systematische Verringerung der Kantenlänge der quadratischen Markierungen am Boden erlaubte den Probanden einen zunehmend kleineren, von außen vorgegebenen, Rotationsspielraum. Beim Quadrat mit 50 cm Kantenlänge war ein raumgreifenderes Drehen möglich, als beim Quadrat mit 40 cm. Hier beschränkte sich der Drehradius auf die Unterstützungsfläche. Die Bodenmarkierung mit 30 cm Kantenlänge entsprach in etwa der Länge eines Fußes, wodurch in diesem Quadrat eine Drehung auf der Stelle notwendig war. Je länger die Kantenlänge, desto weniger waren die Probanden gezwungen auf der Stelle zu drehen. Je kürzer die Kantenlänge wurde, desto kleinschrittiger musste die Drehung durchgeführt werden und der Patient wurde somit an seine eigentliche Pathologie herangeführt.

Die Probanden wurden dazu aufgefordert, die Markierungen möglichst nicht zu übertreten, jedoch führte eine leichte Berührung nicht zum Testabbruch. Lediglich bei deutlichem Überschreiten der Markierungen wurde der Durchlauf unterbrochen und gegebenenfalls neu gestartet, beziehungsweise dies zusätzlich dokumentiert.

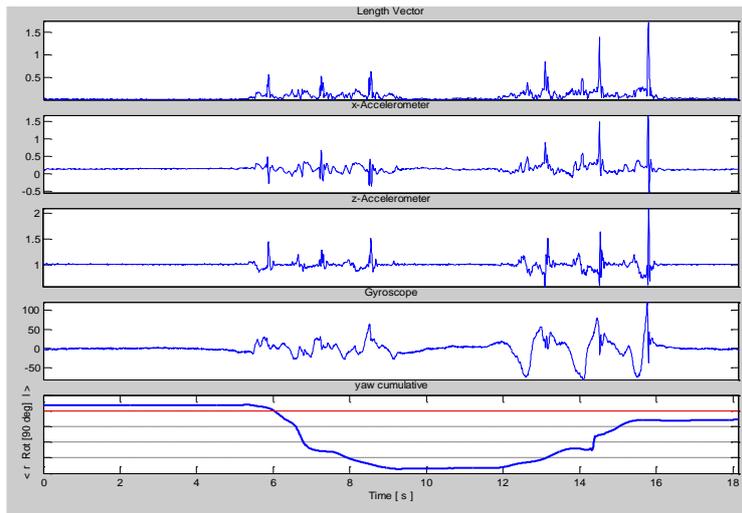
All dies wurde sowohl klinisch auf Auffälligkeiten im Gangablauf, insbesondere FOG, FSN oder Testabbruch, von mindestens zwei Untersuchern beobachtet und dokumentiert, als auch von

den Akzelerometern und Gyroskopen aufgezeichnet. Aufgezeichnete Daten wurden auf einer Secure Digital Memory Card (SD-Karte) gespeichert und zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet. So konnte ein Vergleich zwischen klinisch beobachtbaren Auffälligkeiten und den Messungen der Akzelerometer, in Bezug auf die Bewegungen im Raum, Schritthäufigkeit und -frequenz, Drehdauer sowie Freezing-Episoden, ermöglicht werden.

Die Sicherheit der Probanden im Testablauf wurde stets durch mindestens eine Begleitperson (Physiotherapeut) gewährleistet.

#### **3.3.3 Auswertung der Messdaten / Akzelerometrie**

Zur Aufzeichnung des Schrittverhaltens in unserem Setting benutzten wir auf dem Rücken des Probanden je ein analoges, federleichtes 3D-Gyroskop (IDG500, Invensense, Sunnyvale, CA, USA) und -Akzelerometer, sowie ein Gyroskop und 2 Akzelerometer (ADXL335, Analog devices, Norwood, MA, USA) an jedem Bein. So konnte die Rotationsgeschwindigkeit in der Sagittalebene aufgezeichnet werden. Zusätzlich hatte jeder Proband einen 3D-Magnetometer auf dem Rücken, welcher als Kompass fungierte. Mit ihm wurde die Rotation des Probanden in Bezug zum Magnetfeld der Erde registriert.



**Abbildung 8:** Akzelerometer- und Gyroskop-Rohdaten sowie Rotationsposition der vertikalen Körperachse (yaw cumulative), Drehen auf der Stelle (360° rechts und 360° links), gesunde Kontrollperson, größtes Quadrat (50 x 50 cm), rechtes Bein.

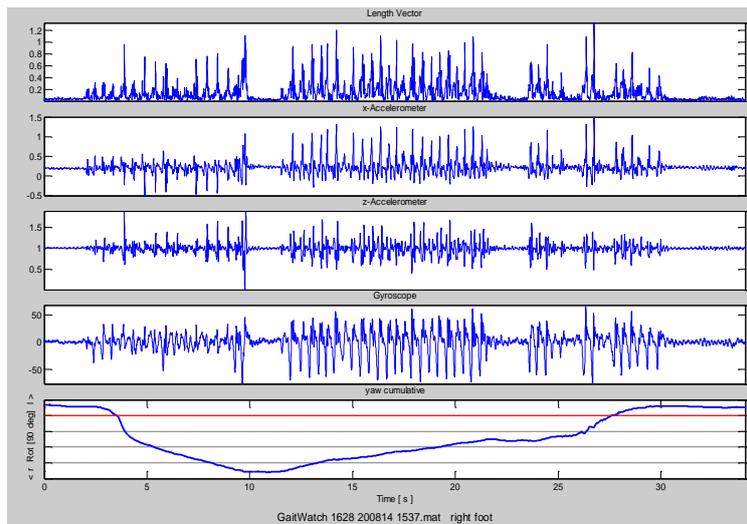
Length vector zeigt eine Verrechnung von x- und z-Accelerometer an. Die Annahme ist hier, dass beim Drehen auf der Stelle nicht immer klar ist, ob der Fuß richtig angehoben oder nur nach vorne geschoben wird. Durch diese Verrechnung werden beide Beschleunigungen miteinander verrechnet.

x-Accelerometer zeigt die Beschleunigung des Unterschenkels nach vorne an.

z-Accelerometer zeigt die Beschleunigung des Unterschenkels nach oben an, d.h. wenn der Unterschenkel angehoben wird, geht die Kurve nach oben.

Gyroscope zeigt die Rotationsgeschwindigkeit des Unterschenkels in Grad/Sekunde an. Geht die Linie nach oben, dann dreht sich der Fuß relativ zum Knie nach vorne.

Auf der untersten Spur ist die Himmelsrichtung zu sehen, die rote Linie ist Norden und die gestrichelten Linien geben jeweils 90 Grad an. Geht die Kurve nach unten, bedeutet das Rotation nach rechts.



**Abbildung 9:** Akzelerometer- und Gyroskop-Rohdaten, Drehen auf der Stelle (360° rechts und 360° links), Parkinsonpatient mit schwerem FOG, größtes Quadrat (50 x 50 cm), rechtes Bein.

Diese Daten lassen die einzelnen Schritte identifizieren, die während einer Rechts- oder Linksdrehung passieren. Hier ist zu beachten, dass beim normalen Gehen beide Füße nach vorne bewegt werden, während beim Drehen auf der Stelle ("turning in place") einer nach hinten und der andere nach vorne bewegt wird. Deswegen sehen die Gyroskop-Spuren auch bei Rechts- und Linksdrehung jeweils verschieden aus.

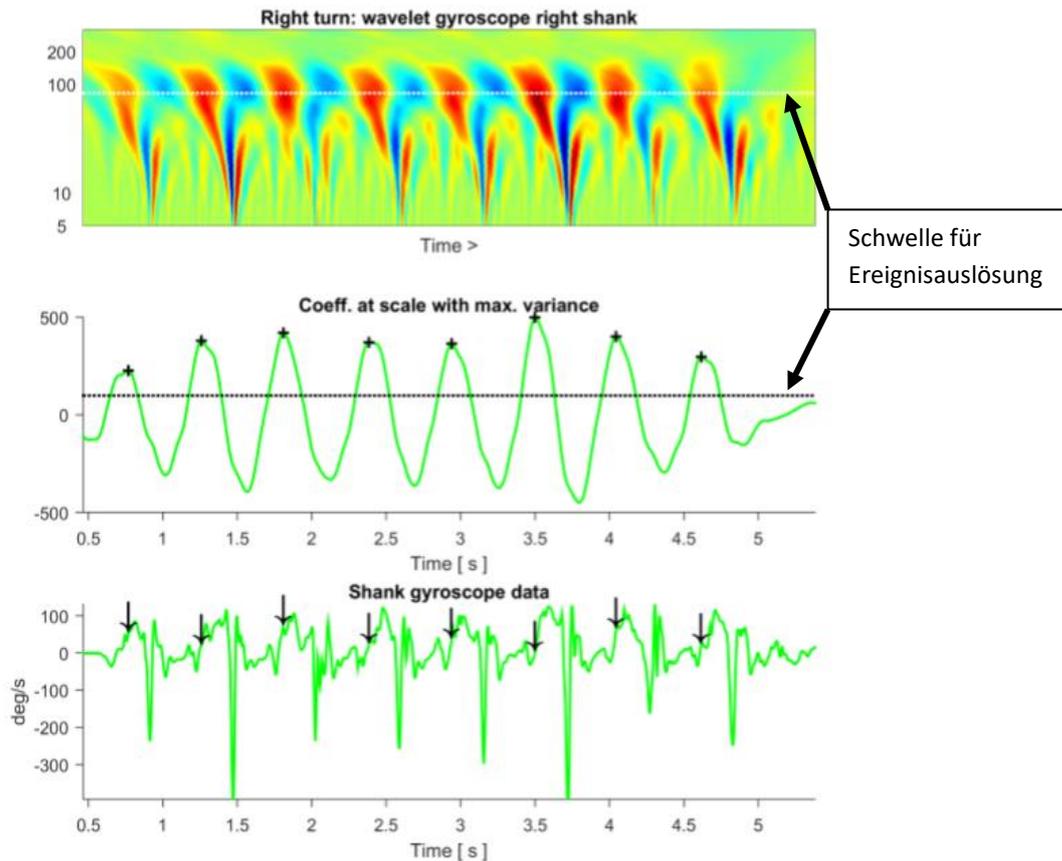
Die Daten dieser Sensoren wurden von einem Mikroprozessor mit 200Hz/Sensor und 16 analog-digital-Wandlern mit 12-bit Auflösung (ATXMEGA 128, Atmel, San Jose, CA, USA) gesammelt und auf einer SD-Karte für die offline Auswertung gespeichert. Die Sensitivität war 6 bits/deg/s für das Gyroskop und 2095 bits/g für die Akzelerometer. Es erfolgte ein Oversampling mit 16facher Abtastfrequenz, um die Auflösung auf 14 bits zu verbessern. Die Sensoren wurden mittels umhüllten Sensorkabeln mit dem Prozessor verbunden. Sie wurden so befestigt, dass die Achse des Gyroskops eine Linie mit der mediolateralen Körperachse bildete und die Akzelerometer die Beschleunigung in Richtung der vertikalen und anterioren Körpersegmentachse melden konnten. Dieses Messgerät und die Auswertesoftware waren zuvor in zwei weiteren Arbeiten validiert und publiziert worden. (115,150,151)

Die Anzahl der Schritte für eine 360°-Drehung, das Timing der Schritte und deren Regelmäßigkeit (Varianz der Abfolge der Schrittzeiten) sowie die Zeitdauer für eine 360°-Drehung wurden primär durch die Akzelerometer aufgezeichnet und anschließend von uns ausgewertet.

Für die Auswertung von Schritten während einer Drehung haben wir die Daten der Beingyroskope kontinuierlichen Wavelet-Analysen in Form von Daubechies 4 Wavelets unterzogen (Matlab Software, „cwt“). In unserer Aufgabenstellung waren die Schritt-Aufzeichnungs-Algorithmen für normales Gehen (beide Füße bewegen sich nach vorne) nicht anwendbar, da die Schritte beim Drehen vorwärts oder rückwärts gerichtet sein konnten. Mit Daubechies 4 Wavelets ist es aber möglich, vorwärts und rückwärts gerichtete Schritte zuverlässig zu erkennen. Die Wavelets wurden auf 16 Skalen (5-320) berechnet, welche auf logarithmischen Intervallen entsprechend eines Frequenzumfangs von 30 – 0,5 Hz verteilt waren.

Wir bestimmten manuell in Matlab (durch Bewegen einer Grenzlinie) eine Schwelle, bei welcher Frequenz ein Ereignis als solches durch das Programm festgestellt werden sollte (siehe Abb. 10). Die Spitzenwerte der Wavelet-Koeffizienten der Skala mit einer maximalen Varianz wurden ermittelt und diese dann als einzelne „Schritte“ betrachtet. So konnten wir die Anzahl, das Timing und die Varianz der Schrittfolge, sowie zusammen mit den Kompassdaten die Dauer für 360°-Drehungen betrachten und auswerten.

Wir werteten für jeden Probanden 6 Drehungen aus, jeweils eine Drehung nach links und eine Drehung nach rechts in jedem der drei Quadrate. Eine spätere Aufteilung nach Rechts- oder Linksdrehung erfolgte nicht, sodass alle Drehungen als gleichwertig betrachtet und gemeinsam ausgewertet wurden.



**Abbildung 10:** Wavelet-Analyse

obere Zeile: Wavelet-Zerlegung der Gyroskopdaten des rechten Beins bei Rechtsdrehung. Rot zeigt die maximale Übereinstimmung der Wavelets mit den Daten einer bestimmten Frequenz. Die gepunktete Linie wurde vom Algorithmus berechnet und zeigt die ‚scale‘ des wavelets mit der größten Varianz.

mittlere Zeile: Koeffizient der ‚scale‘ (Frequenz) des Wavelets mit maximaler Varianz. Schwarze Kreuze: automatisch markierte Spitzenwerte (entsprechen Schritten), gepunktete Linie: wurde von Hand gesetzt als Schwellwert für den Beginn eines Schrittes. Diese Ereignisse sind in der unteren Grafik als Pfeile gezeigt.

untere Zeile: Gyroskopdaten des rechten Unterschenkels während der Rechtsdrehung (dargestellt als Winkelgeschwindigkeit (Grad/Sek.) in Bezug zu Zeit (Sekunden)), schwarze Pfeile: 8 einzelne Ereignisse (Schritte) wurden vom Algorithmus nach manueller Bestimmung der Schwelle gefunden.

Einzelne Gangzyklus-Ereignisse (wie Fersenkontakt („heel strike“) oder Zehenablösung („toe-off“)) wurden von uns nicht ermittelt, weil sie zur Berechnung von Schrittdauer und –frequenz nicht notwendig waren. Eine Filterung der Rohdaten war aufgrund der guten Datenqualität nicht notwendig.

#### **3.4 Statistische Methoden**

Die statistische Analyse der klinischen Charakteristika unserer Probanden (z.B. Alter, Medikation, Krankheitsdauer), sowie die linearen Modelle wurden mit XLSTAT Pro 2015 für Microsoft Excel Version 2015.4.1 (Addinsoft, New York) durchgeführt.

Die Auswertung der Akzelerometer- und Gyroskopdaten des Prototypen GaitWatch erfolgte mittels Matlab und Daubechies-4-Wavelet-Analysen (bestimmte Zeit-Frequenz-Transformationen) im Forschungslabor des Klinikums Großhadern der LMU München.

Für die Bestimmung der Normalverteilung der Daten wurde der Shapiro-Wilk-Test benutzt. Klinische Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik ermittelt und dann als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) bei normalverteilten Daten, beziehungsweise als Median mit Interquartilsabstand (inter quartile range; IQR) bei nicht normalverteilten Daten, dargestellt.

Die graphische Darstellung der Schrittzahl der einzelnen Untergruppen erfolgte durch Box-Plots. Diese bestehen aus einem Rechteck, der Box, welche dem Bereich entspricht, in dem die mittleren 50% der Daten liegen. Außerdem hat das Diagramm zwei senkrechte Linien, die dieses Rechteck nach oben und unten verlängern, die sogenannten Antennen, die den Bereich der Verteilung der Daten von Minimum (untere Begrenzung der Antenne) bis Maximum (obere Begrenzung der Antenne) anzeigen. Der Median wird als durchgehender waagerechter Strich in der Box eingezeichnet. Er teilt das Diagramm in zwei Bereiche in denen jeweils 50% der Daten liegen, wodurch man einen guten visuellen Eindruck von der Verteilung der Daten bekommt.

(152)

Die Mittelwerte der deskriptiven Daten wurden mit dem Student-t-Test (für normalverteilte Daten) oder Mann-Whitney-U-Test (für nicht normalverteilte Daten) verglichen.

Bivariate Korrelationen haben wir durch Berechnung des Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten Rho geschätzt. Der Rangkorrelationskoeffizient misst, wie gut eine Funktion den Zusammenhang zwischen zwei Variablen beschreibt. Messwerte werden hierbei durch Ränge ersetzt. Diese nichtparametrische Korrelation ist robuster gegenüber Ausreißern als eine lineare Korrelation. One-Way-ANOVA-Analysen dienten zur Betrachtung des Effektes

der räumlichen Begrenzung durch die Quadratgröße, der Drehrichtung, des FOG-Status, des Geschlechts und des Alters auf unsere Zielvariablen (Anzahl der Schritte und Drehdauer). Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Zielvariablen wurden anschließend in einem gemischten Modell für wiederholte Messungen betrachtet. Alle Faktoren ohne signifikanten Einfluss wurden aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen.

Post-hoc-Analysen wurden für Mittelwertschätzer (Least Square Means, LSM) mit Fishers LSD (least significant difference) mit einem 95% Konfidenzintervall berechnet. Der Fisher-LSD Test dient zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden zwischen Gruppenmittelwerten im Anschluss an eine Varianzanalyse mittels ANOVA.

Als Signifikanzniveau wurde stets ein  $\alpha$  von 5% angenommen.

### **3.5 Vorarbeiten und Vorbereitung der Daten**

Sämtliche klinischen Daten und Messparameter der einzelnen Probanden erfassten wir in Windows Excel für Windows 8 in einer Tabelle, welche nachfolgend für die statistische Auswertung genutzt wurde.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Kohorten

Wir haben insgesamt 60 Probanden, hiervon 44 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (PD) und 16 gesunde Kontrollpersonen, für die Teilnahme an unseren Untersuchungen auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Wir mussten vier Probanden von der Testung ausschließen, da sie unseren zuvor festgelegten Kriterien zur Teilnahme nicht entsprachen: Drei aufgrund einer DBS in der Krankengeschichte und einen, bei dem es sich um ein eher sekundäres Parkinsonsyndrom handelte.

Die verbleibenden 40 Probanden mit Morbus Parkinson erfüllten alle Ein- und Ausschlusskriterien und wurden von uns nochmals in zwei Gruppen unterteilt. Anhand des angegebenen Punktwerts der Frage Nr. 3 des FOG-Q in Probanden mit anamnestisch ermitteltem FOG (N=21 FOG+) und Probanden ohne FOG (N=19 FOG-).

#### 4.1.1 Patientengruppe (Morbus Parkinson)

Die Patientengruppe aus 40 Probanden mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, bestand aus 28 männlichen (70%) und 12 weiblichen (30%) Probanden.

Zwar waren geschlechtsspezifische Unterschiede vorhanden, jedoch war unsere Kohorte zu klein, um daraus statistisch signifikante Schlüsse ziehen zu können, weshalb wir im weiteren Verlauf männliche und weibliche Probanden nicht mehr getrennt betrachteten. Uns ist bewusst, dass sich hierdurch Fehler ergeben könnten und mit diesem Setting nicht geklärt werden kann, ob das Geschlecht eventuell einen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen und das Entstehen von FSN oder FOG hat. Dies war jedoch nicht zu erwarten und nicht unser Ziel.

Die Patienten mit Morbus Parkinson waren im Mittel 66,8 ( $\pm 8,5$ ) Jahre alt. Der älteste Proband war 79,9 Jahre alt, der Jüngste 50,5 Jahre. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer aller Parkinson Patienten betrug 8,0 ( $\pm 5,0$ ) Jahre.

Die Schwere der Erkrankung ermittelten wir mit dem motorischen Teil III der MDS-UPDRS. Wir untersuchten alle Probanden im Medikamenten-ON. Hier erreichte die Morbus Parkinson Patienten Gruppe einen Mittelwert von 30,5 ( $\pm 12,8$ ) Punkten. Den maximalen Punktwert – und die damit einhergehende schwerste Beeinträchtigung – erreichte ein Patient mit 56,0 Punkten. Die geringste von uns vergebene Punktzahl waren 8,0 Punkte.

Auch die Einteilung in Stadien nach Hoehn & Yahr ergab über die gesamte Patientengruppe einen Median von Stadium 2. Alle Probanden bewegten sich zwischen Hoehn & Yahr-Stadium 1 und 4.

Summenwerte des MoCA-Tests zur Einschätzung der kognitiven Leistung unserer Probanden lieferten bei Morbus Parkinson Patienten einen Median von 27,0 Punkten, woraus sich keine relevanten kognitiven Einschränkungen ableiten ließen. Die Streuung der Punktzahl erstreckte sich von 16,0 bis 30,0 Punkten. Allerdings konnten wir bei keinem Patienten Schwierigkeiten beim Absolvieren des Parcours durch eine kognitive Einschränkung feststellen.

Wir berechneten die gesamte aktuelle antiparkinsonische Medikation mittels einer LED, welche bei unseren Patienten eine große Spanne von 0,0 mg bis 2467,0 mg mit einem Median von 650,0 mg aufwies.

Im FOG-spezifischen Test FOG-Score erreichten die Morbus Parkinson Patienten einen Median von 1,0 Punkten. Jedoch reichte die Punktzahl von minimal 0,0 Punkten bis maximal 36,0 Punkte. Diese Spannweite lässt sich leicht dadurch erklären, dass in der gesamten Patientengruppe sowohl Probanden mit anamnestisch berichtetem FOG, als auch welche ohne FOG waren.

Der Patientenfragebogen FOG-Questionnaire zeigte mit median 7,0 Punkten und einer ebenfalls großen Spanne von 0,0 bis 23,0 Punkten die von den Patienten subjektiv empfundene Schwere des Freezings und die persönliche Beeinträchtigung durch FOG an. Auch hier liegt der Grund für die große Streuung im Zusammenschluss von FOG- und FOG+ Probanden.

Daher betrachteten wir diese beiden Gruppen nochmals separat voneinander.

### **4.1.1.1 Subgruppen: FOG+ und FOG-**

Die Subgruppen enthielten in der ersten Gruppe 21 Probanden mit anamnestischem FOG (FOG+) und in der zweiten 19 Probanden ohne FOG (FOG-). Sie zeigten mit 67,0 ( $\pm 8,8$ ) Jahren in der Gruppe der FOG+ Probanden und 66,6 ( $\pm 8,4$ ) Jahren in der FOG- Gruppe keinen signifikanten Altersunterschied ( $p=0,877$ ).

Jedoch unterschieden sich beide Gruppen signifikant, sowohl in ihrer Krankheitsdauer, als auch in der, mittels Teil III der MDS-UPDRS ermittelten, Schwere der Erkrankung. In der FOG+ Gruppe waren die Patienten mit im Mittel 9,1 Jahren (2,1-16,2 Jahre) länger krank, als in der FOG- Gruppe mit nur 6,1 Jahren (0,1-22,1 Jahre;  $p=0,036$ ). Betrachteten wir die erreichten Summenwerte der MDS-UPDRS Teil III, so zeigte sich, dass FOG+ Probanden mit im Durchschnitt 34,4 ( $\pm 13,0$ ) Punkten einen deutlich höheren Wert erreichten - d.h. eine größere Beeinträchtigung ihrer motorischen Fähigkeiten aufwiesen - als Probanden ohne FOG mit durchschnittlich nur 25,9 ( $\pm 11,1$ ) Punkten ( $p=0,036$ ).

Bei der Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr konnten wir jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen feststellen (FOG+ Stadium 2,5 (2,0-4,0); FOG- Stadium 2,0 (1,0-3,0);  $p=0,122$ ).

Ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied lieferte die neuropsychologische Testung durch den MoCA-Test ( $p=0,579$ ). In der Subgruppe der FOG+ erreichte sie einen Mittelwert von 25,5 ( $\pm 4,3$ ) Punkten. Probanden, welche angegeben hatten, nie Freezing-Episoden zu haben, erreichten 26,6 ( $\pm 3,1$ ) Punkte. Den niedrigsten Punktwert – von lediglich 16,0 Punkten – ermittelten wir allerdings in der Gruppe der FOG+, wohingegen der Minimalwert unter den FOG- Probanden bei 21,0 Punkten lag. Als besten Wert erreichten beide Gruppen die maximal mögliche Punktzahl von 30,0 Punkten.

Die mittlere tägliche LED lag bei den FOG+ Probanden bei 1037,5 mg (249,0 mg – 2467,0 mg); in der Gruppe der Probanden ohne FOG haben wir einen Median von 616,5 mg (0,0 mg – 2437,5 mg) ermittelt. Beide Gruppen unterschieden sich hier nicht ( $p=0,088$ ).

Erwartungsgemäß zeigten sich große Unterschiede in den Summenwerten der Freezing-spezifischen Testverfahren, wie FOG-Score und FOG-Questionnaire; haben wir letzteren doch für unsere Subgruppen-Unterteilung, herangezogen.

Patienten mit FOG hatten im FOG-Q einen mittleren Gesamtwert von 12,6 ( $\pm 5,5$ ) Punkten mit einem Minimum von 4,0 Punkten und einem Maximum von 23,0 Punkten. Im Gegensatz dazu lieferten FOG- Probanden einen Punktwert zwischen 0,0 und 9,0 Punkten mit einem Mittelwert von 4,0 ( $\pm 2,4$ ) Punkten ( $p<0,0001$ ).

Der FOG-Score lieferte ähnliche Ergebnisse, was für dessen Validität, als klinischen Test für FOG bei Patienten mit Morbus Parkinson spricht. So zeigte sich in der Gruppe der FOG+ Probanden eine deutliche Streuung der Summenwerte von 0,0 bis 36,0 Punkten mit einem Median von 10,0 Punkten. Bei Probanden ohne FOG ermittelten wir einen Wert zwischen 0,0 und 5,0 Punkten, wobei der Median bei 0,0 Punkten lag ( $p=0,000$ ).

### **4.1.2 Kontrollgruppe**

Unsere Kontrollgruppe bestand aus 16 gesunden Probanden mit einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung von 9 männlichen (56 %) und 7 weiblichen (44 %) Probanden. Auch hier konnte aufgrund der zu geringen Gruppengröße keine getrennte Betrachtung geschlechtsspezifischer Unterschiede erfolgen.

Das mittlere Alter der Kontrollgruppe betrug 63,4 ( $\pm 5,0$ ) Jahre und die Probanden waren damit zwar etwas jünger als die Probanden der Morbus Parkinson Patienten Gruppe (66,8 ( $\pm 8,4$ ) Jahre), jedoch

erreichte dies keine statistische Signifikanz ( $p=0,179$ ). Die älteste Versuchsperson der Gesunden war 74,3 Jahre, die jüngste 57,2 Jahre alt.

Ebenso wiesen die gesunden Kontrollen mit einem Median von 30,0 Punkten und einem minimalen Wert von 28,0 Punkten in der neuropsychologischen Testung (MoCA) keinerlei kognitive Einschränkungen auf.

Hier war der statistische Unterschied zur Morbus Parkinson Patienten Gruppe signifikant ( $p=0,001$ ), sollte aber dennoch keinen Einfluss auf die Versuchsergebnisse haben, da auch die Mittelwerte der Morbus Parkinson Patienten noch oberhalb der Schwelle lagen, ab welcher mit einer Beeinträchtigung der Motorik durch die Kognition gerechnet werden muss.

### Kohortenbeschreibung

<i>klinische Parameter</i>	<b>Morbus Parkinson</b>	<b>Gesunde Kontrollen</b>		<b>mit FOG</b>	<b>ohne FOG</b>	
N	40	16		21	19	
			<b>p-Wert</b>			<b>p-Wert</b>
Alter	66,8 ± 8,5	63,4 ± 5,0	0,179	67,0 ± 8,8	66,6 ± 8,4	0,877
Krankheitsdauer	8,0 ± 5,0			9,1 (2,1-16,2)	6,1 (0,1-22,1)	<b>0,036</b>
MoCA	27,0 (16,0-30,0)	30,0 (28,0-30,0)	<b>0,001</b>	25,5 ± 4,3	26,6 ± 3,1	0,579
LED	650,0 (0,0-2467,0)			1037,5 (249,0-2467,0)	616,5 (0,0-2437,5)	0,088
Hoehn & Yahr	2,0 (1,0-4,0)			2,5 (2,0-4,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,122
FOG Score	1,0 (0,0-36,0)			10,0 (0,0-36,0)	0,0 (0,0-5,0)	<b>0,000</b>
FOG Questionnaire	7,0 (0,0-23,0)			12,6 ± 5,5	4,0 ± 2,4	<b>&lt;0,0001</b>
MDS-UPDRS Teil III	30,5 ± 12,8			34,4 ± 13,0	25,9 ± 11,1	<b>0,036</b>

**Tabelle 1:** Beschreibung der Kohorten als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median (IQR)

## 4.2 Auswertung der Messungen

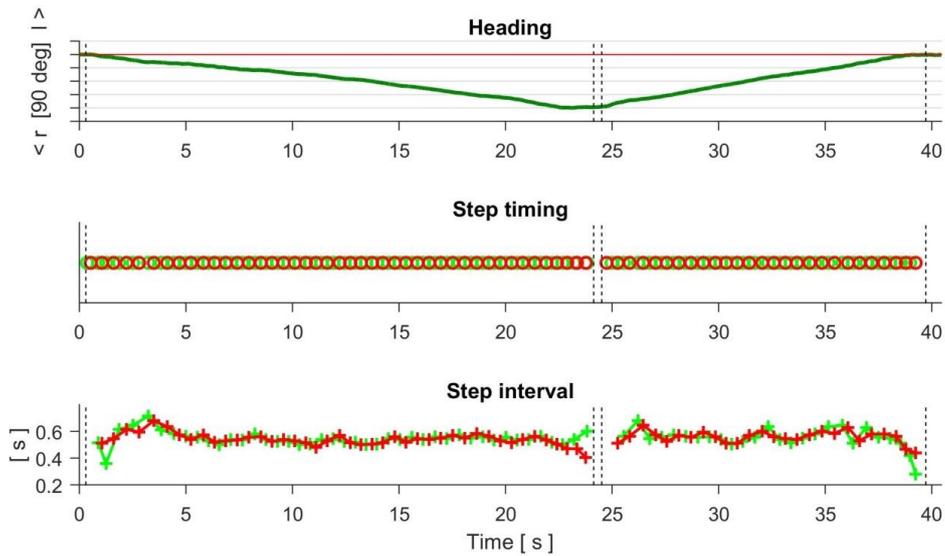
Die Auswertung der kinetischen Parameter aus der Akzelerometrie und Gyroskopie erfolgte im Matlab-Programm der Forschungseinheit des Klinikums Großhadern. Für jeden Probanden wurden insgesamt sechs Drehungen ausgewertet. Pro Quadrat jeweils eine Drehung im und eine gegen den Uhrzeigersinn.

Die ANOVA für die Drehrichtung lieferte keinen signifikanten Einfluss auf die zu prüfenden Variablen – Schrittzahl ( $P > F = 0,292$ ) und Drehdauer ( $P > F = 0,404$ ) –, weshalb die Drehrichtung in der Berechnung nicht weiter berücksichtigt wurde, sondern beide Drehrichtungen als gleichwertig in der Auswertung betrachtet wurden.

In der Gruppe der Parkinsonpatienten mit FOG konnten wir eine sehr hohe Anzahl an Schritten messen (Abb. 11), welche mit dem bloßen Auge kaum zählbar waren. Außerdem gut zu erkennen waren Pausen im Schrittmuster dieser Probanden, welche durch extrem kurze, kaum von außen sichtbare FOG-Episoden zustande kommen (Abb. 12). Die Aufzeichnung des Schrittmusters der gesunden Kontrollgruppe dagegen wirkt sehr homogen und regelmäßig (Abb. 13).

Folgende Grafiken zeigen anschaulich die unterschiedlichen Schrittmuster unserer Probanden.

## Matlab-Schrittanalysen – Beispiele



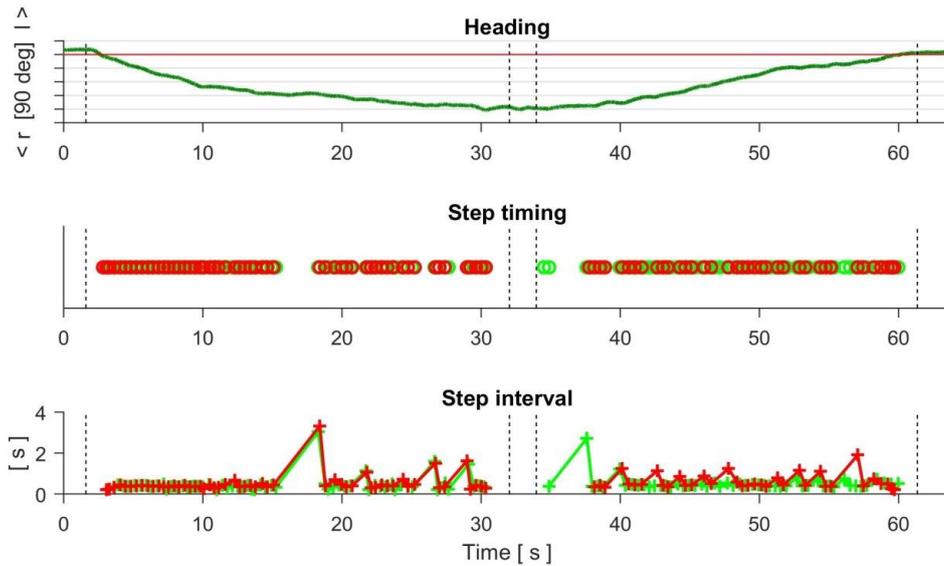
**Abbildung 11:** Parkinsonpatient mit FOG, kaum zählbare Anzahl der Schritte, Drehung im Quadrat mit 30 cm innerer Kantenlänge.

Heading: Kompass zeigt die Ausrichtung des Körpers während einer Rechtsdrehung (360 Grad) und einer darauffolgenden Linksdrehung an.

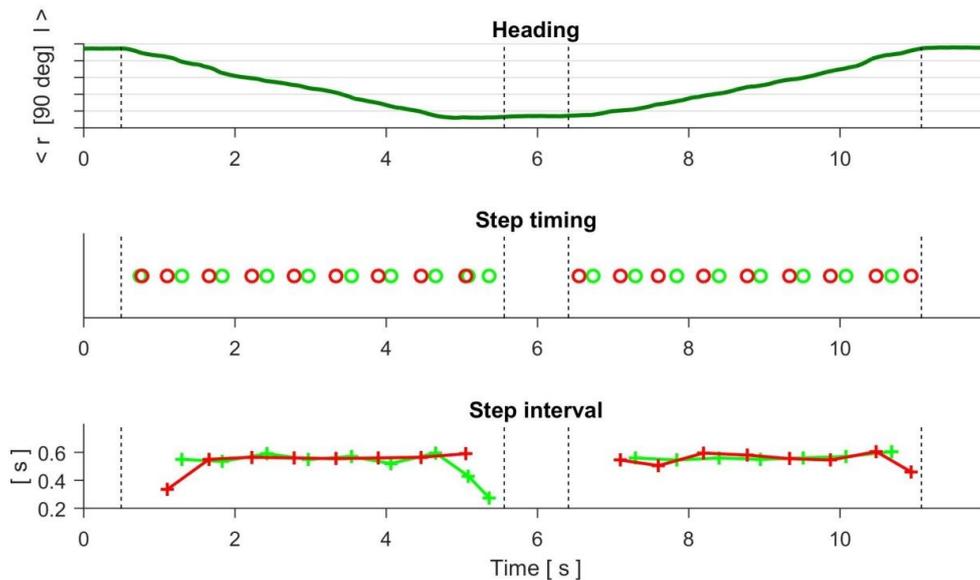
Step timing: Schrittzeitpunkt.

Step interval: Zeitintervall zwischen den Schritten des rechten bzw. des linken Beins. Dieser Proband benötigt ca 25 sec für die Rechtsdrehung und ca. 15 sec. für die nachfolgende Linksdrehung.

Die erste Zeile zeigt den Umfang in Grad und die Drehrichtung, gemessen mit einem Kompass auf dem Rücken der Probanden, an. Zeile zwei und drei repräsentieren das Timing und die Intervalle der einzelnen Schritte. Auf der x-Achse ist stets die Zeit in Sekunden angegeben. Die roten Linien, Kreuze und Kreise repräsentieren jeweils das rechte Bein, die grünen das linke.



**Abbildung 12:** Parkinsonpatient mit FOG, Freezing-Episode, Drehung im Quadrat mit 30 cm innerer Kantenlänge, rot=rechtes Bein, grün=linkes Bein. Beschriftung wie oben (Abb. 11). Dieser Proband benötigte ca. 30 sec. für eine Drehung



**Abbildung 13:** gesunde Kontrollperson, regelmäßiges Schrittbild, Drehung im Quadrat mit 30 cm innerer Kantenlänge, rot=rechtes Bein, grün=linkes Bein. Beschriftung wie oben (Abb. 11). Für eine Drehung benötigte der Proband ca. 5 sec.

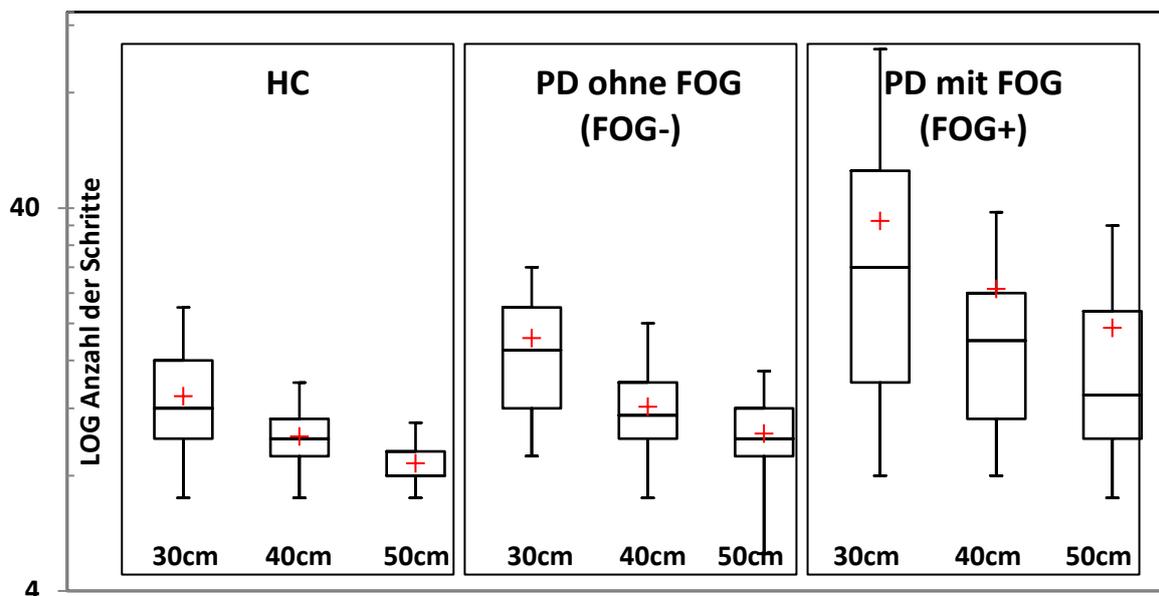
Berechnet wurde mittels Matlab jeweils die Anzahl der Schritte für eine 360°-Drehung, der genaue Umfang der Drehung in Grad, die Dauer einer Drehung in Millisekunden und die Varianz der Schrittfolge. Ausgewertet haben wir dann nur die Anzahl der Schritte sowie die Drehdauer.

### 4.2.1 Anzahl der Schritte

Die Abbildungen zeigen, dass eine Verkleinerung der Quadratgröße zu einer Erhöhung der Anzahl der Schritte, welche für eine 360°-Drehung benötigt werden, führt. Dies war in allen drei Untergruppen zu beobachten. Vor allem Patienten, welche bereits im FOG-Q von FOG-Episoden berichteten, zeigten eine überaus hohe Anzahl an Schritten.

Die Differenz der absoluten Anzahl der Schritte sowie der Drehdauer lieferte beim Vergleich des größten Quadrates (50 cm) mit dem kleinsten Quadrat (30 cm) (ermittelt mittels Wilcoxon-Rank-Test) in allen drei Gruppen jeweils statistisch hoch signifikante Werte ( $p < 0,0001$ ).

Während gesunde Probanden ihre Schrittzahl pro Drehung auch bei einer Verkleinerung der Größe der Bodenmarkierung dennoch eher beibehalten konnten, zeigten Patienten mit Morbus Parkinson eine deutliche Tendenz zur Zunahme der Schrittzahl.

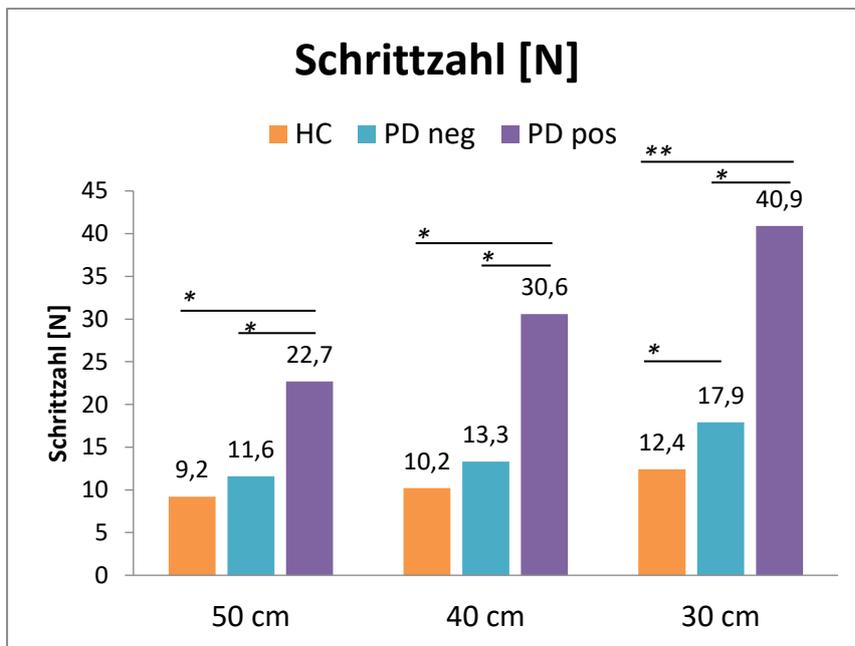


**Abbildung 14:** Logarithmus der benötigten Schrittzahl einer 360°-Drehung in Bezug zur Quadratgröße, aufgeteilt in die einzelnen Untergruppen.

Mittelwert (rotes Kreuz) und Median (schwarze Linie in der Box) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Antennen), 1. und 3. Quartil (obere und untere Begrenzung der Box).

Das Diagramm zeigt die graphische Darstellung der logarithmisch berechneten Schrittzahl in Bezug zur Quadratgröße bei gesunden Kontrollpersonen (links), Parkinsonpatienten ohne FOG (Mitte) und Parkinsonpatienten mit FOG (rechts). Die einzelnen Box-Plots repräsentieren hier jeweils eine Quadratgröße. Gut sichtbar ist die deutlich höhere Schrittzahl im kleinsten Quadrat mit nur 30 cm Kantenlänge im Vergleich zum größten Quadrat (50 cm) in allen drei Gruppen, jedoch am deutlichsten bei der Gruppe der Parkinsonpatienten mit FOG (rechter Kasten). Dieser erreichte in allen Gruppen statistische Signifikanz.

Der FOG Status beeinflusste das Schrittverhalten grundlegend, da am meisten Schritte für die Drehung von der Patientengruppe mit anamnestisch berichtetem FOG gemacht wurden. Patienten mit FOG zeigten außerordentlich hohe Schrittzahlen, teilweise für das menschliche Auge unzählbar. Diese Unterschiede wurden mit einem linearen gemischten Modell ausgewertet, aus welchem Alter, Geschlecht und Drehrichtung eliminiert werden konnten, da sie keinen Einfluss auf die Varianz zeigten. Das Modell beinhaltete Daten von 324 Messungen. Jeweils 6 Drehungen pro Proband, 3 mal im Uhrzeigersinn und 3 mal gegen den Uhrzeigersinn. Es ergab sich hier ein hoch signifikanter Typ III-Effekt für Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Modellschätzungen (Least Square Means, LSM) von Patienten mit FOG waren signifikant höher als die von gesunden Kontrollpersonen (LSD 20,8;  $p < 0,0001$ ), und die von Patienten ohne FOG (LSD 17,2;  $p < 0,0001$ ). Post-hoc Vergleiche jedoch zeigten keinen Unterschied zwischen Patienten ohne FOG und gesunden Kontrollpersonen (LSD 3,7;  $p < 0,44$ ).



**Abbildung 15: Schrittzahl.** Dieses Diagramm zeigt die bereinigte mittlere Schrittzahl des gemischten Modells für eine 360° Drehung in den drei untersuchten Gruppen aufgeteilt nach Quadratgröße.

y-Achse: Anzahl der Schritte

Die bunten Balken stehen für die drei Gruppen gesunde Kontrollpersonen (HC, orange), Parkinsonpatienten ohne FOG (PD neg, hellblau) und Parkinsonpatienten mit FOG (PD pos, lila).

\* $p < 0,0001$ ; \*\* $p = 0,04$

Je kleiner die Quadrate als Drehfläche gewählt wurden, desto mehr Schritte wurden für eine vollständige 360° Drehung benötigt (gemischtes Modell Typ III Effekt  $F = 22,3$ ;  $p < 0,0001$ ). Post-hoc Vergleiche zeigten hier ein LSD von 5,7 zwischen 30 x 30 cm und 40 x 40 cm ( $p < 0,001$ ), von 3,5 zwischen

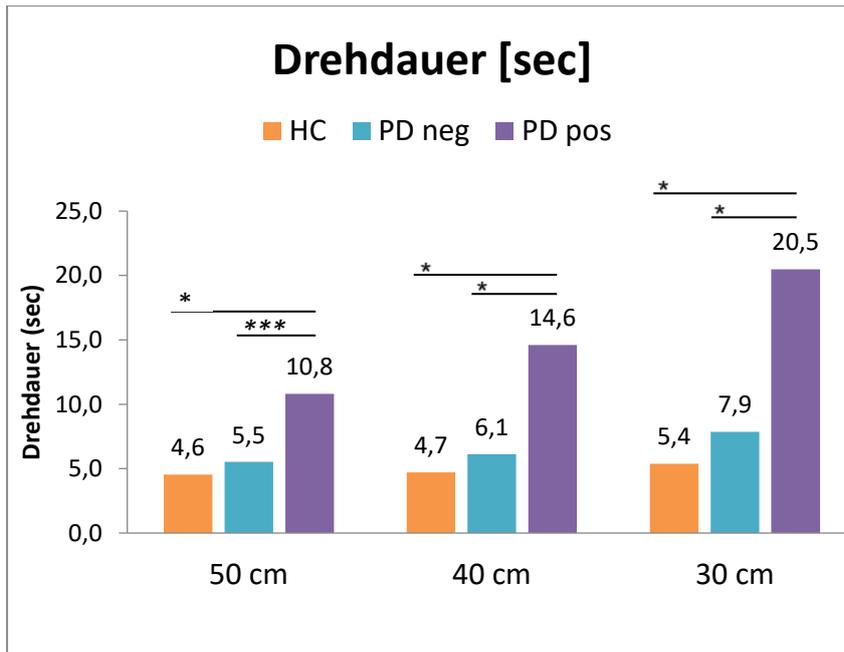
40 x 40 cm und 50 x 50 cm ( $p < 0,05$ , nicht signifikant) und von 9,2 zwischen 30 x 30 cm und 50 x 50 cm ( $p < 0,0001$ ).

Das gemischte Modell zeigte außerdem eine Interaktion zwischen dem Faktor Gruppe und dem Faktor Quadratgröße (gemischtes Modell Typ III Effekt  $F=7958,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Obwohl Probanden der Patientengruppe ohne FOG bei nur geringer räumlicher Begrenzung, zum Beispiel in den Quadraten mit 40 x 40 cm oder 50 x 50 cm, noch mit gleich vielen Schritten drehen konnten wie gesunde Kontrollpersonen, verschlechterte sich ihr Drehen im Vergleich zu den gesunden Probanden im kleinsten Quadrat mit 30 x 30 cm (LSD 5,4;  $p < 0,04$ ). Im Gegensatz hierzu konnten die gesunden Kontrollpersonen in allen drei Quadraten mit nur einer leichten Erhöhung ihrer Schrittzahl drehen (9,2 vs. 10,2 vs. 12,4). Patienten mit FOG benötigten entsprechend bereinigt 22,7, 30,6 und 40,9 Schritte im 50 x 50 cm, 40 x 40 cm und 30 x 30 cm Quadrat. Zur visuellen Veranschaulichung siehe auch Tabelle 2.

### **4.2.2 Dauer einer 360° Drehung**

Gleiches wie für die Schrittzahl galt auch für die Dauer einer 360°-Drehung. Eine Zunahme der Dauer für eine Drehung zeigte sich ebenfalls in allen drei Gruppen.

Wir fanden vergleichbare Ergebnisse für die Schrittzahl und die Drehdauer bei einer 360° Drehung. Die Zeitdauer, welche für eine Drehung benötigt wurde nahm zu, wenn die Probanden sich in räumlicher Begrenzung drehen sollten. Patienten mit Morbus Parkinson brauchten in allen drei Quadraten mehr Zeit für eine Drehung als gesunde Kontrollpersonen. Die gesunden Kontrollpersonen drehten mit konstanter Geschwindigkeit mit 4,6 Sekunden im 50 x 50 cm Quadrat, 4,7 Sekunden im 40 x 40 cm und mit 5,4 Sekunden im 30 x 30 cm Quadrat. Jedoch war die verlängerte Drehdauer beschränkt auf Patienten mit FOG. Ihre Drehdauer war 10,8 Sekunden im 50 x 50 cm Quadrat, 14,6 Sekunden im 40 x 40 cm und 20,5 Sekunden im 30 x 30 cm Quadrat. Im Vergleich war die Drehdauer für eine 360° Drehung bei Patienten ohne FOG ähnlich wie bei den gesunden Kontrollpersonen relativ konstant mit 5,5 Sekunden, 6,1 Sekunden und 7,9 Sekunden.



**Abbildung 16:** Drehdauer. Dieses Diagramm zeigt die bereinigte mittlere Drehdauer des gemischten Modells einer 360° Drehung in den drei untersuchten Gruppen aufgeteilt nach Quadratgröße.

y-Achse: Drehdauer in Sekunden

Die bunten Balken stehen für die drei Gruppen gesunde Kontrollpersonen (HC, orange), Parkinsonpatienten ohne FOG (PD neg, hellblau) und Parkinsonpatienten mit FOG (PD pos, lila).

\*  $p < 0,0001$ ; \*\*\*  $p = 0,000$

Das gemischte Modell für Drehdauer erbrachte signifikante Typ-III Effekte für den Faktor Quadratgröße ( $F 6,9$ ;  $p < 0,001$ ) und die Interaktion der Faktoren Gruppe und Quadratgröße ( $F 13,9$ ;  $p < 0,0001$ ), jedoch nicht für den Faktor Gruppe allein ( $F 1,8$ ;  $p < 0,17$ ).

Unterschiedlich zur Schrittzahl war die Drehdauer nur bei Patienten mit FOG stark durch die räumliche Begrenzung beeinflusst. So benötigte diese Gruppe zum Beispiel 5,9 Sekunden länger für eine Drehung im 30 x 30 cm Quadrat im Vergleich zum 50 x 50 cm Quadrat ( $p < 0,0001$ ). Gesunde Kontrollpersonen und Parkinson Patienten ohne FOG unterschieden sich nicht in der Drehdauer in einer der Quadratgrößen. Daher sollte die Trennlinie für Drehdauer zwischen Patienten mit FOG versus gesunde Kontrollpersonen und Patienten ohne FOG gezogen werden. Siehe auch hier wieder Tabelle 2.

Post-hoc Vergleiche	Schrittzahl (N)		Drehdauer (sec)	
	Differenz	Pr>Diff	Differenz	Pr>Diff
<b>Quadratgröße</b>				
30 vs 40	5,7	<0,0001	2,8	0,011
40 vs 50	3,5	0,05	1,5	0,16
30 vs 50	9,2	<0,0001	4,3	<0,0001
<b>Gruppe</b>				
HC vs PD neg	-3,7	0,44	-1,6	0,534
HC vs PD pos	-20,8	<0,0001	-10,4	<0,0001
PD neg vs PD pos	-17,2	<0,0001	-8,8	0,001
<b>Inner-Gruppen Vergleiche</b>				
HC 30 vs HC 40	-2,2	no	0,7	0.647
HC 40 vs HC 50	-1,1	no	0,2	0.909
HC 30 vs HC 50	-3,3	no	0,8	0.567
PD neg 30 vs. PD neg 40	-4,6	0,08	1,7	0.231
PD neg 40 vs. PD neg 50	-1,6	0,53	0,6	0.680
PD neg 30 vs. PD neg 50	-6,2	0,02	2,3	0.108
PD pos 30 vs. PD pos 40	-10,8	<0,0001	9,7	<0,0001
PD pos 40 vs. PD pos 50	-7,8	<0,0001	3,8	0.009
PD pos 30 vs. PD pos 50	-18,2	<0,0001	5,9	<0,0001
<b>Zwischen-Gruppen Vergleiche</b>				
50 HC vs 50 PD neg	-2,5	0,34	-1,0	0.504
50 HC vs 50 PD pos	-13,6	<0,0001	-6,2	<0,0001
50 PD neg vs 50 PD pos	-11,1	<0,0001	-5,3	0.000
40 HC vs 40 PD neg	-3,1	0,24	-1,4	0.335
40 HC vs 40 PD pos	-20,4	<0,0001	-9,9	<0,0001
40 PD neg vs 40 PD pos	-17,3	<0,0001	-8,5	<0,0001
30 HC vs 30 PD neg	-5,4	<0,0001	-2,5	0.089
30 HC vs 30 PD pos	-28,5	0,04	-15,1	<0,0001
30 PD neg vs 30 PD pos	-23,8	<0,0001	-12,6	<0,0001

**Tabelle 2:** Unterschiedsanalyse zwischen den einzelnen Kategorien mit 95%-Konfidenzintervall (Fisher LSD, least significant difference) aus Fietzek et.al 2017 (153)

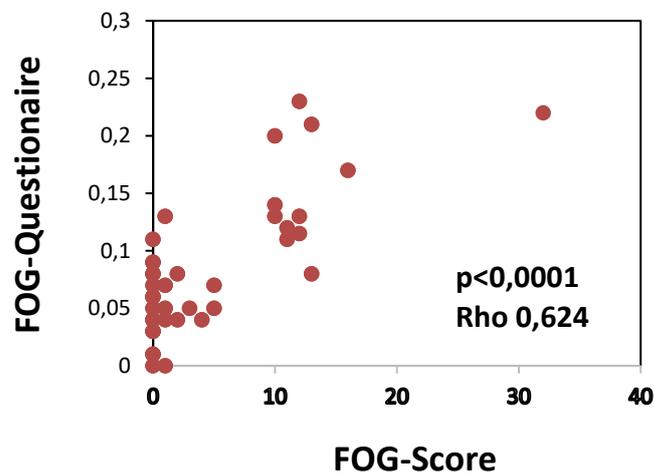
Wir konnten mit unseren Messergebnissen also zeigen, dass die Quadratgröße und auch der anamnestische FOG-Status Einfluss auf die Anzahl der benötigten Schritte, sowie auf die Dauer pro Drehung, hatten.

### 4.3 Betrachtung der Korrelation der erhobenen FOG-Parameter: FOG-Q, FOG-S und Anzahl der Schritte

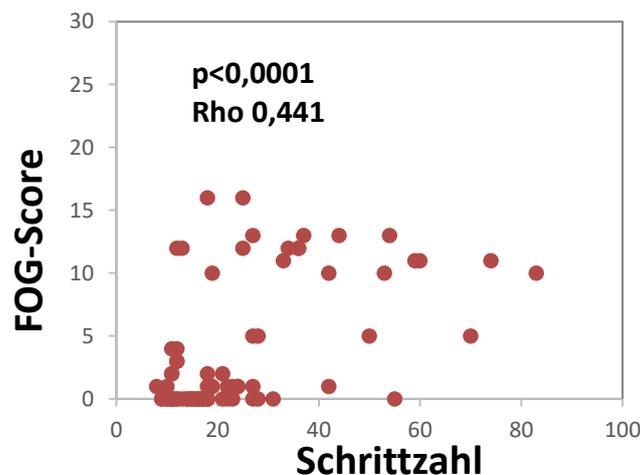
Wir fanden hoch signifikante Korrelationen zwischen der Selbstbeurteilung (FOG-Q) und der Expertenwertung (FOG-S) in der Gruppe der Morbus Parkinson Patienten mit FOG ( $p < 0,0001$ ;  $Rho = 0,62$ ).

Außerdem konnten wir zudem signifikante Korrelationen zwischen der Experteneinschätzung (FOG-S) und der objektiv über die Akzelerometrie gemessenen Anzahl der Schritte sehen ( $p < 0,00001$ ;  $Rho = 0,44$ ). Dies stützt ein weiteres Mal die Validität des FOG-Score.

Keine enge, aber eine dennoch signifikante Korrelation mit den kinematischen Daten zeigte sich bei der Gegenüberstellung von der Anzahl der Schritte mit dem FOG-Q ( $p < 0,00001$ ;  $Rho = 0,29$ ).



**Abbildung 17:** Korrelation zwischen Selbstevaluation (FOG-Q) und Experteneinschätzung (FOG-Score)



**Abbildung 18:** Korrelation zwischen Schrittzahl und Experteneinschätzung (FOG-Score)

## 5 Diskussion

Diese Arbeit beschreibt den Einfluss von räumlicher Begrenzung auf das Drehverhalten von Morbus Parkinson Patienten mit FOG und ohne FOG sowie von gesunden alters-gematchten Kontrollpersonen. Dies ist unseres Wissens das erste Mal, dass nicht die einzelnen FOG-Episoden, sondern mit Schrittzahl und Drehdauer für eine vollständige 360° Drehung auf der Stelle, sehr viel robustere Parameter in der Auswertung erfasst wurden.

### Zusammenfassung

Durch die Kombination von Drehungen und räumlicher Begrenzung, zweier bekannter Triggerfaktoren von FOG-Episoden, konnten wir zeigen, dass die Schrittzahl und die Drehdauer für eine Drehung auf der Stelle bereits bei weniger schwer betroffenen Patienten sowie bei gesunden Kontrollpersonen zunimmt und dass ein starker Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren besteht. Wir verzichteten bewusst auf eine Auswertung einzelner Freezingepisoden.

Wir fanden heraus, dass das Drehverhalten von allen Probanden, wenn sie sich in kleineren im Vergleich zu größeren Quadraten drehen sollten, durch diese räumliche Begrenzung stark beeinflusst wurde. So erhöhte sich zum Beispiel die Anzahl der Schritte und die Drehdauer bei allen Probanden. Jedoch war das Drehen bei Patienten mit Morbus Parkinson stärker beeinträchtigt, als bei gesunden Probanden der Kontrollgruppe. Außerdem drehten Patienten mit FOG mit zunehmender Verkleinerung der Drehfläche noch schlechter als Patienten ohne FOG. (153)

Drehungen sind ein häufiger Auslöser (Trigger) für FSN und FOG bei Menschen mit Morbus Parkinson im Alltag. (57) Sie stellen einen bedeutenden Risikofaktor für Stürze dar. Dies begründet, warum Drehungen häufig in standardisierten klinischen Tests, vor allem bezüglich der Schwere der Gangstörung bei Morbus Parkinson Patienten, verwendet werden. (104,136,154) Außerdem sind Drehungen ein im klinischen Alltag leicht durchzuführender Test. Daher wählten auch wir Drehungen, die als stärkster Triggerfaktor für FSN und FOG bekannt sind, als Gangsituation für unseren Test-Parcours und variierten zudem die räumliche Begrenzung durch entsprechende Bodenmarkierungen. Dies kann als experimentell von außen erzwungene Hypokinesie betrachtet werden. (155)

## **Diskussion der Methodik**

### **Akzelerometrie zur Aufzeichnung kinematischer Daten**

Apparative Messungen mit inertialen Sensoren direkt am Patienten, wie auch in unserer Untersuchung, sind weltweit auf dem Vormarsch. (81,156) So untersuchten beispielsweise Rodriguez-Moliner und Kollegen 2017 die wechselseitige Beziehung zwischen den Gangparametern des motorischen MDS-UPDRS Teil III und einem von ihnen entwickelten Akzelerometrie-Algorithmus. (109) 75 Morbus Parkinson Patienten sollten hierfür, ausgestattet mit einem inertialen Sensor, welcher an der Hüfte befestigt wurde, gehen und die motorischen Punkte des MDS-UPDRS Teil III absolvieren. Alle Untersuchungen fanden im häuslichen Umfeld der Probanden statt. Rodriguez-Moliner fanden heraus, dass dieser Algorithmus eine hohe Korrelation zu den axialen Tests (Gehen, Aufstehen vom Stuhl, globale Bradykinese und Haltung) des MDS-UPDRS Teil III aufweist und somit eine sinnvolle Ergänzung zu diesem darstellt. Vor allem Patienten mit motorischen Fluktuationen könnten so zukünftig kontinuierlich zu Hause überwacht und deren Therapie besser angepasst werden. (108) Auch wir nutzten solche inertialen Sensoren für unsere Messungen, da Drehungen, im Gegensatz zu linearem Geradeausgehen, mit anderen Methoden, wie zum Beispiel Videoaufzeichnungen mit 3D-Infrarotkameras oder Fußschaltern, schwer zu messen sind. Beim Drehen bewegen sich nicht beide Füße in die gleiche, sondern in entgegengesetzte Richtungen. Im Gegensatz zu Rodriguez-Moliner fanden unsere Untersuchungen jedoch nicht bei den Patienten zu Hause, sondern in einem standardisierten klinischen Setting statt, um eine bessere Vergleichbarkeit der aufgezeichneten Daten zu ermöglichen. Wir untersuchten nicht die direkte Korrelation zwischen dem MDS-UPDRS Teil III und unseren kinetischen Parametern, jedoch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere (Höhe des Punktwertes des MDS-UPDRS Teil III) und den von uns ermittelten Parametern, Schrittzahl und Drehdauer, wodurch die Ergebnisse von Rodriguez-Moliner unsere stützen.

Wir benutzten inertielle Gyroskop-Sensoren und Akzelerometer am Rücken und an den unteren Extremitäten um die kinematischen Besonderheiten der Drehungen unserer Probanden aufzuzeichnen. Die meisten anderen Arbeiten, die sich mit Drehungen bei Morbus Parkinson Patienten mit und ohne FOG befassten, nutzten 3D-Infrarot-Kameras und reflektierende, am Körper angebrachte Markierungen, um Gangparameter aufzuzeichnen und später auszuwerten. (157) Weitere Möglichkeiten waren Fußschalter (140,158), Videoaufzeichnungen (159) oder wiederum Akzelerometer (100). Auch unterteilten die meisten Forschungsgruppen ihre Probanden lediglich in Morbus Parkinson Patienten und gesunde alters-gematchte Kontrollpersonen. Nur wenige

untersuchen wie wir eine weitere Aufteilung der Morbus Parkinson Patientengruppe in zwei weitere Subgruppen: Parkinsonpatienten mit FOG und Parkinsonpatienten ohne FOG. (140,157)

Die Wavelet-Analyse der Daten erlaubte das Aufdecken von sich wiederholenden Wavelet-ähnlichen Mustern, allerdings in wechselnden Frequenzen. (160) Unter Berücksichtigung der verschiedenen Darstellungen der Schritte in den Gyroskop- und Akzelerometer-Daten wurde klar, dass kein typisches Schritt-Muster für Drehungen existiert. Daher konnten wir Schritt-Aufzeichnungs-Algorithmen für normales Gehen (beide Füße bewegen sich nach vorne) nicht verwenden, da bei Drehungen die Bewegung der Füße sowohl vorwärts als auch rückwärts gerichtet sein kann. Dennoch können mit Wavelet-Analysen sich wiederholende Muster in einer Aufnahmespur zuverlässig erkannt und herausgefiltert werden, welche dann interpretiert werden müssen. Wir wählten daher für unsere Auswertung die Höchstwerte der Wavelet-Koeffizienten mit maximaler Varianz als Ereignis und konnten so die Anzahl der durchgeführten Schritte eines jeden Probanden ermitteln. Dieser Ansatz unterscheidet unsere Arbeit von vielen anderen, da wir alle einzelnen Schritte aufzeichneten und auswerteten, anstatt nur die Anzahl an FOG-Episoden zu quantifizieren. Limitiert ist diese Vorgehensweise durch die manuelle Auswahl des Schwellenwertes im Matlab-Auswertprogramm, wodurch es theoretisch zu einer falschen Schrittzahl kommen konnte. Allerdings wurde der Algorithmus in jeder Aufzeichnung durch das Anschauen der Daten kontrolliert, weil die regelmäßig sich wiederholendem Muster der einzelnen Schritte für das menschliche Auge gut zu erkennen sind (siehe Abb. 10). Somit diente der Algorithmus als Erleichterung, da die Ereignisse theoretisch auch manuell hätten markiert werden können, was allerdings sehr viel aufwändiger gewesen wäre.

### **Beeinflussende Faktoren auf das Drehverhalten - Die Größe der Drehfläche ist entscheidend**

Durch die apparative Messung der kinetischen Gangparameter konnten wir zeigen, dass vor allem die exakte Kenntnis der Größe einer Bodenmarkierung eine wichtige Rolle bei der Untersuchung von Gangstörungen spielt und die Drehparameter beeinflusst.

Daher sollte die Größe der Drehfläche zukünftig bei der Erstellung von Testbögen, welche schnelle Drehungen (136) oder Pirouetten (154) verwenden, wie zum Beispiel auch in der MDS-UPDRS Teil III.13 (104), einheitlich festgelegt und beachtet werden, um wirklich vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. In der Tat werden immer wieder Studien zu Drehungen publiziert, die dem Patienten erlauben, im Kreis zu gehen, anstatt ein echtes Drehen der Patienten auf der Stelle zu erzwingen. Hierdurch kommt es zu Verfälschungen und Interpretationsvariationen.

### **Chancen und Grenzen unseres Versuchsaufbaus**

Alle Probanden waren in der Lage unseren Parcours zu absolvieren. Lediglich auf Nachfrage gaben die Patienten zum Teil an, dass die Begrenzung der Unterstützungsfläche während der Drehungen ein leichtes Unsicherheitsgefühl verursachte. Es musste aber dennoch kein Durchgang wegen der Angst zu stürzen abgebrochen werden. Die Sicherheit der Probanden wurde außerdem zu jeder Zeit durch einen nebenstehenden Untersucher gewährleistet.

Haertner und Kollegen untersuchten 2018 den Einfluss der Angst zu stürzen auf das Drehverhalten. Sie testeten ihre Probanden sowohl im klinischen Setting in einem standardisierten Parcours, welcher drei 180°-Drehungen beinhaltete, als auch im Alltag im häuslichen Umfeld über 12 Tage. Alle Probanden trugen Sensoren am unteren Rücken zur Aufzeichnung der Drehungen, welche nachfolgend ausgewertet wurden. Sie fanden heraus, dass Morbus Parkinson Patienten, welche Angst hatten zu stürzen, länger für eine einzelne Drehung brauchten, sich langsamer drehten und kleinere, unvollständige Drehungen ausführten, als diejenigen ohne Angst. Eine positive Sturzanamnese hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Drehverhalten der Probanden. (161) Wir hingegen haben lediglich eine Sturzanamnese erhoben und können daher nicht ausschließen, dass unsere Daten durch die Fallangst einzelner Probanden beeinflusst wurden, auch wenn die Durchführung des Testparcours für unsere Probanden augenscheinlich kein Problem darstellte. Im klinischen Alltag kann es dennoch vorkommen, dass Patienten mehr Angst haben, als bei unseren Untersuchungen, was die Messungen beeinflussen oder eine Durchführung des Tests vor allem im kleinsten Quadrat (30 cm) nicht mehr möglich machen könnte. Dieser Test stellte jedoch den besten Prädiktor für FOG dar und sollte daher immer versucht werden. Sehr ängstliche oder sturzgefährdete Patienten allerdings müssen mit gebührender Vorsicht untersucht werden oder können unter Umständen diesen Test nicht adäquat durchführen. Gleiches gilt für Patienten, welche auf eine ständige Gehhilfe, wie beispielsweise einen Rollator, angewiesen sind. Auch für sie ist eine Drehung auf der Stelle, wie sie vor allem in unserem Quadrat mit 30 cm innerer Kantenlänge gefordert wird, nicht möglich, weshalb dies auch ein Ausschlusskriterium in unserem Untersuchungsprotokoll darstellte. Dies ist eine relevante Limitation des Paradigmas, da nicht alle Patienten mit FOG diese Tests durchlaufen können.

Die Beobachtung, dass vor allem das Drehen im kleinsten Quadrat einen guten Vorhersagewert für das Auftreten von FOG-Episoden hat, konnte auch durch die Arbeit von Peterson und Kollegen bestätigt werden. Sie zeigten in einem schönen Ansatz, dass die Anzahl der auftretenden FOG-Episoden während einer Drehung abhängig vom Drehradius und Drehwinkel und umso höher ist, je enger der Radius für eine Drehung gewählt wird. (140) Sie untersuchten hierfür ein Probandenkollektiv bestehend aus 19 Morbus Parkinson Patienten mit FOG, 12 Morbus Parkinson Patienten ohne FOG und 10 altersgematchten gesunden Kontrollpersonen. Alle Probanden durchliefen sechs Stationen

verschiedener Gangaufgaben in zufälliger Reihenfolge. Sie sollten 10 m vorwärts und rückwärts gehen und sich in einem großen (3 m) und einem kleinen (0,6 m) vorgegebenen Radius um die eigene Achse nach links und rechts drehen. Alle Aufgaben sollten in selbstgewählter Geschwindigkeit absolviert werden. Zur Aufzeichnung der Gangmuster erhielten alle Probanden Fußschalter, welche an den Schuhsohlen im Bereich von Zehen und Ferse befestigt wurden und so Fersenkontakt und Zehenablösung registrieren konnten. Außerdem wurde von jedem Probanden zur späteren Auswertung eine Videoaufzeichnung angefertigt. Die Untersuchung fand im Medikamenten-OFF nach mindestens 12-stündiger Pause der antiparkinsonischen Medikation statt. (140) Sie fanden heraus, dass in der Gruppe der Probanden mit FOG während der Untersuchung FOG-Episoden vor allem beim Rückwärtsgehen und beim Drehen im kleinen Radius auftraten, wohingegen beim Vorwärtsgehen und Drehen im großen Radius kaum FOG-Episoden zu ermitteln waren. (140) Diese Untersuchung untermauert unsere Ergebnisse, dass eine räumliche Begrenzung das Drehverhalten beeinflusst.

Da auch bereits hinlänglich bekannt ist, dass kognitive Faktoren das Gehen beeinflussen können (162,163), haben wir die kognitiven Funktionen unserer Probanden mittels MoCA-Test ermittelt. Allerdings konnten wir in der Auswertung der Daten keinen relevanten Einfluss des MoCA-Testergebnisses auf die Ausführung der Drehungen feststellen. Die Absolvierung des Parcours in unserer Untersuchung war demnach auch für Patienten mit leichten kognitiven Defiziten noch gut zu bewältigen und hat unserer Meinung nach das Messergebnis nicht verfälscht.

### **Diskussion der Ergebnisse**

#### **anamnestischer FOG-Status und Größe der Bodenmarkierung sagen Auftreten von FOG vorher**

Unsere Ergebnisse zeigen vor allem den wichtigen Einfluss der räumlichen Begrenzung (Größe der Bodenmarkierungen) auf das Drehverhalten von Patienten mit Morbus Parkinson, welche FSN und FOG erfahren. Frühere Beobachtungen Anderer, dass räumliche Begrenzungen die Schrittausführung und das Drehverhalten beeinflussen, stützen unsere Ergebnisse. (50,132,133,140) So konnten zum Beispiel Peterson und Kollegen wie oben beschrieben zeigen, dass zusätzlich zum Einfluss des Drehwinkels (90°, 180° oder 360°) auf das Auftreten von FOG auch eine Korrelation zwischen dem möglichen vorgegebenen Drehradius und dem Auftreten von FOG-Episoden bei Patienten mit Morbus Parkinson besteht. (140,157) Dies beinhaltet, dass die Häufigkeit von FOG zunimmt, wenn enge Drehungen mit räumlicher Begrenzung erfolgen müssen. (140,157)

Das Konzept des Sequenzeffektes, erstmals von Marsden und Brown (63) postuliert, beinhaltet vor allem die Fehlfunktion der Basalganglien mit dem Unvermögen adäquate Bewegungsamplituden im Gangablauf zu produzieren. Dies bildet die Voraussetzung für umweltgetriggerte Episoden mit

weiterem Amplitudenverlust und letztendlich vollständiger motorischer Blockade. Auch Iansek und Kollegen nahmen das Modell des Sequenzeffektes als Erklärung dafür, wie ein hyposkalierter Gang zu Festination führen kann. (62) Es ist aber unseres Wissens das erste Mal, dass gezeigt wurde, dass nicht die Anzahl an tatsächlichen akinetischen FOG-Episoden erfasst wurde, sondern die Anzahl der einzelnen Schritte von Patienten mit Morbus Parkinson für eine 360°-Drehung. Diese ist umso höher und die Dauer dieser Drehung umso länger, je kleiner die von außen vorgegebene Begrenzung für das Drehen ist. Dies ist ein klinisch sehr viel robusterer und einfacher reproduzierbarer Parameter, als die Erfassung einzelner FOG-Episoden. Am besten kann diese Erkenntnis unserer Meinung nach durch den Sequenzeffekt erklärt werden. Das wiederum verdeutlicht, warum wir diese Auffälligkeit bei Parkinsonpatienten stärker ausgeprägt beobachten konnten, als bei gesunden Kontrollpersonen. Ganz besonders zu messen war die Gangstörung bei denjenigen Probanden mit anamnestisch berichtetem FOG, welche in unserer Untersuchung den FOG-Status „FOG positiv“ (FOG+) erhielten.

Sowohl die visuelle räumliche Begrenzung, als auch das zunehmende Kleinerwerden des erlaubten Bewegungsradius, führen zu ineffektivem Drehverhalten bei Menschen mit Morbus Parkinson. Diese experimentelle Beobachtung, dass eine solche von extern aufgedrängte Reduktion der Bewegungsamplitude zunehmend zu mehr Schritten und einer längeren Drehdauer führt, kann eine Erklärung dafür sein, warum enge Drehungen eine solch risikoreiche Situation für Stürze bei Menschen mit Morbus Parkinson, insbesondere bei Parkinsonpatienten mit FOG, darstellen.

Die Anzahl der Schritte und die Dauer für 360°-Drehungen sind zum einen durch die vorgegebene Quadratgröße und zum anderen durch den von den Probanden selbst berichteten FOG-Status vorhersagbar. Je kleiner das Quadrat für die Drehung gewählt wird, desto mehr Schritte und Zeit werden für eine Drehung benötigt. Während gesunde Probanden ihre Schrittzahl pro Drehung auch bei einer Verkleinerung der Drehfläche der Bodenmarkierung weitgehend konstant halten konnten, zeigten Patienten mit Morbus Parkinson eine deutliche Zunahme der Schrittzahl. Gleiches galt auch für die benötigte Zeitdauer einer 360°-Drehung um die eigene Achse. Insbesondere Patienten, die angaben im Alltag unter FOG-Episoden zu leiden, zeigten außer tatsächlichen Freezing-Episoden, welche auffielen, aber von uns nicht explizit erfasst wurden, auch eine sehr starke Zunahme der benötigten Schrittzahl. Diese große Anzahl an Schritten war teilweise mit dem menschlichen Auge kaum zu erfassen, geschweige denn zu zählen. Daher wurde der Akzelerometrie in unserem Setting ein bedeutender Aspekt zu Teil.

Eine unserer Untersuchungen sehr ähnliche Arbeit veröffentlichten 2017 Mancini und Kollegen. Auch sie ließen 54 Probanden mit Morbus Parkinson (16 FOG+ und 12 FOG-) und 14 gesunde Kontrollpersonen auf der Stelle 360°-Drehungen in beide Richtungen durchführen. (164) Es erfolgte hier aber keine räumliche Begrenzung. Diese von außen auferlegte Begrenzung der Drehfläche erwies

sich in unserer Untersuchung jedoch als äußerst wichtiger Faktor und hatte großen Einfluss auf die Anzahl der Schritte und auf die Auslösung von FSN und FOG und lieferte nachfolgend eine bessere Vergleichbarkeit der aufgezeichneten Parameter. Mancini und Kollegen verwendeten ebenfalls ähnliche inertielle Sensoren wie wir, befestigt an beiden Beinen und am Rumpf und zeichneten die Drehungen zudem auf Video auf, um sie später von zwei unabhängigen, zum FOG-Status der Probanden verblindeten, Experten auf FOG untersuchen zu lassen. Die Untersuchungen fanden im Gegensatz zu unseren im Medikamenten-OFF statt. Mancini und Kollegen fanden heraus, dass 360°-Drehungen mehr FOG auslösen als ein einfaches Geradeausgehen. Außerdem war die Freezing Ratio (Trippelfrequenzen 3-8 Hz geteilt durch Gangfrequenzen 0,5-3 Hz) signifikant höher bei Probanden der FOG+ Gruppe. Die Einteilung in die FOG+ und FOG- Gruppe erfolgte analog zu unserer anhand des NFOG-Q. So gruppierten sie alle Probanden mit einem Punktwert >3 im NFOG-Q in die Gruppe der FOG+ ein. (164) Die Experteneinschätzung zeigte eine hoch signifikante Korrelation mit der objektiven apparativen Messung der FOG-Schwere. Lediglich die Geschwindigkeit der Drehungen unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant. Jedoch zeigte sich, dass Morbus Parkinson Patienten bereits eine längere Drehdauer und mehr Schritte benötigen, um eine 360°-Drehung zu vollenden, auch wenn die Geschwindigkeit beim Geradeausgehen noch normal ist. (164) Im Jahr darauf (2018) veröffentlichten Mancini und Kollegen eine weitere Arbeit zum Drehen von Morbus Parkinson Patienten im häuslichen Umfeld. (165) Wieder trugen die Probanden für 3 Tage einen inertialen Sensor am Gürtel, welcher Gehen und Drehen identifizieren und aufzeichnen konnte. Die Auswertung ergab, dass sich zwar die Qualität des Drehens in den verschiedenen Gruppen (PD FOG+ und PD FOG-) unterschied, jedoch nicht die Quantität. Sie schlossen daraus, dass Probanden der Morbus Parkinson FOG+ Gruppe nicht versuchten das Drehen zu vermeiden, obwohl dadurch Freezing-Episoden ausgelöst werden können. Allerdings führten sie kleinere und unvollständige Drehungen aus und die Bewegungen waren ruckartiger als bei Morbus Parkinson Probanden ohne FOG. Die Schwere des Freezings, welche anhand des NFOG-Q ermittelt wurde, war mit dem Ausmaß des Drehwinkels einer Drehung assoziiert. So machten schwerer betroffene Patienten eher Drehungen mit einem kleineren Drehwinkel. (165) Auch bei uns hatte die Schwere des anamnestisch ermittelten FOG einen Einfluss auf das Drehverhalten, die Drehdauer und die Anzahl der benötigten Schritte. Beide Arbeiten von Mancini und Kollegen untermauern somit unsere Ergebnisse.

Spildooren und Kollegen beschreiben in ihrem Review 2019 noch weitere Studien, welche die Anzahl der Schritte für eine Drehung als Messparameter zur Auswertung heranzogen. (157) Allen gemeinsam war das Ergebnis, dass Probanden mit FOG deutlich mehr Schritte für eine Drehung brauchten als Probanden ohne FOG oder gesunde Kontrollpersonen. (157) Es zeigte sich jedoch, dass der Unterschied in der Schrittzahl umso deutlicher wird, je größer der Drehwinkel ist. So ist die Zunahme

der Anzahl der Schritte der unterschiedlichen Subgruppen bei einer Drehung um 90° und 180° noch nahezu gleich, wohingegen sich bei 360°-Drehungen eine deutlichere Steigerung der Schrittzahl zeigt. (157) Dies verdeutlicht ein weiteres Mal die Notwendigkeit der genauen Definition des Umfangs der untersuchten Drehungen in klinischen Tests, wie in unserem Ansatz erfolgt, und stützt unsere These, dass eine vollständige 360°-Drehung um die eigene Achse eine größere Vorhersagewahrscheinlichkeit in der Aufdeckung von FSN und FOG hat, als kleinere Drehungen.

### **FOG ist mehr als nur „Einfrieren“ – verschiedene Phänotypen des FOG**

Beim Freezing-Phänomen handelt es sich unserer Meinung nach eher um eine dauerhaft zugrundeliegende Gangstörung mit neuropathologischem Korrelat, die mit einer Hyposkalierung der Bewegungen einhergeht. Auch andere Autoren beschreiben das Freezing als vielgestaltiges Phänomen und benennen vor allem drei Phänotypen von FOG: das Trippeln auf der Stelle und das vorwärts Schlurfen mit winzigen Schritten, welche beide noch zum Freezing mit Schrittversuch gezählt werden, und letztendlich die komplette Akinesie ohne beobachtbare Bewegung. (166,167) Allerdings sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Korrelate weiterhin unzureichend verstanden. (167) Durch den zusätzlich auftretenden Sequenzeffekt, mit immer kleiner werdenden Schritten, führt die zugrundeliegende Gangstörung letztendlich zu einer akinetischen Freezing-Episode. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits 2009 von Chee und Kollegen auf einem Laufband gemacht und stützen damit unsere Beobachtungen. (50) Sie nahmen an, dass durch eine Reduktion der Schrittlänge der Sequenzeffekt und nachfolgend auch FOG-Episoden ausgelöst werden können und untersuchten 26 Morbus Parkinson Patienten mit und ohne anamnestisch berichtetem FOG sowie gesunde Kontrollpersonen. Die Probanden sollten auf einem Laufband zunächst mit selbstgewählter, dann mit durch Bodenmarkierungen von extern vorgegebener, zunehmend verkürzter Schrittlänge gehen. Alle Tests wurden im Medikamenten OFF durchgeführt und auf Video zur späteren Auswertung aufgezeichnet. Parkinsonpatienten mit FOG zeigten eine deutlich geringere Schrittlänge und gingen insgesamt langsamer, als Parkinsonpatienten ohne FOG oder gesunde Kontrollpersonen. Außerdem zeigten sich mit zunehmender Schrittlängenverkürzung auch mehr FOG-Episoden entsprechend dem ursprünglich von Marsden 1989 (63) beschriebenen und von Iansek und Kollegen 2006 aufgegriffenen Sequenzeffekt (62,155).

Gleiches zeigte sich auch in unserem Ansatz. Je mehr Begrenzung die Probanden von außen erfuhren (kleiner werdende Quadrate), desto langsamer wurden die Drehungen und desto mehr und kleinere Schritte wurden benötigt. Im Gegensatz zu Chee und Kollegen (50) lag unser Schwerpunkt aber nicht im Zählen der daraus resultierenden akinetischen FOG-Episoden, sondern vielmehr auf den zugrundeliegenden Auffälligkeiten im Gangablauf, welche schlussendlich zum akinetischen FOG

hinführen. Dies war allerdings mit dem Auge oft nicht sichtbar, weshalb wir statt Videoaufzeichnungen inertielle Sensoren am Körper der Probanden verwendeten. Auch haben wir in unserer Studie nicht die Anzahl der Freezing-Episoden betrachtet, sondern die einzelnen Schritte der Probanden, deren Timing und Variabilität gezählt. Hierfür haben wir Trägheitssensoren benutzt, um den gesamten Gangablauf der Probanden aufzuzeichnen und zu einem späteren Zeitpunkt (offline) auszuwerten. Wir nahmen an, dass dies ein sehr viel robusterer Parameter sein würde, um Gangstörungen bei Morbus Parkinson Patienten im klinischen Setting zu erfassen, anstatt des Versuchs einzelne FOG-Episoden zu zählen. Außerdem hofften wir so unsere Hypothese, dass FOG ein linearer, kontinuierlicher Prozess einer grundlegenden Gangstörung bei Menschen mit Morbus Parkinson ist zu stützen.

Unserer Meinung nach besteht FOG eben nicht nur aus einzelnen Episoden, sondern ist stets als grundlegende Gangstörung bei Patienten mit Morbus Parkinson oder anderen parkinsonähnlichen Gangstörungen vorhanden und besteht ebenso nicht nur aus den augenscheinlichen akinetischen Phasen des Freezings, in denen es zu einem kompletten Stopp der Bewegungen kommt, sondern auch aus Trippelschritten und FSN. Ähnlich erscheint auch das von Plotnik und Kollegen postulierte Schwellenmodell, wonach bei Morbus Parkinson Patienten mit FOG eine asymmetrische Gangstörung besteht, welche bei Erreichen einer gewissen Schwelle in eine akinetische FOG-Episode münden kann. (73) Dieses Modell wird durch die Arbeiten von Köhler, Nonnekes und Bloem von 2019, in denen sie den Einfluss von Levodopa auf das Auftreten von FOG beschreiben, gestützt. So wird klar, dass vor allem seit Einführung der Langzeit-Therapie mit L-Dopa verschiedene Phänotypen des Freezings auftreten. (166,167) So untersuchten sie in einer Arbeit die Prävalenz von FOG vor der Einführung der Therapie mit Levodopa vor 1972. Sie sichtet Patientenessays und Filmsequenzen der Patienten und fanden nur sehr wenige Beschreibungen von FOG-Episoden in den Aufzeichnungen. Falls doch über diese Gangstörung berichtet wurde, so wurde diese stets als akinetische Form des FOG beschrieben. Nach Einführung der L-Dopa-Therapie wurde das Auftreten von FOG-Episoden zunehmend häufiger beschrieben. Auch die Formen des Trippelns auf der Stelle oder Schlurfens mit kleinen Schritten tauchen erst jetzt in der Literatur auf. (166) Als Erklärungsversuche für dieses Phänomen beschrieben sie drei mögliche Szenarien. Erstens waren schwer betroffene Parkinsonpatienten, welche unter schwerem FOG litten vor der Einführung der L-Dopa-Therapie möglicherweise gar nicht mehr in der Lage zu Gehen, weshalb man auch das FOG nicht beobachten konnte. Zweitens hatten die Menschen damals eine kürzere Lebenserwartung, das heißt die Krankheitsdauer war eventuell zu kurz um FOG zu entwickeln. Und drittens wird den Gangstörungen heute durch den Untersucher deutlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt. (166) Allerdings ist es natürlich auch möglich, dass chronischer Levodopagebrauch tatsächlich die Frequenz von FOG-Events erhöhen kann.

Bereits 1971 beschrieb beispielsweise Barbeau in einer Untersuchung an 80 Patienten mit Morbus Parkinson, dass FOG insbesondere im 2. Jahr nach Beginn der Therapie mit Levodopa auftritt und nach 6 Jahren Levodopa-Therapie bereits 55% der Patienten unter FOG-Episoden leiden. (168,169)

Der Trippeln-auf-der-Stelle-Phänotyp konnte auch in einer Studie mit Makaken mit durch MPTP-induziertem Morbus Parkinson und Langzeit-Levodopa-Therapie beobachtet werden. Diese Beobachtungen legen nahe, dass Langzeit-Levodopa-Therapie das Auftreten von FOG-Episoden steigert und den Phänotyp dieser Gangstörung verändert, von kompletter Akinesie zu Schlurfen mit kleinen Schritten oder Trippeln auf der Stelle. (167) Die Langzeit-Therapie mit L-Dopa resultiert im Verlust der kompensatorischen Dopaminrezeptorregulierung und nicht mehr anpassungsfähiger neuronaler Plastizität des Striatums. Bei Morbus Parkinson mit FOG könnte diese abnormale Plastizität durch L-Dopa zu erhöhten Schwellenwerten der postsynaptischen Rezeptoren in der motorischen Schleife, welche Striatum, prämotorische und supplementärmotorische Area verbindet, führen, sodass zu deren Aktivierung eine höhere Dopaminkonzentration nötig wird. Da diese Motorschleife essentiell für die Feinregulation im Gangablauf ist und vor allem für komplexere Gangsituationen, wie zum Beispiel Ganginitiation und Drehen, notwendig ist, sind vor allem diese Situationen dann beeinträchtigt. (167) Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum FOG im Medikamenten-OFF häufiger auftritt als im Medikamenten-ON. Ohne Levodopa ist es noch schwieriger diese erhöhte Reizschwelle zu erreichen. Dies führt dazu, dass im Verlauf sukzessive die L-Dopa-Dosis gesteigert wird, um FOG weiterhin zu reduzieren. Gleichzeitig kommt es hierdurch aber zu einem Teufelskreis, mit Stimulation der Fehlanpassung der Plastizität mit immer höher werdenden Schwellenwerten und somit Verschlimmerung von FOG auf lange Sicht, da die L-Dopa-Dosis irgendwann aufgrund von Resistenz oder Nebenwirkungen nicht mehr weiter gesteigert werden kann. (167) Um das Phänomen des Trippelns unter L-Dopa zu erklären, muss man zusätzlich beachten, dass die Gangkontrolle nicht nur von der Motorschleife, sondern auch von kognitiven und limbischen Einflüssen abhängig ist. (78) Bei Patienten mit Morbus Parkinson sind nun die motorischen Schleifen ausgehend von der Substantia nigra Pars compacta aber mehr beeinträchtigt, als die limbischen und kortikalen Schleifen aus der ventralen tegmentalen Area. (170) L-Dopa könnte hier zu einem wachsenden Missverhältnis zwischen aktivierten kognitiven und limbischen Schleifen und unterstimulierten Motorschleifen führen. Diese Dissoziation aus Wunsch und Fähigkeit könnte dann beim Versuch einen Schritt zu machen in FOG resultieren, was dann vor allem als FOG mit Schrittversuch, also als Trippeln auf der Stelle, sichtbar würde. (167)

### **Signifikante Korrelation zwischen objektiven kinematischen Parametern und Experteneinschätzung**

Die Validität unserer Daten wird durch die sehr gute Korrelation zwischen den beiden klinischen Beobachtungsprotokollen, FOG-S und FOG-Q, welche wir genutzt haben, um den FOG-Status der Patienten festzustellen, bestätigt.

Neu ist unser Ansatz, eine Korrelation zwischen den kinematischen Daten und einer Experten-Einschätzung (FOG-S) herzustellen, in der die Bewertung nicht auf Quantifizierung der einzelnen FOG-Episoden beruht, sondern auf der Annahme, dass Festination die schwächere Form von Freezing als akinetisches FOG ist. Wir sahen hier eine signifikante Korrelation zwischen der Experten-Einschätzung im FOG-S und der objektiv mittels Akzelerometrie gemessenen Anzahl der Schritte. Diese Beobachtung bestätigt die Annahme einer zugrundeliegenden Gangpathologie mit ineffektiven Schritten und Ganginitiierungsstörung, welche bei Morbus Parkinson Patienten mit FOG zu FOG-Episoden führen kann.

Allerdings konnten wir zwischen der subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten und der objektiv gemessenen Schrittzahl keine signifikante Korrelation erkennen. Dies macht unserer Meinung nach die Defizite des Patientenfragebogens (FOG-Q) zur alleinigen Verwendung bei der Erfassung von FOG deutlich.

### **Ausblick**

Das Drehen auf Bodenmarkierungen ist ein einfaches, im klinischen Alltag leicht anwendbares Verfahren für die Untersuchung und Provokation von FOG bei Patienten mit Morbus Parkinson. Dies wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits 2010 postuliert und hierauf gründet sich der FOG-Score, der als Messinstrument zunehmend häufiger genutzt wird. (105)

Unsere Untersuchungen machen jedoch deutlich, dass die Größe des Quadrates, in dem gedreht werden soll, eine sehr große Rolle spielt. Im FOG-Score ist zum Beispiel eine Quadratgröße von etwa 40 cm Kantenlänge vorgegeben, jedoch sahen wir die größten Auffälligkeiten und Unterschiede zwischen Freezern und Nicht-Freezern in einem noch kleineren Quadrat von nur 30 cm innerer Kantenlänge. Also stellt sich die Frage, wie groß das Quadrat in Zukunft gewählt werden sollte, um eine möglichst hohe Sensitivität des Tests zu erreichen und bei Patienten Festination und Freezing klar zu erkennen. Bestenfalls könnte dies dann bereits gelingen, bevor sie selbst durch die Gangstörung im Alltag beeinträchtigt werden. Dieses frühzeitige Erkennen ist unseres Erachtens nach unbedingt notwendig, um eine optimalere Behandlung und somit gegebenenfalls auch eine Reduktion des Sturzrisikos der Patienten mit Morbus Parkinson zu erreichen.

Die lineare Begrenzung der Schrittlänge kann in unserem Versuchsaufbau als von außen herbeigeführte Verkleinerung der Bewegungen angesehen werden, was für das weitere noKleinerwerden der Bewegungen prädisponierend wirkt. (155)

Eine Schrittzählung könnte also ein guter Parameter sein, um das Kontinuum zwischen gesund, FSN (als Vorstufe von akinetischem FOG) und FOG darzustellen. Allerdings kann dies, bei starker Einschränkung des Gangablaufs durch Freezing, wie oben erwähnt, mitunter schwierig werden. Besser wäre daher die Entwicklung eines einfachen Akzelerometer-Sensors, welcher die Bewegungen in einem unkomplizierten, überall realisierbaren Parcours mit Drehungen aufzeichnet und am besten sofort auswertet. So könnten auch Untersuchungen im häuslichen Umfeld der Patienten stattfinden, was ein noch individuelleres Monitoring der Krankheitsprogression und deren Behandlung ermöglichen kann. Hierdurch ergeben sich wiederum Möglichkeiten für die individuelle Anpassung der Therapie, zum Beispiel mittels an das Monitoring gekoppelten Medikamentenpumpen, und somit eine verbesserte Lebensqualität für die Patienten.

Wir werteten außerdem nur vollständige Drehungen aus - inklusive aller FOG-Episoden und den dazwischenliegenden Zeitabschnitten - was die Interpretation dieser Gangstörung beeinflussen könnte. Zur weiteren Charakterisierung könnten in zukünftigen Untersuchungen Messungen der exakten Zeitdauer des Freezings durch Sensoren hilfreich sein.

Unsere Beobachtungen ergaben außerdem auch einen nicht-medikamentösen therapeutischen Ansatz. Zum Beispiel das Erlernen von Cueing-Strategien, wie Takt klopfen, zählen oder über gedachte Linien steigen, als stimulierende Hilfen im Gangablauf. Cueing, so wurde gezeigt, reduziert einerseits die Timing-Variabilität während den Drehungen (171) andererseits konnten mit Hilfe rhythmischer Cues (zum Beispiel Takt klopfen) schnellere funktionelle Drehungen, sowohl von Freezern, als auch von Nicht-Freezern ausgeführt werden. (172) Wiederholtes frühzeitiges Training des Drehens wurde bereits als vielversprechender Zugang für die nicht-medikamentöse Therapie von Morbus Parkinson Patienten, welche vor allem FOG bei Drehungen erleben, beschrieben. (173) Es muss also auch beachtet werden, dass physiotherapeutische Veränderungen der Drehstrategien Einfluss auf das Drehen der Patienten haben und somit die Evaluation von Drehungen, hinsichtlich FOG und FSN, im klinischen Alltag noch schwerer machen, da hierdurch zugrunde liegende Gangstörungen überdeckt und kaschiert werden können.

## 6 Zusammenfassung

Zu den am meisten beeinträchtigenden Gangstörungen bei M. Parkinson gehören FSN und Freezing of Gait (FOG). Diese werden typischerweise beim Passieren von Engstellen, Starten und Drehen auf der Stelle ausgelöst, können aber auch schon beim einfachen Gehen auftreten (59) und gehen mit einem erhöhten Sturzrisiko einher. (57,105,136) Bislang gibt es verschiedene Hypothesen für deren Entstehung, ohne dass eine eindeutige Ursache gefunden werden konnte. Daher sind Untersuchungen zum besseren Verständnis dieser Gangstörung notwendig und wichtig.

Drehen hat sich als stärkster Triggerfaktor für FSN und FOG herauskristallisiert, weshalb wir in unserer Untersuchung vor allem axiale 360°-Drehungen betrachteten. Morbus Parkinson Patienten drehen, anstatt der physiologischen cranio-caudalen Sequenz bei gesunden Personen, eher „en bloc“. Die Rotation der einzelnen Segmente findet also gleichzeitig statt. (126,129,130)

Durch die Begrenzung der vorgegebenen Drehfläche, wollten wir einen physiologischen Effekt auf das Schritt- und Drehverhalten – in Bezug auf die Dauer der Drehung und die Anzahl der Schritte – bei allen Probanden nachweisen. Am deutlichsten sollte sich dieser Effekt, aufgrund der zugrundeliegenden Gangstörung, bei Parkinsonpatienten mit FOG im Vergleich zu Parkinsonpatienten ohne FOG und zu gesunden Kontrollpersonen zeigen.

Für die Untersuchung von Parkinsonpatienten mit FOG stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung. Wir charakterisierten unsere Probanden mit der MDS-UPDRS (104,174), dem FOG-Q (102), dem FOG-S (105) und einer neuropsychologischen Testung mittels MoCA-Test, sowie der Erfassung der aktuellen Medikation mit der Berechnung einer LED (146).

Die Messung der kinematischen Parameter in unserem Parcours erfolgte mit Akzelerometrie und Gyroskopie. In diesem Parcours wurden die Probanden dazu aufgefordert, sich in drei quadratischen Bodenmarkierungen unterschiedlicher Größe (50 cm, 40 cm, 30 cm innere Kantenlänge), einmal im Uhrzeigersinn und einmal gegen den Uhrzeigersinn um die eigene Achse zu drehen.

Untersucht haben wir 56 Probanden, welche wir in drei Gruppen aufteilten und mit oben genannten Testverfahren klinisch charakterisierten. Parkinsonpatienten mit FOG (N=21), Parkinsonpatienten ohne FOG (N=19) und gesunde Kontrollpersonen (N=16).

Durch die Verkleinerung der vorgegebenen Drehfläche kam es in allen drei Untergruppen zu einer Steigerung der benötigten Schrittzahl pro 360°-Drehung. Vor allem Parkinsonpatienten mit FOG zeigten eine außerordentlich hohe Anzahl an Schritten. Im gemischten Modell lieferte der Vergleich

der größten mit der kleinsten vorgegebenen Drehfläche hoch-signifikante Werte ( $p=0,000$ ). Je kleiner das Quadrat, desto höher die Anzahl der benötigten Schritte.

Analoge Ergebnisse fanden wir auch für die Dauer dieser Drehungen ( $p<0,0001$ ).

Außerdem zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen FOG-Q und FOG-S in der Gruppe der Parkinsonpatienten mit FOG ( $p<0,0001$ ;  $Rho=0,62$ ). Ebenso signifikant war die Korrelation zwischen FOG-S und der mittels Akzelerometrie ermittelten Anzahl an Schritten ( $p<0,00001$ ;  $Rho=0,44$ ).

Unsere Untersuchung hat klar gezeigt, dass die Größe der Drehfläche einen relevanten Einfluss auf das Drehverhalten, insbesondere von Patienten mit Morbus Parkinson, hat. Die räumliche Begrenzung und die nachfolgende Hyposkalierung der Bewegungsamplitude führen zu ineffektivem Drehen. Daher muss dies zukünftig in klinischen Tests, wie beispielsweise auch der MDS-UPDRS, unbedingt berücksichtigt werden. Diese experimentelle Beobachtung bestätigt zudem die bekannte klinische Beobachtung, dass Parkinsonpatienten mit FOG einem sehr hohen Risiko für Stürze, insbesondere bei axialen Drehungen, ausgesetzt sind.

Das Drehen in vorgegebenen, kleiner werdenden Bodenmarkierungen sollte als fester klinischer Test in die Untersuchung von Patienten mit Morbus Parkinson oder anderen neurologischen Gangstörungen aufgenommen werden, da so auch leichte, im Alltag noch wenig beeinträchtigende Formen von FSN oder FOG aufgedeckt und die medikamentöse und rehabilitative Therapien besser gesteuert und an den Einzelnen angepasst werden können.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. September 2010;6(9):487–98.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland; 1817.
3. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet*. 13;373(9680):2055–66.
4. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 1. September 2000;62(1):63–88.
5. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. Juni 2006;5(6):525–35.
6. Palma J-A, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. Mai 2018;211:15–25.
7. Gilman S, Wenning GK. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. 2008;7.
8. Snijders AH, Takakusaki K, Debu B, Lozano AM, Krishna V, Fasano A, u. a. Physiology of freezing of gait. *Ann Neurol*. 20. September 2016;
9. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, u. a. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 29. Januar 2013;80(5):496–503.
10. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, u. a. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 4. Juli 2017;89(1):88–100.
11. Schapira AHV. Parkinson's disease. *BMJ*. 30. Januar 1999;318(7179):311.
12. Klebe S, Timmann D. Genetik von Bewegungsstörungen – selten aber wichtig. *Nervenarzt*. Februar 2019;90(2):197–210.
13. Ascherio A. Coffee Consumption, Gender, and Parkinson's Disease Mortality in the Cancer Prevention Study II Cohort: The Modifying Effects of Estrogen. *Am J Epidemiol*. 15. November 2004;160(10):977–84.
14. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;60(5):790–5.
15. Elbaz A, Tranchant C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. November 2007;262(1–2):37–44.
16. Thacker EL, Chen H, Patel AV, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, u. a. Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. Januar 2008;23(1):69–74.
17. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, u. a. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. April 2014;29(4):454–62.

18. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. April 2006;59(4):591–6.
19. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol*. April 2016;15(4):405–19.
20. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. August 2013;14(8):744–8.
21. Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm*. 1. Mai 2002;109(5–6):805–11.
22. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. Oktober 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
23. Stiasny-Kolster K. Combination of „idiopathic“ REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 17. November 2004;128(1):126–37.
24. Goldstein DS. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, Herausgeber. *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [zitiert 30. August 2019]. S. 201–12. (Current Clinical Neurology). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-429-6\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-429-6_13)
25. Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, u. a. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. Juni 2005;109(6):583–8.
26. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, u. a. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology*. 1. April 1999;52(6):1269.
27. Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, Bertsch R, Cote LJ. Parkinson's disease and megacolon. *Neurology*. 1. Juli 1987;37(7):1253.
28. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. *Gastroenterology*. Oktober 1984;87(4):848–56.
29. Abbott RD, Webster Ross G, White LR, Sanderson WT, Burchfiel CM, Kashon M, u. a. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol*. 1. Oktober 2003;250(0):1–1.
30. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. April 2003;24(2):197–211.
31. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. *Brain*. 1. August 1999;122(8):1437.

32. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of  $\alpha$ -synuclein aggregates: Molecular components of Lewy body. *Neuropathology*. Oktober 2007;27(5):494–506.
33. DelleDonne A, Klos KJ, Fujishiro H, et al. Incidental lewy body disease and preclinical parkinson disease. *Arch Neurol*. 1. August 2008;65(8):1074–80.
34. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, u. a. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. April 2008;115(4):437–44.
35. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. März 2006;396(1):67–72.
36. Johnson ME, Stecher B, Labrie V, Brundin L, Brundin P. Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends Neurosci*. Januar 2019;42(1):4–13.
37. Li J-Y, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, u. a. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. Mai 2008;14(5):501–3.
38. Hardy J. Expression of normal sequence pathogenic proteins for neurodegenerative disease contributes to disease risk: 'permissive templating' as a general mechanism underlying neurodegeneration. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(4):578–81.
39. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. März 2018;42:72–85.
40. Lesage S, Dürr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger A-L, Janin S, u. a. *LRRK2 G2019S* as a Cause of Parkinson's Disease in North African Arabs. *N Engl J Med*. 26. Januar 2006;354(4):422–3.
41. Miraglia F, Colla E. Microbiome, Parkinson's Disease and Molecular Mimicry. *Cells*. 7. März 2019;8(3):222.
42. Frank MJ. Dynamic Dopamine Modulation in the Basal Ganglia: A Neurocomputational Account of Cognitive Deficits in Medicated and Nonmedicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci*. Januar 2005;17(1):51–72.
43. Frank MJ. Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw*. 2006;19(8):1120–36.
44. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):281–5.
45. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 21. September 1990;249(4975):1436–8.
46. Fearnley JM, Lees AJ. AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY. *Brain*. 1991;114(5):2283–301.
47. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the corticoÁ/subthalamoÁ/pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*. 2002;7.

48. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science*. 10. Dezember 2004;306(5703):1940.
49. Macht M, Kaussner Y, Moller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Kruger HP, u. a. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord*. 2007;22(7):953–6.
50. Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Karistianis N, Iansek R. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain J Neurol*. August 2009;132(Pt 8):2151–60.
51. Charcot J-M. On Paralysis Agitans (lecture V). In: *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. London: New Sydenham Society; 1877. S. 129–56.
52. Nonnekes J, Giladi N, Guha A, Fietzek UM, Bloem BR, Růžička E. Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes. *J Neurol [Internet]*. 7. Dezember 2018 [zitiert 20. Dezember 2018]; Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-9146-7>
53. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, u. a. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*. 1992;42(2):333–9.
54. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*. August 2011;10(8):734–44.
55. Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 2:S423-5.
56. Giladi N. Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol*. 2001;87:191–7.
57. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2003;10(4):391–8.
58. Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR. Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord*. Februar 2012;18(2):149–54.
59. Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Adv Neurol*. 1995;67:53–63.
60. Vercruyse S, Gilat M, Shine JM, Heremans E, Lewis S, Nieuwboer A. Freezing beyond gait in Parkinson's disease: a review of current neurobehavioral evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. Juni 2014;43:213–27.
61. Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15. September 2013;28(11):1509–19.
62. Iansek R, Huxham F, McGinley J. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Mov Disord*. 2006;21(9):1419–24.
63. Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1989;4 Suppl 1:S26-37.
64. Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism. *Mov Disord*. 30. Juli 2008;23(S2):S431–8.

65. Espay AJ, Fasano A, van Nuenen BFL, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR. „On“ state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology*. 14. Februar 2012;78(7):454–7.
66. Revuelta GJ, Uthayathas S, Wahlquist AE, Factor SA, Papa SM. Non-human primate FOG develops with advanced parkinsonism induced by MPTP Treatment. *Exp Neurol*. Oktober 2012;237(2):464–9.
67. Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord*. 1997;12(3):302–5.
68. Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, de Mari M, Iliceto G, Tronci P, u. a. Freezing gait in Parkinson’s disease. *Eur Neurol*. 1997;38(4):297–301.
69. Hely MA, Fung VSC, Morris JGL. Treatment of Parkinson’s disease. *J Clin Neurosci*. 2000;7(6):484–94.
70. Morris M, Iansek R, Matyas T, Summers J. Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. Januar 1998;13(1):61–9.
71. Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Fieuws S, Broens-Kaucsik E. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2001;16(6):1066–75.
72. Delval A, Dujardin K, Tard C, Devanne H, Willart S, Bourriez J-L, u. a. Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensities. *Neuroscience*. 6. September 2012;219:166–74.
73. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson’s disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Park Dis*. 2012;2012:459321.
74. D’Ostilio K, Garraux G. Brain mechanisms underlying automatic and unconscious control of motor action. *Front Hum Neurosci [Internet]*. 2012 [zitiert 10. Oktober 2016];6. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2012.00265/abstract>
75. Aron AR. The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist*. Juni 2007;13(3):214–28.
76. Van Impe A, Bruijn SM, Coxon JP, Wenderoth N, Sunaert S, Duysens J, u. a. Age-related neural correlates of cognitive task performance under increased postural load. *AGE*. Dezember 2013;35(6):2111–24.
77. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, u. a. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*. 4. Dezember 2012;79(23):2226–32.
78. Lewis SJG, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Juni 2009;15(5):333–8.
79. O’Callaghan C, Moustafa AA, de Wit S, Shine JM, Robbins TW, Lewis SJG, u. a. Fronto-striatal gray matter contributions to discrimination learning in Parkinson’s disease. *Front Comput Neurosci [Internet]*. 2013 [zitiert 4. September 2018];7. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2013.00180/abstract>

80. Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, u. a. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain*. Januar 2011;134(1):59–72.
81. Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Carpenter SD, Fair DA, Nutt JG, u. a. Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PLoS One*. 2014;9(6):e100291.
82. Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol*. Februar 2009;215(2):334–41.
83. Frey KA, Koeppe RA, Kilbourn MR, Vander Borgh T, Albin RL, Gilman S, u. a. Presynaptic monoaminergic vesicles in Parkinson's disease and normal aging. *Ann Neurol*. Dezember 1996;40(6):873–84.
84. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Constantine GM, u. a. Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: An *in vivo* positron emission tomography study: Neocortical Pathologies and FoG in PD. *Mov Disord*. August 2014;29(9):1118–24.
85. Bartels AL, de Jong BM, Giladi N, Schaafsma JD, Maguire RP, Veenma L, u. a. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. September 2006;21(9):1326–32.
86. Bohnen NI, Müller MLTM, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MR, Gilman S, u. a. Heterogeneity of Cholinergic Denervation in Parkinson's Disease without Dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. August 2012;32(8):1609–17.
87. Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy Body Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(1):23–37.
88. Müller MLTM, Frey KA, Petrou M, Kotagal V, Koeppe RA, Albin RL, u. a.  $\beta$ -amyloid and postural instability and gait difficulty in Parkinson's disease at risk for dementia: [ $^{11}$ C]PiB Association with PIGD in PD. *Mov Disord*. März 2013;28(3):296–301.
89. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15. Februar 2008;23(3):395–400.
90. Bohnen NI, Müller MLTM, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, u. a. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*. 17. November 2009;73(20):1670–6.
91. Bohnen NI. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. 2013;6.
92. Bötzel K, Paulus W, Scherg M. Bereitschaftspotential: is there a contribution of the supplementary motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. Juni 1993;89(3):187–96.
93. Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. supplementär-motorisches Areal [Internet]. [zitiert 29. August 2019]. Verfügbar unter:

- <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/supplementaer-motorisches-areal/12551>
94. Hashimoto T. Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait. *Park Relat Disord.* 2006;12:S55–62.
  95. Acar F, Acar G, Bir LS, Gedik B, Oğuzhanoğlu A. Deep brain stimulation of the pedunclopontine nucleus in a patient with freezing of gait. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(4):214–9.
  96. Wilcox RA, Cole MH, Wong D, Coyne T, Silburn P, Kerr G. Pedunclopontine nucleus deep brain stimulation produces sustained improvement in primary progressive freezing of gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. November 2011;82(11):1256–9.
  97. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* Juli 1989;26(1):41–6.
  98. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123 ( Pt 9):1767–83.
  99. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, u. a. Bilateral deep brain stimulation of the pedunclopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 6):1596–607.
  100. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, u. a. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture.* November 2009;30(4):459–63.
  101. Barthel C, Mallia E, Debû B, Bloem BR, Ferraye MU. The Practicalities of Assessing Freezing of Gait. *J Park Dis.* 19. Oktober 2016;6(4):667–74.
  102. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Park Relat Disord.* 2000;6(3):165–70.
  103. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, u. a. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15. April 2009;24(5):655–61.
  104. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, u. a. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129–70.
  105. Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15. Juni 2010;25(8):1012–8.
  106. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, u. a. Effects of pedunclopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* Januar 2010;133(Pt 1):205–14.
  107. Maetzler W, Domingos J, Srujijes K, Ferreira JJ, Bloem BR. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Oktober 2013;28(12):1628–37.

108. Rodríguez-Molinero A, Samà A, Pérez-López C, Rodríguez-Martín D, Alcaine S, Mestre B, u. a. Analysis of Correlation between an Accelerometer-Based Algorithm for Detecting Parkinsonian Gait and UPDRS Subscales. *Front Neurol* [Internet]. 1. September 2017 [zitiert 14. Mai 2018];8. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00431/full>
109. Rodríguez-Molinero A, Samà A, Pérez-Martínez DA, Pérez López C, Romagosa J, Bayés À, u. a. Validation of a Portable Device for Mapping Motor and Gait Disturbances in Parkinson's Disease. *JMIR MHealth UHealth*. 2. Februar 2015;3(1):e9.
110. Maetzler W, Klucken J, Horne M. A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1. September 2016;31(9):1263–71.
111. Morris R, Hickey A, Del Din S, Godfrey A, Lord S, Rochester L. A model of free-living gait: A factor analysis in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 16. November 2016;52:68–71.
112. Niazmand K, Tonn K, Zhao Y, Fietzek UM, Schroeteler FE, Ziegler K, u. a. Freezing of Gait detection in Parkinson's disease using accelerometer based smart clothes. In San Diego, CA, USA; 2011.
113. Tanahashi T, Yamamoto T, Endo T, Fujimura H, Yokoe M, Mochizuki H, u. a. Noisy Interlimb Coordination Can Be a Main Cause of Freezing of Gait in Patients with Little to No Parkinsonism. Boraud T, Herausgeber. *PLoS ONE*. 31. Dezember 2013;8(12):e84423.
114. Bussmann JBJ, Ebner-Priemer UW, Fahrenberg J. Ambulatory Activity Monitoring: Progress in Measurement of Activity, Posture, and Specific Motion Patterns in Daily Life. *Eur Psychol*. Januar 2009;14(2):142–52.
115. Bötzel K, Marti FM, Rodríguez MÁC, Plate A, Vicente AO. Gait recording with inertial sensors – How to determine initial and terminal contact. *J Biomech*. Februar 2016;49(3):332–7.
116. Kulic D, Um TT. An unsupervised approach to detecting and isolationg athletic movements. 38th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBC Orlando FL 2016 Pp 6268-6272 [Internet]. 2016; Verfügbar unter: <http://ieeexplore.ieee.org.emedien.ub.uni-muenchen.de/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=7592161&isnumber=7590615>
117. Zhao Y, Tonn K, Niazmand K, Fietzek UM, D'Angelo LT, Ceballos-Baumann AO, u. a. Online FOG Identification in Parkinson's disease with a time-frequency combined Algorithm. In: Proceedings of the IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics. Hong Kong und Shenzhen; 2012. S. 192–5.
118. Niazmand K, Jehle C, D'Angelo LT, Lueth TC. A new washable low-cost garment for everyday fall detection. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Conf*. 2010;2010:6377–80.
119. Del Din S, Hickey A, Hurwitz N, Mathers JC, Rochester L, Godfrey A. Measuring gait with an accelerometer-based wearable: influence of device location, testing protocol and age. *Physiol Meas*. 21. September 2016;37(10):1785–97.
120. Zijlstra W, Hof AL. Assessment of spatio-temporal gait parameters from trunk accelerations during human walking. *Gait Posture*. Oktober 2003;18(2):1–10.

121. McCamley J, Donati M, Grimpampi E, Mazzà C. An enhanced estimate of initial contact and final contact instants of time using lower trunk inertial sensor data. *Gait Posture*. Juni 2012;36(2):316–8.
122. Mancini M, El-Gohary M, Pearson S, McNames J, Schlueter H, Nutt JG, u. a. Continuous monitoring of turning in Parkinson's disease: Rehabilitation potential. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(1):3–10.
123. Robinovitch SN, Feldman F, Yang Y, Schonnop R, Leung PM, Sarraf T, u. a. Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 5. Januar 2013;381(9860):47–54.
124. Hong M, Perlmutter JS, Earhart GM. A Kinematic and Electromyographic Analysis of Turning in People With Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 7. November 2008;23(2):166–76.
125. Patla EA, Adkin A, Ballard T. Online steering: coordination and control of body center of mass, head and body reorientation. *Exp Brain Res*. 1999;129(4):629–34.
126. McNeely ME, Earhart GM. The effects of medication on turning in people with Parkinson disease with and without freezing of gait. *J Park Dis*. 2011;1(3):259–70.
127. Fuller JR, Adkin AL, Vallis LA. Strategies used by older adults to change travel direction. *Gait Posture*. März 2007;25(3):393–400.
128. Hong M, Earhart GM. Effects of medication on turning deficits in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Phys Ther JNPT*. März 2010;34(1):11–6.
129. Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Calabrese E, Mazzoleni P, Nemni R, u. a. The association between impaired turning and normal straight walking in Parkinson's disease. *Gait Posture*. Juli 2007;26(2):172–8.
130. Huxham F, Baker R, Morris ME, Iansek R. Head and trunk rotation during walking turns in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30. Juli 2008;23(10):1391–7.
131. Huxham F, Baker R, Morris ME, Iansek R. Footstep adjustments used to turn during walking in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30. April 2008;23(6):817–23.
132. Akram S, Frank JS, Jog M. Parkinson's disease and segmental coordination during turning: I. Standing turns. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(04):512–9.
133. Akram S, Frank JS, Jog M. Parkinson's Disease and Segmental Coordination during Turning: II. Walking Turns. *Can J Neurol Sci*. Juli 2013;40(04):520–6.
134. Visser JE, Voermans NC, Nijhuis LB, van der Eijk M, Nijk R, Munneke M, u. a. Quantification of trunk rotations during turning and walking in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(7):1602–6.
135. Latt MD, Lord SR, Morris JGL, Fung VSC. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15. Juli 2009;24(9):1280–9.
136. Nonnekes J, Janssen AM, Mensink SHG, Oude Nijhuis LB, Bloem BR, Snijders AH. Short rapid steps to provoke freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol*. September 2014;261(9):1763–7.

137. Paul SS, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JCT, Fung VSC. Three simple clinical tests to accurately predict falls in people with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Mai 2013;28(5):655–62.
138. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2008;19(3):127–36.
139. Shine JM, Moore ST, Bolitho SJ, Morris TR, Dilda V, Naismith SL, u. a. Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord.* Januar 2012;18(1):25–9.
140. Peterson DS, Plotnik M, Hausdorff JM, Earhart GM. Evidence for a relationship between bilateral coordination during complex gait tasks and freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* November 2012;18(9):1022–6.
141. Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO. Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* Oktober 2013;19(10):894–6.
142. Taupitz J. Die Neufassung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 2000. *MedR - Med.* 2001;19(6):277–86.
143. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Juni 1988;51(6):745–52.
144. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181.
145. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for parkinson disease. *Arch Neurol.* 1. Januar 1999;56(1):33–9.
146. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15. November 2010;25(15):2649–53.
147. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* Mai 1967;17(5):427–42.
148. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, u. a. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* April 2005;53(4):695–9.
149. Kai Bötzel. Recording of gait with inertial sensors and inverse kinematics. In.
150. Bötzel K, Olivares A, Cunha JP, Górriz Sáez JM, Weiss R, Plate A. Quantification of gait parameters with inertial sensors and inverse kinematics. *J Biomech.* April 2018;72:207–14.
151. Bötzel K, Martinez Marti F, Carvajal Rodríguez MÁ, Plate A, Olivares Vicente A. aa. *J Biomech.* Februar 2017;52:185–6.
152. Mosler K, Schmid F. Beschreibende Statistik and Wirtschaftsstatistik. :255.

153. Fietzek UM, Stuhlinger L, Plate A, Ceballos-Baumann A, Bötzel K. Spatial constraints evoke increased number of steps during turning in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2017;128(10):1954–60.
154. Reich MM, Sawalhe AD, Steigerwald F, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. The Pirouette Test to Evaluate Asymmetry in Parkinsonian Gait Freezing. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(2):136–8.
155. Morris M, Iansek R, McGinley J, Matyas T, Huxham F. Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. Januar 2005;20(1):40–50.
156. Maetzler W, Ellerbrock M, Heger T, Sass C, Berg D, Reilmann R. Digitomotography in Parkinson's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123914.
157. Spildooren J, Vinken C, Van Baekel L, Nieuwboer A. Turning problems and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 4. Dezember 2019;41(25):2994–3004.
158. Arias P, Cudeiro J. Effect of Rhythmic Auditory Stimulation on Gait in Parkinsonian Patients with and without Freezing of Gait. *Gwinn K, Herausgeber. PLoS ONE*. 22. März 2010;5(3):e9675.
159. Sijobert B, Azevedo-Coste C, Andreu D, Verna C, Geny C. Effects of sensitive electrical stimulation based cueing in Parkinson's disease: a preliminary study. *Eur J Transl Myol [Internet]*. 13. Juni 2016 [zitiert 31. Januar 2020];26(2). Verfügbar unter: <http://www.pagepressjournals.org/index.php/bam/article/view/6018>
160. P. M. Forsman, E. M. Toppila, E. O. Haeggstrom. Wavelet analysis to detect gait events. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2009. S. 424–7.
161. Haertner L, Elshehabi M, Zaunbrecher L, Pham MH, Maetzler C, van Uem JMT, u. a. Effect of Fear of Falling on Turning Performance in Parkinson's Disease in the Lab and at Home. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 27. März 2018 [zitiert 5. September 2018];10. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2018.00078/full>
162. Snijders AH, Verstappen CC, Munneke M, Bloem BR. Assessing the interplay between cognition and gait in the clinical setting. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2007;114(10):1315–21.
163. Vercruyse S, Devos H, Munks L, Spildooren J, Vandenbossche J, Vandenberghe W, u. a. Explaining freezing of gait in Parkinson's disease: motor and cognitive determinants. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. November 2012;27(13):1644–51.
164. Mancini M, Smulders K, Cohen RG, Horak FB, Giladi N, Nutt JG. The clinical significance of freezing while turning in Parkinson's disease. *Neuroscience*. Februar 2017;343:222–8.
165. Mancini M, Weiss A, Herman T, Hausdorff JM. Turn Around Freezing: Community-Living Turning Behavior in People with Parkinson's Disease. *Front Neurol [Internet]*. 26. Januar 2018 [zitiert 14. Mai 2018];9. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00018/full>
166. Koehler PJ, Nonnekes J, Bloem BR. Freezing of gait before the introduction of levodopa. *Lancet Neurol*. April 2019;S1474442219300912.

167. Nonnekes J, Bereau M, Bloem BR. Freezing of Gait and its Levodopa Paradox. *JAMA Neurol* [Internet]. 16. Dezember 2019 [zitiert 2. März 2020]; Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2757501>
168. Barbeau A. Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol*. Mai 1976;33(5):333–8.
169. Barbeau A. LONG-TERM SIDE-EFFECTS OF LEVODOPA. *The Lancet*. Februar 1971;297(7695):395.
170. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, u. a. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. Dezember 2009;8(12):1128–39.
171. Willems A-M, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, u. a. Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15. Oktober 2007;22(13):1871–8.
172. Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008;23 Suppl 2:S475-481.
173. Fietzek UM, Schroeteler FE, Ziegler K, Zwosta J, Ceballos-Baumann AO. 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*. 2014;28(9):902–11.
174. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. September 2002;17(5):867–76.

## 8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Eisbergmodell des Morbus Parkinson .....</i>	9
<i>Abbildung 2: Entwicklung der Morbus Parkinson-bezogenen intraneuronalen Pathologie. ....</i>	10
<i>Abbildung 3: Schema der Trigger, Moderatoren und verschlimmernden Faktoren in der Pathogenese von PD, in Anlehnung an Johnson et.al. ....</i>	13
<i>Abbildung 4: FOG während auf der Stelle treten von Nantel et al. 2011, S.Vercruysse et al. ....</i>	17
<i>Abbildung 5: Akzelerometer- und Gyroskopkurven der verschiedenen Phasen des 1.Schritts.....</i>	28
<i>Abbildung 6: Position der Sensoren, Bötzel 2015. ....</i>	40
<i>Abbildung 7: Parcours mit drei Quadraten unterschiedlicher Größe .....</i>	41
<i>Abbildung 8: Gyroskop-Rohdaten, Drehen auf der Stelle, gesunde Kontrollperson.....</i>	43
<i>Abbildung 9: Gyroskop-Rohdaten, Drehen auf der Stelle, Parkinsonpatient mit schwerem FOG.....</i>	43
<i>Abbildung 10: Wavelet-Analyse .....</i>	45
<i>Abbildung 11: Parkinsonpatient mit FOG, kaum zählbare Anzahl der Schritte, Drehung im Quadrat mit 30 cm innerer Kantenlänge. ....</i>	53
<i>Abbildung 12: Parkinsonpatient mit FOG, Freezing-Episode, Drehung im Quadrat mit 30 cm innerer Kantenlänge .....</i>	54
<i>Abbildung 13: gesunde Kontrollperson, regelmäßiges Schrittbild, Drehung im Quadrat mit 30 cm innerer Kantenlänge. ....</i>	54
<i>Abbildung 14: Logarithmus der benötigten Schrittzahl einer 360°-Drehung. ....</i>	55
<i>Abbildung 15: mittlere Schrittzahl des gemischten Modells. ....</i>	56
<i>Abbildung 16: mittlere Drehdauer des gemischten Modells. ....</i>	58
<i>Abbildung 17: Korrelation zwischen Selbstevaluation und Experteneinschätzung .....</i>	60
<i>Abbildung 18: Korrelation zwischen Schrittzahl und Experteneinschätzung .....</i>	60

## 9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Beschreibung der Kohorten als Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung bzw. Median (IQR) .....</i>	51
<i>Tabelle 2: Unterschiedsanalyse zwischen den einzelnen Kategorien mit 95%-Konfidenzintervall (Fisher LSD, least significant difference) .....</i>	59

## 10 Abkürzungsverzeichnis

ASN	alpha-Synuclein
DBS	Deep Brain Stimulation
GF-Q	Gait and Falls-Questionaire
FOG	Freezing of Gait
FOG+	Probanden mit anamnestischem FOG
FOG-	Probanden ohne anamnestisches FOG
FOG-Q	Freezing of Gait-Questionaire
FOG-S	Freezing of Gait-Score
FSN	Festination
GCP	Gute klinische Praxis (Good clinical practice)
HC	gesunde Kontrollpersonen
IQR	Inter quartile range
LED	Levodopa Äquivalenz Dosis / levodopa equivalent dose
L-Dopa	Levodopa
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LSM	Least square means
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society – Unified Parkinsons Disease Rating Scale
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
M-EDL	motorische Erfahrungen des täglichen Lebens
MSA	Multisystematrophie
NFOG-Q	New Freezing od Gait-Questionaire
nM-EDL	nicht-motorische Erfahrungen des täglichen Lebens
PD	Parkinson´s Disease / Morbus Parkinson
PPN	Nucleus pedunculo pontinus
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese (progressive supranuclear palsy)
RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörung (rapid eye movement sleep behaviour disorder)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SMA	supplementärmotorischer Kortex
Tab.	Tabelle
TUM	Technische Universität München
WMA	World Medical Association

## 11 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Kai Bötzel und Herrn Dr. med Urban Fietzek für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas. Außerdem danke ich beiden für ihre engagierte Betreuung und Hilfestellung bei der Ausarbeitung dieser Dissertation und für die überaus angenehme Zusammenarbeit.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich allen Probanden, die sich freundlicherweise für die Versuche zur Verfügung gestellt und mir somit die Experimente erst ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Annika Plate, die mir als Mentorin stets hilfreich zur Seite stand, mich tatkräftig bei der Datenerhebung unterstützte und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für den notwendigen Rückhalt und ihre Unterstützung zu jeder Zeit.

## Eidesstattliche Versicherung

**Stuhlinger, Lisa**

---

Name, Vorname

Hiermit versichere ich an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Klinische und neurophysiologische Charakterisierung des Gang-Freezing bei M. Parkinson im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen unter besonderer Berücksichtigung der Körperdrehung um die eigene Achse**

selbstständig angefertigt habe, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 17.Mai 2022

Lisa Stuhlinger

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin