

# Klinische und objektive Methoden zur Erfassung von Freezing of Gait

Simon Julius Schulz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Andres O. Ceballos-Baumann
2. Prof. Dr. Volker Mall

Die Dissertation wurde am 14.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

# 1 Inhalt

2	Hintergrund .....	- 1 -
2.1	Kurze Einführung in Thematik und Fragestellung .....	- 1 -
2.2	Freezing Of Gait .....	- 2 -
2.2.1	Definition .....	- 2 -
2.2.2	Phänomenologie .....	- 2 -
2.2.3	Ursachen und pathophysiologische Überlegungen .....	- 3 -
2.2.4	Diagnostische Methoden .....	- 4 -
2.2.5	Therapie.....	- 8 -
2.3	Die minimale klinisch relevante Veränderung .....	- 9 -
2.3.1	Ankerbasierte Methoden zur Bestimmung des MCRC.....	- 10 -
2.3.2	Weitere Methoden zur Bestimmung des MCRC.....	- 12 -
2.3.3	Grenzen des MCRC .....	- 12 -
2.3.4	Praktische Empfehlungen zur Bestimmung des MCRC .....	- 13 -
2.4	Konkrete Ziele der vorliegenden Arbeit.....	- 13 -
2.4.1	Ermittlung der minimalen klinisch relevanten Veränderung .....	- 13 -
2.4.2	Validierung der prozentualen Freezingzeit .....	- 14 -
2.4.3	Akquise von Inertialsensordaten .....	- 14 -
3	Methoden.....	- 15 -
3.1	Kollektiv .....	- 15 -
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	- 15 -
3.1.2	Rekrutierungsprozess .....	- 15 -
3.2	Messinstrumente.....	- 16 -
3.2.1	Überblick der Evaluations-Instrumente .....	- 16 -
3.2.2	Stammdaten der Studienteilnehmer:innen .....	- 16 -
3.2.3	Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	- 16 -
3.2.4	Hoehn und Yahr-Staging.....	- 16 -
3.2.5	FOG-Score .....	- 17 -
3.2.6	Inertialsensor .....	- 17 -
3.2.7	Therapieantwortskala .....	- 18 -
3.2.8	Videorating des FOG-Score .....	- 18 -
3.2.9	Krankenhausspaziergang mit Videoaufnahme und Inertialsensormessung ..	- 18 -

3.3	Ablauf der Untersuchung.....	- 18 -
3.4	Datenverarbeitung .....	- 19 -
3.4.1	Studienort .....	- 19 -
3.4.2	Dokumentation und Datenverwahrung .....	- 19 -
3.4.3	Einwilligung zur Studienteilnahme.....	- 20 -
3.4.4	Ethikvotum.....	- 20 -
3.5	Weiterverarbeitung der Daten .....	- 20 -
3.5.1	Annotation der Videos .....	- 20 -
3.5.2	Analyse durch Datenwissenschaftler .....	- 21 -
3.6	Methoden der Statistischen Analyse.....	- 21 -
3.6.1	Definition FOG-Score und FOG-Score-Differenz.....	- 21 -
3.6.2	Deskriptive Statistik .....	- 22 -
3.6.3	Korrelative Statistik.....	- 22 -
3.6.4	Berechnung des MCRC.....	- 22 -
3.6.5	Die prozentuale Freezingzeit.....	- 23 -
4	Ergebnisse .....	- 24 -
4.1	Beschreibung der Kollektive .....	- 24 -
4.1.1	Gesamtkohorte .....	- 24 -
4.1.2	Kohorte prozentuale Freezingzeit .....	- 24 -
4.2	Deskriptive Statistik der Gesamtkohorte.....	- 24 -
4.2.1	Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung .....	- 24 -
4.2.2	Beschreibung der Messgrößen .....	- 25 -
4.2.3	Veränderung des FOG-Score .....	- 27 -
4.3	Korrelative Statistik.....	- 28 -
4.3.1	Inter-Rater-Vergleich .....	- 28 -
4.3.2	Korrelation des FOG-Scores mit anderen Messgrößen.....	- 29 -
4.3.3	Korrelationen der FOG-Score-Differenz mit anderen Messgrößen.....	- 30 -
4.3.4	Übereinstimmung zwischen Therapieantwortskala und Veränderung des FOG-Score	- 31 -
4.4	Berechnung der Minimalen Klinisch Relevanten Veränderung.....	- 31 -
4.5	Die prozentuale Freezingzeit .....	- 34 -
4.5.1	Verteilung der %FOG in FOG-Score und im Krankenhausspaziergang .....	- 34 -
4.5.2	Korrelation der prozentualen Freezingzeiten und des FOG-Score .....	- 36 -
5	Diskussion.....	- 37 -

5.1	Was wurde erreicht? .....	- 37 -
5.2	Die Minimale Klinisch Relevante Veränderung .....	- 37 -
5.2.1	Methodenkritik an der MCRC-Bestimmung.....	- 37 -
5.2.2	Patientenmeinung und Expertenmeinung im Vergleich.....	- 37 -
5.2.3	Die Veränderung des FOG-Scores nach Medikamenteneinnahme.....	- 39 -
5.2.4	Interpretation von Interventionsstudien .....	- 41 -
5.3	Die prozentuale Freezingzeit .....	- 42 -
5.3.1	Methodenkritik an der Ermittlung der %FOG .....	- 42 -
5.3.2	Validität der %FOG und des FOG-Scores .....	- 43 -
5.3.3	Inhaltliche Validität der %FOG .....	- 43 -
5.3.4	Verteilung der %FOG .....	- 44 -
5.4	Ausblick.....	- 44 -
6	Danksagung.....	- 46 -
7	Anhang .....	- 47 -
7.1	Basisdaten.....	- 47 -
7.2	Medikationsplan .....	- 48 -
7.3	Patienteninformation .....	- 49 -
7.4	Therapieantwortskala (Untersucher:in).....	- 51 -
7.5	Therapieantwortskala (Patient:innen).....	- 52 -
8	Referenzen.....	- 53 -

## 2 Hintergrund

### 2.1 Kurze Einführung in Thematik und Fragestellung

Freezing of Gait (Freezing, FOG) beschreibt eine plötzlich auftretende Störung des Ganges, die ungewollt zu einer deutlichen Verlangsamung des Ganges oder einem kompletten Stillstand führt (1). Am häufigsten tritt dieses Phänomen im Rahmen von Parkinson-Syndromen auf, wo es zu einer beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität führt (2).

Besonders beeinträchtigend ist FOG durch seine häufig unvorhersehbare Natur. Zwar sind verschiedene auslösende Situationen bekannt (z. B. Losgehen, Drehungen und Passage enger Türrahmen) und Patient:innen können auch benennen, welche Situationen bei Ihnen gehäuft Freezing auslösen (3), allerdings tritt FOG insbesondere dann auf, wenn Patient:innen mit etwas anderem beschäftigt oder in Eile sind (1) und werden in solchen Momenten häufig überrascht und überfordert, was zu vermehrten Stürzen führt (4). Auf der anderen Seite zeigt die Erfahrung, dass FOG gerade in einer klinischen Untersuchung seltener auftritt als im Alltag (5), weshalb es durch Ärzte und Therapeuten häufig unterschätzt wird, das Symptom häufig nicht ausreichend therapiert wird und die Forschung zu diesem Symptom deutlich erschwert wird (1).

An dem Problem der Unterdiagnostik von FOG setzt die Arbeitsgruppe der Schön Klinik München Schwabing an und publizierte vor einigen Jahren den FOG-Score, eine standardisierte klinische Untersuchungsmethode, deren Reliabilität und Validität gut dokumentiert sind (6). Allerdings war bisher die Frage noch offen, was eine klinisch relevante Veränderung dieses Scores ist (7), die vorliegende Doktorarbeit präsentiert und diskutiert die Ergebnisse einer eigens zu dieser Fragestellung durchgeführten Studie.

Eine weitere Methode der objektiven Quantifizierung des Schweregrades von Freezing of Gait ist die Bestimmung der Zeitdauer, die eine Patient:in im Zustand von Freezing of Gait verbringt. Diese Messgröße wird typischerweise quantitativ als die prozentuale Dauer aller Freezingepisoden innerhalb eines Zeitraumes gemessen, z. B. durch Analyse von Videos oder Inertialsensordaten. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wird vorgestellt, wie gut diese Messmethode mit dem etablierten FOG-Score korreliert und anhand dessen die Validität dieser Methode diskutiert. Außerdem wird thematisiert, inwiefern Messungen der prozentualen Freezingzeit anhand klinischer Tests den Schweregrad von Freezing of Gait im Alltagsleben der Patient:innen valide abbilden.

## 2.2 Freezing Of Gait

### 2.2.1 Definition

Giladi und Nieuwboer definierten 2008 Freezing of Gait folgendermaßen:

*[FOG is] “an episodic inability (lasting seconds) to generate effective stepping in the absence of any known cause other than parkinsonism or high-level gait disorders” (8)*

*(übersetzt: [FOG ist] „eine episodische (Sekunden andauernde) Unfähigkeit, effektive Schritte zu generieren, ohne eine andere bekannte Ursache als Parkinsonismus oder komplexe Gangstörungen“)*

Eine andere Definition für FOG, welche einen stärkeren Fokus auf die Phänomenologie legt und FOG als Symptom unabhängig von einer Grunderkrankung beschreibt, wurde 2010 beim 1. Internationalen Workshop über Freezing of Gait akzeptiert:

*[FOG is a] “brief, episodic absence or marked reduction of forward progression of the feet despite the intention to walk.” (1)*

*(übersetzt: [FOG ist eine] „kurze, episodische Abwesenheit oder deutliche Reduktion der Vorwärtsbewegung der Füße trotz der Intention zu Gehen.“)*

Patient:innen beschreiben, dass sie zwar versuchen, voranzugehen, jedoch die Füße ihnen nicht gehorchen. Häufig wird dies mit dem Gefühl umschrieben „mit den Füßen am Boden festzukleben“ oder „wie durch einen Magnet an der Stelle festgehalten zu werden.“

### 2.2.2 Phänomenologie

Heute begreifen die meisten Autor:innen Freezing of Gait weniger als isolierte „Ganginitiationsstörung“ oder „Bewegungsblockade“ sondern als Spektrum episodischer motorischer Phänomene, welches die folgenden drei Phänotypen umfasst (1):

1. Freezing of Gait mit rhythmischem Zittern der Beine mit einer Frequenz von 3-8 Hz (*Trembling in Place*)
2. Freezing of Gait mit vollständiger Bewegungslosigkeit der Beine (*Akinetisches Freezing*)
3. Kurze oder sich verkürzende, schnelle Schritte mit zunehmender Kadenz (*Festination*)

Ein wesentlicher Aspekt von Freezing of Gait ist die Abhängigkeit von bestimmten Situationen und Umgebungsfaktoren. FOG tritt am häufigsten bei der Ganginitiation und während Drehungen auf, seltener beim Passieren von Engstellen (z. B. Türen), vor dem Erreichen eines Zieles und am seltensten im offenen Raum (sog. open space freezing) auf. Dagegen tritt FOG nie beim Treppensteigen oder Fahrradfahren auf (1).

Außerdem trägt das Ausmaß der kognitiven Belastung zum Auftreten von Freezing bei. Wenn Patient:innen sich während des Gehens gleichzeitig auf eine kognitive Aufgabe (sog. cognitive dual-task, z. B. Kopfrechnen) konzentrieren, oder wenn Patient:innen gleichzeitig eine motorische Aufgabe (sog. motor dual-task, z. B. ein Tablett tragen) durchführen oder wenn Patient:innen zur Eile angetrieben werden (z. B. durch ein klingelndes Telefon), tritt FOG gehäuft auf (1).

Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft von FOG ist, dass es durch verschiedene Tricks (sog. Cueing) überwunden werden kann, z. B. indem die Patient:innen über ein Hindernis (umgedrehter Gehstock, vorangestellter Fuß eines Helfers, Markierung auf dem Boden) steigen. Weitere häufig angewandte Cues sind Lautes Zählen, Taktvorgabe durch ein Metronom, Singen, Klatschen, Stampfen oder taktile Stimulation (1).

Die Festination nimmt eine Sonderstellung unter den Phänotypen von FOG ein, da nicht vollständig geklärt ist, ob dieses Symptom mit Recht in das Spektrum von FOG inkorporiert wird. Festination ist bis jetzt ein relativ unscharf definierter Begriff, vor kurzem versuchten allerdings Nonnekes et al. eine genauere Charakterisierung und schlugen die Einteilung der Festination in zwei Subtypen vor (9). Einer dieser Subtypen hat eine enge Beziehung zu Freezing of Gait, diese beiden Symptome treten gehäuft zusammen auf. Außerdem wurde beobachtet, dass Festination sehr häufig in Freezingepisoden mündet (sog. sequence effect) (10) und auch ähnlich wie Trembling in Place oder Akinetisches Freezing häufig durch Drehungen oder Passage von Engstellen ausgelöst wird (1). Allerdings wird Festination nur selten bei der Ganginitiierung beobachtet, während diese Situation einer der häufigsten Auslöser für akinetisches FOG oder Trembling in Place ist.

Freezing ist nicht nur auf das Gehen limitiert, in zahlreichen Fällen wurden auch Freezingphänomene bei anderen Tätigkeiten, wie z. B. Schreiben (11), Sprechen (12), bei Handbewegungen (13) oder sogar beim Schlucken (14) beschrieben.

### ***2.2.3 Ursachen und pathophysiologische Überlegungen***

Die Pathophysiologie von FOG wird bereits seit Jahren erforscht, ist jedoch noch kaum verstanden. Verschiedene Beobachtungen, die im folgenden Teil beschrieben werden, führten jedoch zu Theorien über die Ursachen von Freezing of Gait.

Freezing of Gait tritt bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern auf, insbesondere jedoch bei Parkinson-Syndromen. Die meisten Patient:innen, die FOG erleben, haben ein idiopathisches Parkinson-Syndrom, hier tritt FOG mit zunehmender Krankheitsdauer immer häufiger auf und betrifft ca. 80% aller schwerbetroffenen Patient:innen (15).

Auch beim Normaldruckhydrozephalus und bei sekundären (z. B. vaskulär, metabolisch, toxisch) oder atypischen Parkinson-Syndromen, also Progressive Supranukleäre Paralyse (PSP), Multisystematrophie (MSA), Kortikobasale Degeneration (CBD) und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), tritt FOG auf (16). Eine Sonderstellung nimmt hier die PSP-PAGF (Pure Akinesia with Gait Freezing), ein Subtyp der PSP, ein, da hier Freezing Of Gait das Leitsymptom und über lange Zeit häufig auch das einzige Symptom ist (17).

Freezing of Gait kann auch durch fokale Läsionen, etwa bei Multipler Sklerose oder Schlaganfall, auftreten. Es wurde spekuliert, ob Läsionen des supplementär-motorischen Kortex ursächlich für FOG sind (18), allerdings zeigen neuere Untersuchungen, dass vermutlich nicht ein isoliertes Freezing-Areal zu benennen ist, sondern eher ein Freezing-Netzwerk, welches auch das Kleinhirn involviert (19).

Des Weiteren wurde beobachtet, dass Freezing of Gait mit kognitiven Einschränkungen, mit schnellerem Voranschreiten der kognitiven Einschränkungen und insbesondere auch mit exekutiver Dysfunktion korreliert (20,21). Aus diesen Beobachtungen und auch aus dem engen Zusammenhang von FOG mit Umwelt-, Situations- und Aufgabenabhängigkeit (s. Kapitel 2.2.2) schlossen Vandebosche et al., dass FOG ein Resultat gestörter Regulation von sowohl automatisierten als auch kontrollierten Prozessen ist und schlugen ein kognitives Modell zur Erklärung von Freezing of Gait vor (22).

Plotnik und Haussdorff sahen Unterschiede im Gangmuster zwischen Parkinsonpatient:innen mit Freezing und Parkinsonpatient:innen ohne Freezing in Hinblick auf Gangrhythmisiertheit, bilaterale Gangkoordination und Gangsymmetrie und schlugen vor, dass diese motorischen Störungen sich aufsummieren und, sobald sie einen gewissen Schwellenwert überschreiten, Freezing verursachen (23).

Lewis und Barker kombinierten die Beobachtungen von kognitiven und motorischen Faktoren, die für FOG verantwortlich sein könnten, und führten noch eine dritte Ebene ein, nämlich das limbische System (24). Neuere Studien konnten zeigen, dass Patient:innen mit Freezing stärker an Ängstlichkeit leiden als Parkinsonpatient:innen ohne Freezing (25), was ein klinisches Korrelat für Veränderungen im limbischen System, die Freezing verursachen, sein könnte.

Die 3-Faktoren-Theorie (motorische, kognitive und limbische Faktoren) erhielt beim 2. Internationalen Workshop über Freezing of Gait in Löwen, Belgien die größte Zustimmung, jedoch schließen sich die genannten Theorien nicht gegenseitig aus und es ist wahrscheinlich, dass sie jeweils wichtige Teilaspekte der Pathogenese von Freezing beleuchten.

Zuletzt erfuhr ein ganz anderer Aspekt der Ursachenforschung zu Freezing vermehrt Aufmerksamkeit, da sich die Anzeichen mehren, dass Freezing eine Komplikation der L-Dopa-Langzeittherapie sein könnte. In den Parkinsonbeschreibungen früherer Autor:innen wird nur vereinzelt über FOG berichtet, in der wissenschaftlichen Literatur seit Einführung von Dopaminergika ist es dagegen ein sehr häufig beschriebenes Symptom.

Das könnte daran liegen, dass erst die Einführung von L-Dopa deutlich machte, dass Freezing eine grundsätzlich andere Art der Bewegungslosigkeit als die Bradyhypokinese (Bewegungsverarmung und -Verlangsamung) ist (8), allerdings gibt es auch Autor:innen, die den extremen Anstieg der Beobachtungen von FOG so deuten, dass Freezing Of Gait in den meisten Fällen eine Komplikation der Behandlung mit L-Dopa ist (26).

## **2.2.4 Diagnostische Methoden**

### *2.2.4.1 Anamnese*

Der grundlegendste Ansatz zur Erfassung von Freezing besteht in einer unstrukturierten Befragung der Patient:innen. In der Anamnese kann es hilfreich sein, auf bildliche

Beschreibungen von Freezing, wie zum Beispiel das „Festkleben der Füße am Boden“ zurückzugreifen. Auch ein pantomimisches Vorspielen einer Freezing-Episode oder eine Video-Sequenz kann die Anamnese erleichtern. Eine Befragung der Angehörigen oder Betreuer kann in einigen Fällen wichtige Hinweise liefern.

Allerdings gibt es bei der Anamnese zahlreiche Fehlerquellen, allen voran das hohe Maß an Subjektivität, aber auch Missverständnisse der Befragten über das Symptom oder unklare Frageformulierungen der Untersuchenden. Darüber hinaus ist eine Quantifizierung des Schweregrades von Freezing of Gait nicht möglich.

#### *2.2.4.2 Fragebögen zu FOG*

Aufgrund der in Abschnitt 2.2.4.1 genannten Probleme wurde versucht, in standardisierten Fragebögen Freezing of Gait objektiv abzufragen.

Der FOG-Questionnaire (FOG-Q) ist ein Fragebogen, der vollständig dem Freezing gewidmet ist. Es handelt sich dabei um sechs Fragen, welche den Schweregrad von FOG auf einer Skala von 0 bis 24 Punkten einstufen (5,27). Der FOG-Q bietet die Möglichkeit, das Freezing unabhängig von der Untersucher:in und über einen längeren Zeitraum zu bewerten. Seine Weiterentwicklung, der New FOG-Questionnaire (NFOG-Q), sieht das Vorspielen eines Videos mit Beispielepisoden von Freezing vor, mithilfe dessen den Patient:innen die Begrifflichkeiten näher gebracht werden sollen (28). Allerdings wurde sowohl für FOG-Q als auch für NFOG-Q gezeigt, dass diese in Bezug auf den Schweregrad von FOG nicht mit klinischen Messmethoden für FOG korrelieren, weshalb die Validität dieser Methode angezweifelt wird (29).

Eine neue Methode, FOG zu beschreiben, stellt der Characterizing Freezing of Gait Questionnaire (CFOG-Q) dar, der primär nicht den Schweregrad von Freezing detektieren soll, sondern eine Einteilung der Ursache des Freezings in die Kategorien motorisch, kognitiv oder limbisch/ ängstlich (s. Kapitel 2.2.3) vornehmen soll. Damit soll eine Differenzialtherapie der einzelnen Subtypen von Freezing of Gait ermöglicht werden.

#### *2.2.4.3 Allgemeine neurologische Untersuchung*

In der klinischen Praxis wird Freezing meist rein durch die Beobachtung des Gangbildes diagnostiziert. Dies birgt allerdings ein nicht unerhebliches Risiko, dass das Symptom Freezing übersehen wird, da es in dem kurzen Zeitraum der Untersuchung nicht auftritt. Eine klinische Untersuchung sollte daher immer die Aufgaben Aufstehen von einem Stuhl, Gang im Freien Raum und Umdrehen auf begrenzter Fläche beinhalten.

#### *2.2.4.4 FOG-Score*

Der FOG-Score ist ein klinisches Messinstrument zur Erfassung von Freezing of Gait, welches durch standardisierte Aufgabenstellung und Punktevergabe eine hohe Objektivität erreicht. Dabei muss die Patient:in einen Parcours durchlaufen, während eine Untersucher:in für das Auftreten von FOG und Festination Punkte vergibt.

Die Aufgaben sind (I) Aufstehen, (II+III) Umdrehen im begrenzten Raum in beide Richtungen und (IV) Durchschreiten einer Tür. Diese Aufgaben müssen in drei Schwierigkeitsgraden, nämlich einmal (A) ohne Zusatzaufgabe, einmal (B) bei gleichzeitigem Balancieren eines

Tabletts mit einem Becher Wasser und einmal (C) während simultanem Tablett tragen und Kopfrechnen absolviert werden.

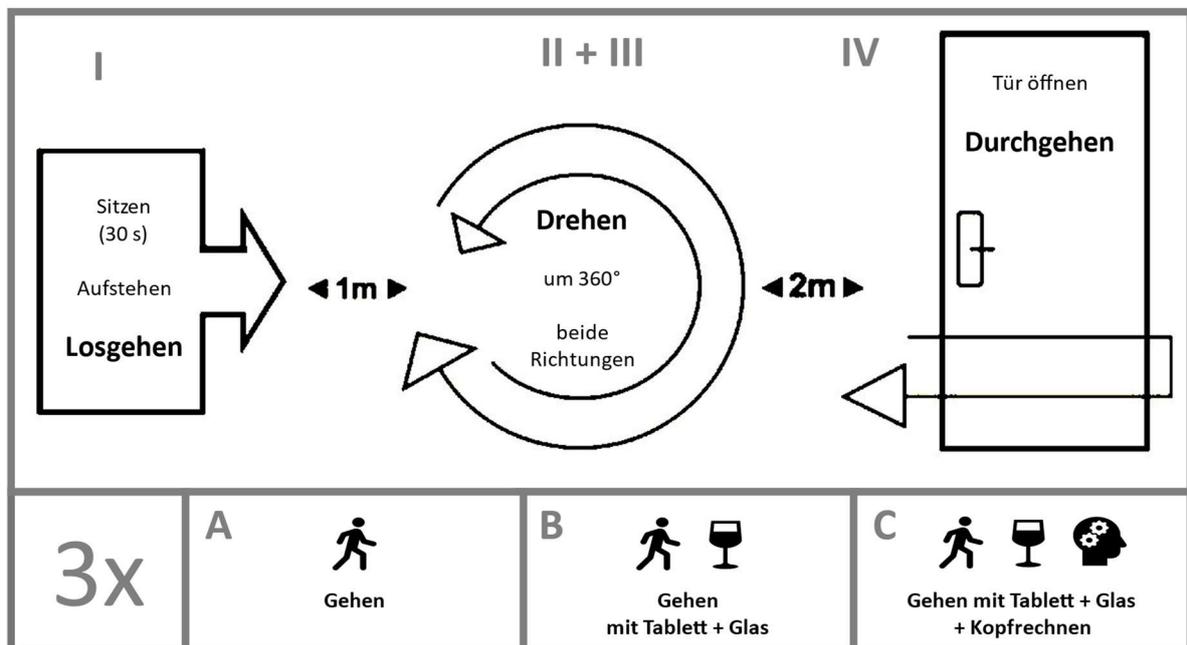


Abbildung 1 – Schematische Darstellung des Ablaufes des FOG-Scores, modifiziert nach (6).

Für jede der zwölf Aufgaben IA - IVC werden nach folgendem Schema maximal 3 Punkte vergeben:

Punktzahl	Klinik
0	Kein Freezing oder Festination
1	Festination
2	Mindestens eine Episode von FOG mit vollständigem Stillstand
3	FOG, welches so stark ausgeprägt ist, dass es zum Abbruch der Aufgabe führt oder die Benutzung eines Cues notwendig macht

Tabelle 1 – Punkteverteilung im FOG-Score

Somit misst der FOG-Score den Schweregrad von FOG sehr differenziert auf einer Skala von 0 – 36 Punkten.

Der FOG-Score wurde 2010 erstmals publiziert, wobei er eine gute Inter-Rater- und Retest-Reliabilität zeigte (6) und in der Folge in verschiedenen Reviews über die Erfassung von Freezing of Gait empfohlen (7,30). Allerdings wurde kritisiert, dass der FOG-Score das Freezing im freien Raum außer Acht lässt, die Dauer der Freezingepisoden unbeachtet bleibt und die Durchführung zu lange dauert (30).

#### 2.2.4.5 360°-Test

Eine einfache, schnelle Methode, um Freezing zu detektieren, ist der 360°-Test. Dabei wird die Patient:in gebeten, je zwei schnelle 360°-Drehungen in beide Richtungen zu vollführen, was bei einem Großteil der anamnestisch vorselektierten Freezer zu Freezing führt (31). Der 360°-Test wurde sogar als sensitivste Methode, FOG zu provozieren, angepriesen, allerdings wurden in dieser Studie nur kurze Tests zur Provokation von FOG verglichen, nicht aber ausführliche Testungen wie der FOG-Score. Der 360°-Test berücksichtigt nur den häufigsten Auslöser für Freezing, nicht aber die Auslöser Aufstehen, Loslaufen, freies Gehen, Zielannäherung oder kognitive oder motorische Zusatzbeanspruchung. Daher ist davon auszugehen, dass er immer noch einen relevanten Anteil an verdecktem FOG übersieht.

#### 2.2.4.6 Automatisierte Erfassung von Freezing of Gait

Eines der großen Hindernisse der Freezingforschung ist der Mangel an objektiven Messmethoden. Um dem zu begegnen, wurde in den letzten 15 Jahren eine große Anzahl an Studien durchgeführt, die Verfahren der Künstlichen Intelligenz verwendeten, um Daten, die mittels Elektroenzephalographie, Oberflächen-Elektromyographie oder am Körper oder den Extremitäten getragenen Inertialsensoren erhoben wurden, algorithmisch auf FOG zu untersuchen (30).

Präzise automatisierte Erfassungsalgorithmen von FOG können eine große Menge an Möglichkeiten eröffnen: Für wissenschaftliche Fragestellungen könnten solche Algorithmen unter anderem zu einem besseren Verständnis der neurophysiologischen Grundlagen führen und eine kontinuierliche objektive Messmethode für FOG in Therapiestudien darstellen.

Im klinischen Alltag könnte das objektive Monitoring von FOG über längere Zeiträume hinweg die Diagnose von FOG erleichtern, bei der Einschätzung des Sturzrisikos helfen, eine gezieltere Therapiesteuerung ermöglichen und sogar durch gezielten Einsatz von Cueing-Strategien therapeutisch eingesetzt werden.

Insbesondere sog. Smartwatches, also Armbanduhren mit einer einem Smartphone ähnlichen Funktionalität, haben häufig eingebaute Inertialsensoren und sind für Patient:innen im Alltag wenig störend und sind damit sehr gut für ein kontinuierliches ambulantes Monitoring von Parkinsonsymptomen geeignet.

Allerdings gibt es noch einige Probleme zu adressieren, bevor die automatisierte Erfassung von FOG ein valides Standardinstrument werden kann.

Die Methodik von 23 Validierungsstudien von FOG-Algorithmen wurde kürzlich in einem Übersichtsartikel (32) verglichen, hierbei kamen die Autor:innen zu dem Schluss, dass es eine große Heterogenität in Bezug auf die Messtechnik (meist Inertialsensoren), die Positionierung und Anzahl der Sensoren (Arme, Beine, Körper), die berichteten Zielgrößen, und die Methoden der Validierung gäbe. Außerdem seien die Studien meist nur im Labor und an kleinen Kohorten durchgeführt worden, was die Frage aufwirft, ob die Algorithmen auch auf Alltagssituationen oder andere Patient:innen übertragbar sind.

Die drei verschiedenen Phänotypen von Freezing of Gait werfen zusätzliche Probleme auf: Trembling in Place ist der häufigste Phänotyp und lässt sich über die charakteristischen Frequenzbänder, die durch das rhythmische Zittern der Beine hervorgerufen werden, relativ gut detektieren, aber Akinetisches FOG könnte weitaus schwerer, möglicherweise sogar gar nicht

von absichtlichem Stehenbleiben zu unterscheiden sein (30). Die Differenzierung zwischen diesen beiden Phänotypen wurde nur in einer der o. g. Studien vorgenommen (32), während Festination vollständig außen vor gelassen wurde.

Außerdem ist Freezing ein kurzes, häufig nur sporadisch auftretendes Phänomen, weshalb die Algorithmen sehr kurze Sequenzen aus sehr großen Datenmengen herausfiltern müssen. Diese Ungleichheit könnte gerade für Methoden des maschinellen Lernens, die bei der Detektion der globalen Spontanmotorik sehr gute Erfolge zeigen, problematisch sein.

Zuletzt ist die künstliche Intelligenz im Bereich der Medizin noch eine relativ junge Disziplin, bisher gibt es daher noch wenige Kliniker mit Expertise in künstlicher Intelligenz und wenige Datenwissenschaftler mit medizinischer Expertise, weshalb die Kommunikation zwischen diesen Disziplinen ein erfolgsbestimmender Faktor sein wird.

#### *2.2.4.7 Die prozentuale Freezingzeit*

Die prozentuale Freezingzeit (%FOG, auch Time Spent Frozen, TSF) ist eine objektive Messgröße, die als das Verhältnis der Gesamtdauer aller Freezingepisoden während einer Aufgabe zur Gesamtdauer einer Aufgabe definiert wurde (33):

$$\%FOG = 100\% * \frac{\text{Freezing} - \text{Gesamtdauer}}{\text{Gesamtdauer Aufgabe}}$$

Die %FOG kann per Videoanalyse oder algorithmisch mittels der in Kapitel 2.2.4.6 genannten Verfahren ermittelt werden, dabei können sowohl dedizierte Parcours zur Provokation von FOG (z. B. FOG-Score, Timed Up and Go Test), als auch längere Messungen während des normalen Alltagslebens (sog. free living-Kondition) untersucht werden.

Die %FOG ist der natürliche Zielparameter der automatisierten Messmethoden für FOG und erfuhr daher in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit in der Freezingforschung. Die %FOG wurde sogar als Goldstandard für die Erfassung von Freezing of Gait bezeichnet (33).

Bisher wurde allerdings nur eine Studie vorgestellt, die den Versuch unternahm, die %FOG zu validieren. Morris et al. zeigten, dass die %FOG eine höhere Inter-Rater-Reliabilität hat als die Gesamtanzahl der Freezingepisoden während eines Timed Up and Go-Tests (34). Ein Vergleich der %FOG mit anderen etablierten klinischen Schweregradmessung für FOG wurde dagegen noch nicht durchgeführt, außerdem ist unbekannt, ob sich die %FOG in Messungen des Alltagslebens anders verhält als in Messungen von Freezing in laborbasierten Parcours. Diese Frage ist entscheidend für die Vergleichbarkeit von Algorithmen, die unter unterschiedlichen klinischen Bedingungen ermittelt wurden.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden Daten und Überlegungen zur Validität der %FOG vorgestellt.

## **2.2.5 Therapie**

### *2.2.5.1 Medikamentöse Therapie*

L-Dopa ist das Medikament mit der höchsten Empfehlung zur Behandlung von Freezing Of Gait (35). Es reduziert Freezing bei vielen Patient:innen deutlich, allerdings hat es bei einem Teil der Patient:innen kaum oder gar keine Auswirkung auf Freezing. Bei einigen Patient:innen

wird Freezing sogar erst durch L-Dopa ausgelöst (36). Man hat daher folgende Nomenklatur eingeführt:

<b>Beschreibung</b>	<b>Bezeichnung (Synonym)</b>
FOG nur ohne ausreichende dopaminerge Medikation	On <sup>-</sup> -Off <sup>+</sup> -Freezing (L-Dopa-sensitives FOG)
FOG mit und ohne ausreichende dopaminerge Medikation	On <sup>+</sup> -Off <sup>+</sup> -Freezing (L-Dopa-resistentes FOG)
FOG nur unter dopaminerger Medikation	On <sup>+</sup> -Off <sup>-</sup> -Freezing (L-Dopa-induziertes FOG)

*Tabelle 2 - Nomenklatur der Untertypen von FOG in Hinblick auf die Antwort auf L-Dopa (36)*

Es wird diskutiert, ob diese unterschiedliche Antwort auf L-Dopa der Ausdruck verschiedener pathophysiologischer Mechanismen ist. Es ist denkbar, dass bei den Patient:innen, die vor allem motorisch verursachtes Freezing erfahren (s. Kapitel 2.2.3), L-Dopa besonders gut wirkt, während bei primär limbisch oder kognitiv verursachtem FOG L-Dopa relativ wirkungslos ist (3).

Auch weitere dopaminerge Medikamente wie Dopaminagonisten, COMT-Hemmer oder MAO-Hemmer sind wirkungsvoll gegen FOG. Weitere Medikamente, die zumindest in einigen Studien oder Subpopulationen eine Wirkung gegen FOG zeigten, sind Amantadin, Droxidopa und Methylphenidat (35).

### *2.2.5.2 Cueing und Physiotherapie*

Cueing und Physiotherapie können zwar Verbesserungen von FOG erzielen, allerdings sind die Trainingseffekte vermutlich zeitlich begrenzt (6). Außerdem ist ein Problem des Cueings, dass gerade in Zeitdruckmomenten im Alltag, zum Beispiel, wenn die Patient:in ein klingelndes Telefon erreichen möchte, dieses Mittel häufig nicht zur Verfügung steht.

### *2.2.5.3 Tiefe Hirnstimulation*

Bei der tiefen Hirnstimulation (DBS, Deep Brain Stimulation) können sowohl Ncl. Subthalamicus, Substantia nigra, als auch Ncl. Pedunculopontinus elektrisch gereizt werden, was in vielen Patient:innen sehr gute Effekte zeigt (35,37). Allerdings löst die DBS teilweise auch Freezing of Gait erst aus (38). Die optimale Stimulationstechnik für FOG und die Effekte der Frequenz- und Amplitudenmanipulation werden derzeit noch diskutiert (39).

## **2.3 Die minimale klinisch relevante Veränderung**

Die Idee der minimalen klinisch relevanten Veränderung (hier MCRC für minimal clinically relevant change, weitere Synonyme MCID für minimal clinically important difference, CIC, MCIC, CRC) entspringt der Beobachtung, dass statistische Signifikanz eines Therapieeffektes nicht mit dessen klinischer Relevanz gleichzusetzen ist. Gerade durch große Studienkohorten kann eine sehr niedrige statistische Signifikanzschwelle erzeugt werden, sodass mitunter

geringe, gar nicht wahrnehmbare Veränderungen schon als statistisch signifikant eingestuft werden (40).

Bei Interventionsstudien, bei denen es einen Ausgangs- und einen Endwert gibt, die miteinander verglichen werden sollen, bietet sich die Bestimmung des MCRC besonders an (41).

Das Prinzip des MCRC wurde erstmals 1989 durch Jaeschke am *Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)* und am *Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ)* demonstriert (41). In der Folge wurde der MCRC auf viele verschiedene Scores angewandt, im Bereich der Bewegungsstörungen z. B. auf den PDQ-39 (42), UDysRS (43), den MiniBESTest (44) und den MDS-UPDRS (45).

Es gibt verschiedene Methoden, den MCRC eines Scoringsystems zu ermitteln. Jede dieser Methoden bietet Vor- und Nachteile bezüglich benötigtem Kollektivumfang, Auswahl des Ankers, inhaltlicher Validität und Durchführung. Die Auswahl der Methodik kann also immer auf die Fragestellung zugeschnitten werden.

Häufig werden separate MCRCs für Verbesserung und Verschlechterung ermittelt. Dies erscheint zwar zunächst kontraintuitiv, allerdings soll der MCRC nicht die Veränderung selbst, sondern die subjektive Meinung der Patient:innen oder Untersuchenden zu einer Veränderung quantifizieren. Die emotionale Antwort auf Verschlechterungen und Verbesserungen kann sehr unterschiedlich sein und somit kann auch die klinische Relevanz von geringen Verbesserungen oder Verschlechterungen deutlich divergieren.

Es gibt auch die Möglichkeit, neben einer minimalen klinisch relevanten Veränderung auch eine moderate und große Veränderung zu definieren. Solche Messgrößen können hilfreich sein, wenn z. B. bei einer Behandlung ein deutlicher Effekt gewünscht oder vonnöten ist.

### **2.3.1 Ankerbasierte Methoden zur Bestimmung des MCRC**

Meistens wird der MCRC mit ankerbasierten Methoden ermittelt. Dabei muss neben dem Score, dessen MCRC ermittelt werden soll, noch ein zweites Instrument benutzt werden, das die Frage nach der klinischen Verbesserung z. B. des Befindens des Patient:innen beantwortet. Dieses nennt man eine Therapieantwortskala (Therapy Response Scale, TRS). Häufig kommt dabei eine siebenstufige Likert-Skala zum Einsatz (s. Tabelle 3).

Dieser Fragebogen kann je nach Fragestellung entweder von der Prüfer:in oder von der Proband:in beantwortet werden (40). Bei der Befragung der Proband:in selbst wird dessen Befinden im Sinne einer patientenzentrierten Medizin in den Mittelpunkt gestellt. Auf der anderen Seite ist eine Bewertung einer professionellen Untersucher:in in den meisten Fällen objektiver.

<b>Trend</b>	<b>Skala</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Positiver Trend</b>	+3	Starke Verbesserung
	+2	Mittelmäßige Verbesserung
	+1	Geringe Verbesserung
<b>Neutral</b>	0	Keine Veränderung
<b>Negativer Trend</b>	-1	Geringe Verschlechterung
	-2	Mittelmäßige Verschlechterung
	-3	Starke Verschlechterung

*Tabelle 3- Beispiel einer siebenstufigen Likert-Skala als Therapieantwortskala*

### *2.3.1.1 Bestimmung des MCRC nach der Mittelwertmethode*

Methodisch ergeben sich für den Vergleich zwischen Score und Anker mehrere Möglichkeiten. Die erste Möglichkeit zur ankerbasierten Bestimmung des MCRC ist die Mittelwertmethode. Die geringste Stufe der Verbesserung (z. B. ein Ergebnis von +1) auf der TRS wird bei dieser Methode als die minimale klinisch relevante Verbesserung angesehen. Von der Untergruppe der Proband:innen, die genau dieses Ergebnis erzielt haben, werden die Veränderungen des Scores, für den der MCRC errechnet werden soll, bestimmt. Der Mittelwert dieser Werte entspricht, nach der Mittelwertmethode, dem MCRC des Scores. Diese Methode benötigt allerdings ein relativ großes Patientenkollektiv, da von den gemessenen Daten nur die kleine Untergruppe der Patient:innen, die die minimale Änderung erfahren haben, berücksichtigt werden. Außerdem wird hier bei der Verwendung von üblichen siebenstufigen Likert-Skalen als TRS der Differenzierung zwischen einer „geringen“ und einer „mittelgradigen“ Verbesserung ein sehr hoher Stellenwert beigemessen, obwohl eine solche Diskriminierung vermutlich sehr hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt.

### *2.3.1.2 Bestimmung des MCRC mittels ROC-Analyse*

Ein weiterer Ansatz ist die Bestimmung des MCRC mithilfe von receiver-operating-characteristics-Analyse (ROC-Analyse). Die ROC-Analyse ist ein statistisches Verfahren, das erstmals von den Alliierten im zweiten Weltkrieg eingesetzt wurde, um U-Boote zu detektieren. Es wurden Schwellenwerte für die Amplitude eines Radarsignals ermittelt, ab denen davon auszugehen war, dass es sich tatsächlich um das Signal eines U-Boots und nicht um ein Störsignal handelte. Übertragen auf die Auswertung medizinischer Studien ermittelt die ROC-Analyse Schwellenwerte, ab denen von einer klinisch detektierbaren Verbesserung ausgegangen werden kann und liefert die Raten an wahr positiven, wahr negativen, falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen für jeden Wert eines Scoringsystems (46).

Dazu werden die Differenzen der Anfangs- und End-Scores als Testergebnis und die TRS als wahres Ergebnis definiert. Daraus ergibt sich folgende Vier-Felder-Tafel für Sensitivität und Spezifität:

		Therapieantwortskala	
		Positiv	Negativ
Score- Veränderung	Positiv	Wahr Positiv	Falsch Positiv
	Negativ	Falsch Negativ	Wahr Negativ
		Sensitivität = $WP / (WP + FN)$	Spezifität = $WN / (WN + FP)$

Tabelle 4 - Vier-Felder-Tafel des Versuchsaufbaus

Es werden nun Sensitivität und Spezifität für alle möglichen Veränderungen des untersuchten Scoringsystems (Delta-Score-Werte) ermittelt. Der Delta-Score-Wert, der entweder die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität (Sensitivität + Spezifität) oder die höchste Rate an Wahrpositiven und Wahrneгатiven (Präzision) liefert, wird als MCRC definiert.

### 2.3.2 Weitere Methoden zur Bestimmung des MCRC

#### 2.3.2.1 Delphi-Methode

Einfacher kann der MCRC ermittelt werden, indem durch Expert:innen in einem standardisierten Konsens-Prozess abgeschätzt wird, welche Verbesserung als relevant angesehen werden soll (47). Diese Methode der Ermittlung des MCRC ist die einfachste, allerdings auch gleichzeitig die am wenigsten objektivste und wird nur selten angewandt.

#### 2.3.2.2 Verteilungsbasierte Methode

Bei dieser Methode wird anhand bestimmter Bezugspunkte der Verteilung, z. B. anhand des Standardmessfehlers oder der Standardabweichung ein MCRC definiert (44). Dabei bleibt allerdings eine Einschätzung der Untersucher:innen oder Patient:innen außen vor.

Beispielsweise wurde der MCRC des MiniBESTest anhand eines verteilungsbasierten Ansatzes ermittelt. Durch die Berechnung eines 95%-Konfidenzintervalls des Standardmessfehlers (Standard Error of Measurement) konnte ein Wert ermittelt werden, der mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% keinen Messfehler darstellt. Dieser Wert wurde als MCRC festgelegt und lag bei 3,5. Im Vergleich dazu betrug in derselben Studie der MCRC nach einer Ankerbasierten Berechnung 1,6 (44).

### 2.3.3 Grenzen des MCRC

Zwar liefert ein MCRC-Wert einen nützlichen Anhaltspunkt, ob ein Ergebnis klinisch relevant ist, allerdings ist dieser auch immer ein im hohen Maße subjektives Konstrukt, das eng mit der Einstellung und Erwartung der Patient:innen oder Untersucher:innen zusammenhängt. Das sorgt zum einen für deutlich unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Teilnehmer:innen einer

Studie, zum anderen aber lässt sich der MCRC nicht als Maß nehmen, ob einzelne Patient:innen tatsächlich eine relevante Veränderung erfährt.

#### **2.3.4 *Praktische Empfehlungen zur Bestimmung des MCRC***

Bisher existiert kein Standard, was die Methoden der Berechnung eines MCRC angeht. Daher werden in vielen Studien oft mehrere MCRCs ermittelt. Es wurde vorgeschlagen, verschiedene Methoden zur Geltung kommen zu lassen. Den wichtigsten Teil bilden dabei die Ankerbasierten Methoden (40).

Diese Diversität der Methoden und Ergebnisse ist zunächst einmal verwirrend, hat aber durchaus auch Vorteile. Zum Beispiel kann dadurch für eine bestimmte Studie als Vergleich ein passender MCRC aus vielen ausgewählt werden, z. B. einer, der an einem ähnlichen Patientenkollektiv hinsichtlich Alter oder Krankheitsfortschritt ermittelt wurde.

### **2.4 Konkrete Ziele der vorliegenden Arbeit**

Eines der maßgeblichen Hindernisse der Freezingforschung ist der Mangel an objektiven Testverfahren. In diesem Projekt werden zwei Messmethoden für Freezing of Gait weiter validiert, nämlich der FOG-Score und die prozentuale Freezingzeit.

#### **2.4.1 *Ermittlung der minimalen klinisch relevanten Veränderung***

Zentrale Hypothese der vorliegenden Dissertation ist, dass der FOG-Score klinisch relevante Veränderungen von FOG erfassen kann.

Um diese Hypothese zu testen, wird die minimale klinisch relevante Veränderung (MCRC) des FOG-Scores durch ROC-Analyse ermittelt.

Damit eine gute Fähigkeit zum Erkennen klinisch relevanter Unterschiede attestiert werden kann, sollte der ermittelte MCRC-Wert nicht weniger als 2 Punkte betragen. Ein MCRC-Wert von weniger als 2 Punkten müsste dahingehend interpretiert werden, dass der FOG-Score geringe, aber dennoch klinisch relevante Veränderungen nicht mit Sicherheit detektieren kann. Die Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve, AUC) sollte mindestens 0,7 betragen, damit von einer guten Diskriminationsfähigkeit des MCRC ausgegangen werden kann.

Zu diesem Zweck sollte eine Kohorte von ca. 50 Parkinsonpatient:innen rekrutiert werden, welche eine heterogene Verteilung von Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium aufweist.

Die Ergebnisse der Studie sollen vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur zum Thema diskutiert werden. Insbesondere soll hier auf die bisherigen Studien, die den FOG-Score als Messmethode verwendeten eingegangen werden und die Vor- und Nachteile der Entscheidungsfindung auf Basis der Experten- und Patientenmeinung besprochen werden.

### ***2.4.2 Validierung der prozentualen Freezingzeit***

Die zweite Kernhypothese dieser Dissertation ist, dass die prozentuale Freezingzeit (%FOG) ein valides Messinstrument für den Schweregrad von FOG ist, welches auch in Alltagssituationen einsetzbar ist.

Die Validität der %FOG soll durch Korrelation der im FOG-Score ermittelten %FOG mit dem FOG-Score-Rating im Sinne einer konvergenten Validität belegt werden. Die Übertragbarkeit auf Alltagssituationen soll durch Korrelation der in einem Krankenhausspaziergang ermittelten %FOG mit sowohl dem FOG-Score-Rating, als auch mit der im FOG-Score ermittelten %FOG belegt werden.

Es sollen insbesondere die bisher in der Literatur kaum besprochenen theoretischen Vor- und Nachteile der %FOG als Messmethode diskutiert werden. Außerdem soll auf den aktuellen Stellenwert sowie das Potenzial kontinuierlicher objektiver Messverfahren eingegangen werden.

### ***2.4.3 Akquise von Inertialsensordaten***

Ein weiteres Ziel der vorgestellten Studie ist es, mittels Inertialsensoren Daten des Gangbildes von Patient:innen mit Freezing of Gait zu sammeln. Synchron dazu werden Videodaten des Gangbildes gesammelt, welche detailliert und mit hoher zeitlicher Auflösung ausgewertet werden. Diese Daten sollen zusammen die Implementierung von Algorithmen zur automatisierten Erkennung von Freezing of Gait ermöglichen. Die Vorstellung und Diskussion der Ergebnisse dieser Forschungsbemühungen ist allerdings nicht Teil dieser Dissertation.

## 3 Methoden

### 3.1 Kollektiv

Für diese Studie sollte ein neues Kollektiv von 50 Parkinsonpatient:innen rekrutiert werden. Die Datenerhebung wurde im Laufe des Kalenderjahres 2017 durchgeführt. Alle Studienteilnehmer:innen befanden sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in stationärer Behandlung in der Schön Klinik München Schwabing, einer Fachklinik für Parkinsonerkrankungen, in der ca. 1500 Parkinsonpatient:innen im Jahr stationär behandelt werden.

#### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>
Idiopathisches Parkinson-Syndrom nach den Kriterien der UK Brain Bank
Freezing Of Gait in aktueller Anamnese oder klinischer Untersuchung
Medikation mit L-Dopa von 3-8 Dosen pro Tag
Hoehn & Yahr-Stadium 1 - 4
<b>Ausschlusskriterien</b>
Sekundäres, vaskuläres oder atypisches Parkinson-Syndrom
Schwerwiegende internistische oder orthopädische Komorbidität
Schwerwiegende kognitive Defizite
Rein nächtliches oder niedrigfrequentes Auftreten von Freezing of Gait

*Tabelle 5 – Ein- und Ausschlusskriterien der Studie*

#### 3.1.2 Rekrutierungsprozess

Im Studienzeitraum wurden die Aufnahmebriefe sämtlicher neu aufgenommenen Patient:innen mit Parkinson-Syndrom auf Auftreten von Freezing Of Gait überprüft. Falls das Symptom bei den Patient:innen vorhanden war, wurde eine Anamnese hinsichtlich des Auftretens und der Frequenz von FOG, sowie hinsichtlich allgemeiner Mobilität, aktuell vorherrschender Parkinson-Symptomatik, Medikation und Wirkfluktuationen und Komorbiditäten durchgeführt. Gegebenenfalls wurden zusätzlich die behandelnden Ärzte und Angehörige befragt und eine neurologische Untersuchung mit Fokus auf FOG durchgeführt. Bei Eignung

für die Studienteilnahme wurden die Proband:innen anschließend aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung zur Studie.

## 3.2 Messinstrumente

### 3.2.1 Überblick der Evaluations-Instrumente

Fragebögen	apparativ
Patientenstammdaten	FOG-Score mit Videorating
Montreal Cognitive Assessment	Microsoft Band 2:
FOG-Questionnaire	Gyroskop
Hoehn und Yahr-Staging	Akzelerometer
Therapieantwortskala	Pulssensor
	Hautleitfähigkeitssensor

Tabelle 6 - Überblick über die verwendeten Messinstrumente

### 3.2.2 Stammdaten der Studienteilnehmer:innen

Es wurden standardisiert Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Armlänge, Beinlänge, Krankheitsbeginn und -dauer, L-Dopa-Beginn, Nebendiagnosen und aktuelle Parkinsontherapie jeder Proband:in erhoben.

### 3.2.3 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der MoCA (48), entwickelt von Z. Nasreddine, ist eine einfache standardisierte Methode, um bei Patient:innen eine kognitive Beeinträchtigung festzustellen. Bei Parkinsonpatient:innen weist der Test eine gute Diskriminationsfähigkeit zwischen Patient:innen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung vor (49). Dabei wird ein Ergebnis von weniger als < 26 von 30 möglichen Punkten als Hinweis auf eine milde kognitive Beeinträchtigung und ein Ergebnis von weniger als 21 Punkten als Hinweis auf eine Demenz bei Parkinson gewertet. In dieser Studie sollte der MoCA helfen, den Einfluss der Kognition auf FOG-Questionnaire und Therapieantwortskala einzuschätzen.

### 3.2.4 Hoehn und Yahr-Staging

Hoehn und Yahr führten 1967 eine große retrospektive Analyse über den Krankheitsverlauf von Parkinson-Patient:innen durch (50). Dabei teilten sie die Krankheit in 5 Stadien ein, die in einer modifizierten Version heute noch als Standard gelten (51):

Stadium	Klinik
1	Einseitig betroffen
1.5	Einseitig und axial betroffen
2	Beidseitige Erkrankung ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
2.5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich im Pull-Test
3	Leichte bis mittelschwere beidseitige Erkrankung mit posturaler Instabilität; funktionell unabhängig
4	Patient:in ist schwer eingeschränkt, kann aber noch ohne fremde Hilfe gehen
5	schwere Behinderung; ohne fremde Hilfe bettlägerig oder im Rollstuhl

*Tabelle 7 - Hoehn und Yahr-Stadieneinteilung der Parkinson-Krankheit in der modifizierten Version. Frei übersetzt nach (51)*

Das Hoehn und Yahr-Stadium aller Studienteilnehmer:innen wurde erhoben.

### **3.2.5 FOG-Score**

Der FOG-Score wurde bereits in Kapitel 2.2.4.4 vorgestellt.

In dieser Studie wurde der FOG-Score zweimal erfasst, einmal vor Medikamenteneinnahme, einmal 30 Minuten nach Medikamenteneinnahme und dabei jeweils mit einer Videokamera (GoPro Hero 5, GoPro Inc., San Mateo, CA, USA) aufgezeichnet.

### **3.2.6 Inertialsensor**

Es wurde das kommerziell erhältliche Fitnessarmband Microsoft Band 2 (Microsoft, Irvine, CA, USA) eingesetzt, das ein 6-achsiges Gyroskop-Akzelerometer-Modul (LSM6D-Serie von STMicroelectronics) enthält und damit die Linearbeschleunigung und Winkelgeschwindigkeit des Handgelenkes aufzeichnen kann. Die maximal registrierbare Beschleunigung des Akzelerometers beträgt 8g ( $g = 9,81 \text{ m/s}^2$ ), das Gyroskop registriert bis zu 1000dps (degrees per second). Zusätzlich wurde durch das Fitnessarmband die Hautleitfähigkeit galvanisch bestimmt sowie mittels eines optischen Pulssensors die Herzfrequenz ermittelt. Das Armband überträgt die Daten per Bluetooth über eine Applikation („MS Band data collector (pro)“) an ein Smartphone, von wo aus die Daten auf einen Computer übertragbar sind (52). Eine Verbindung zum Internet ist für diesen Vorgang nicht notwendig und wurde zum Zweck des Datenschutzes unterbunden.

### **3.2.7 Therapieantwortskala**

Die Therapieantwortskala ist ein Messinstrument, das den subjektiven Eindruck der Untersucher:in und der Proband:in zu einer durch die Medikation induzierten Veränderung des FOG wiedergeben soll und als Anker für die Berechnung des MCRC dienen soll. Die in dieser Studie verwandte Therapieantwortskala wurde als siebenstufige Likert-Skala (53) konzipiert, dabei wurden die Teilnehmenden gebeten, die Frage „*Wie erlebten Sie die Veränderung Ihres Freezings nach der letzten Medikamenteneinnahme?*“ zu beantworten. Jeder Antwortmöglichkeit (s. Anhang Abschnitt 7.4 und 7.5) wird ein Zahlenwert zugeordnet, durch den ein Vergleich des Eindrucks mit anderen Skalen möglich ist.

Sowohl Prüfer als auch Studienteilnehmer:in verglichen unabhängig voneinander die Veränderung des Freezing nach dem zweiten Durchlauf des FOG-Score-Parcours.

### **3.2.8 Videoring des FOG-Score**

Beide Durchläufe des FOG-Scores mit einer Videokamera (GoPro Hero 5, GoPro Inc., San Mateo, CA, USA) aufgezeichnet und mehr als einen Monat nach Abschluss der Datenakquise durch drei unabhängige Prüfer:innen ausgewertet. Die Prozeduren der Verblindung und Randomisierung wurden an Morris et al. angelehnt (34): Die Videos wurden pseudonymisiert in zufälliger Reihenfolge analysiert, dabei war nicht erkennbar, ob es sich um ein vor oder nach Medikationseinnahme aufgenommenes Video handelte.

### **3.2.9 Krankenhausspaziergang mit Videoaufnahme und Inertialsensormessung**

Um Daten einer alltagsnäheren Situation als dem FOG-Score zu erhalten, wurde nach der Medikamenteneinnahme ein ca. 20-minütiger Krankenhausspaziergang unternommen. Dabei wurden zum einen weiterhin die Bewegungsdaten mittels des Microsoft Band gemessen, zum anderen wurde die Videokamera an die Brust der Patient:innen geschnallt, sodass die Beine der Studienteilnehmer:in lückenlos gefilmt wurden.

## **3.3 Ablauf der Untersuchung**

Nach der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde mit den Studienteilnehmer:innen ein Termin vereinbart. Die Studienteilnehmer:innen wurden ca. 30 Minuten vor einer regulär geplanten L-Dopa-Einnahme in das Studienlabor begleitet. Hier wurden zunächst die Stammdaten erhoben und der MoCA durchgeführt, anschließend wurden die Proband:innen gebeten, den FOG-Questionnaire auszufüllen. Anschließend erfolgte die Initialisierung des Microsoft Band und der erste FOG-Score-Durchlauf. Danach wurde die Medikation eingenommen. Anschließend begaben sich Prüfer:in und Proband:in für ca. 20 Minuten auf den Krankenhausspaziergang. Nach Rückkehr wurde der post-L-Dopa-FOG-Score durchlaufen. Zuletzt füllten Proband:in und Prüfer:in die Therapieantwortskala aus, danach wurde die Studienteilnehmer:in wieder zurück in sein Zimmer begleitet.

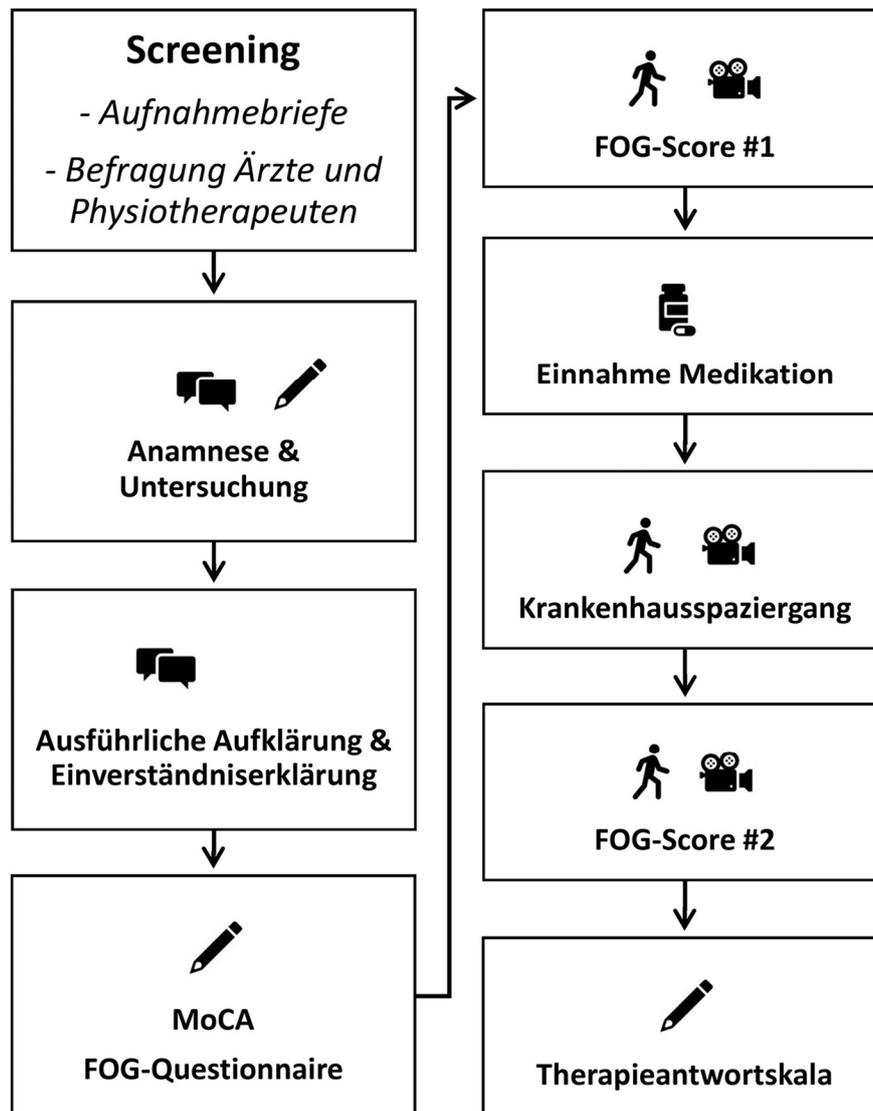


Abbildung 2 – Ablauf der Studie

## 3.4 Datenverarbeitung

### 3.4.1 Studienort

Alle Daten wurden in den Räumlichkeiten der Schön Klinik München Schwabing erhoben. Der Krankenhausspaziergang erstreckte sich über das gesamte Gelände der Klinik, während die restlichen Untersuchungen im Studienlabor, im Patientenzimmer und im Physiotherapieraum durchgeführt wurden. Alle Untersuchungen wurden in einer ruhigen Umgebung durchgeführt.

### 3.4.2 Dokumentation und Datenverwahrung

Alle patientenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erhoben. Der Pseudonymisierungsschlüssel wird am Studienort separat von den anderen Daten verwahrt und ist nur dem Studienleiter zugänglich. Alle Fragebögen wurden auf Papier dokumentiert und

verbleiben am Studienort. Die Videoaufzeichnungen wurden komprimiert und auf einem externen Datenträger gespeichert. Die Inertialsensordaten wurden mit den Videoannotationsdaten in MS Excel zusammengeführt und ebenfalls auf einem externen Datenträger gesichert.

### ***3.4.3 Einwilligung zur Studienteilnahme***

Die Proband:innen wurden anhand eines Informationsblattes ausführlich über wissenschaftliche Fragestellung, Ablauf und Risiken der Studie aufgeklärt, des Weiteren über die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie und die Möglichkeit zum jederzeitigen Abbruch der Studie ohne Angabe von Gründen. Die Prozeduren der Datenverarbeitung und -verwahrung wurden den Proband:innen erklärt. Alle Studienteilnehmer:innen unterzeichneten eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

### ***3.4.4 Ethikvotum***

Die Studie „Objektive Erfassung von Gangfreezing“ wurde der Ethikkommission der Technischen Universität München (TUM-EK) unter dem Zeichen 176/17 S vorgelegt und erhielt am 16.08.2017 die Bestätigung, dass keine Einwände erhoben werden.

## **3.5 Weiterverarbeitung der Daten**

### ***3.5.1 Annotation der Videos***

Zu Anfang jeder Videoaufzeichnung wurde ein Zeitabgleich zwischen Microsoft Band und Kamera mit einer Genauigkeit von unter 0,5 s durchgeführt. Nach Abschluss der Datenakquise wurden die Videos mittels des Programmes ANVIL (54) annotiert. Mit diesem Programm ist es möglich, gleichzeitig mehrere Ebenen von Symptomen und Einflussfaktoren mit sehr hoher zeitlicher Auflösung zu bewerten. Das Annotationskonzept für diese Studie stellte sich folgendermaßen dar:

<b>FOG / Gehen</b>	Laufen	Anhalten / Stehen	Festination	Trembling in Place	Akinetisches FOG	Anderes
<b>Aufgabe</b>	Start	Freier Raum	Drehung	Enge Passage	Ziel erreichen	
<b>Globale Motorik</b>	-1 Off	0 On	+1 Dyskinetisches On			
<b>Störende Symptome</b>	Tremor	Dystonie	Andere			
<b>Andere Störfaktoren</b>	Gestikulieren	Hand fixiert	Andere			

Abbildung 3 – Annotationskonzept der Videos

### 3.5.2 Analyse durch Datenwissenschaftler

Die annotierten Sensordaten sollen einer kooperierenden Gruppe von Datenwissenschaftlern der TUM übergeben werden, welche mittels verschiedener Verfahren der Künstlichen Intelligenz, unter anderem tiefe neuronale Netzwerke und Mustererkennung, versuchen, eine automatisierte Erkennung von Freezing Of Gait zu implementieren. Diese Bemühungen sind derzeit noch nicht abgeschlossen, weshalb im Rahmen dieser Dissertation nur von den klinischen Ergebnissen der Studie berichtet wird.

## 3.6 Methoden der Statistischen Analyse

### 3.6.1 Definition FOG-Score und FOG-Score-Differenz

Im Folgenden werden die Mittelwerte der unterschiedlichen FOG-Score-Bewertungen der drei Expert:innen gebildet und für alle weiteren Berechnungen verwendet. Ist also die Rede von FOG-Score #1, bedeutet dies den Mittelwert aus den Bewertungen der drei verblindeten Untersucher:innen des ersten FOG-Score-Durchlaufes einer Proband:in, FOG-Score #2 meint den Mittelwert des FOG-Score-Durchlaufes einer Proband:in nach Medikamenteneinnahme.

Die FOG-Score-Differenz wird folgendermaßen definiert:

$$\Delta FOG\ Score = FOG\ Score\ \#1 - FOG\ Score\ \#2$$

### 3.6.2 Deskriptive Statistik

Das Patientenkollektiv wird hinsichtlich Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Hoehn und Yahr-Stadium, FOG-Score, FOG-Questionnaire und MoCA analysiert. Dabei wird für die relevanten Messgrößen ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt, anschließend werden für normalverteilte Daten Mittelwert und Standardabweichung, für nicht normalverteilte Daten Median und Interquartilsabstand berechnet.

### 3.6.3 Korrelative Statistik

Es werden die Beziehungen von Alter, Krankheitsdauer, FOG-Score (im Off- und im On-Zustand), FOG-Questionnaire und MoCA zueinander mittels bivariater Korrelationsverfahren untersucht. Dazu wird für Vergleiche zweier mindestens ordinalskalierten Maße der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Zur Interpretation der Stärke der Korrelationen werden als Orientierung die Richtwerte nach Schober et al. (55) herangezogen.

Korrelationskoeffizient	Interpretation
0,0 – 0,09	Vernachlässigbare Korrelation
0,10 – 0,39	Schwache Korrelation
0,40 – 0,69	Moderate Korrelation
0,70 – 0,89	Starke Korrelation
0,90 – 1,0	Sehr starke Korrelation

Tabelle 8 – Interpretation der Größe des Korrelationskoeffizienten, modifiziert nach Schober et al. (55)

Die Inter-Rater-Reliabilität der FOG-Score-Auswertungen der einzelnen Rater:innen sowie der Therapieantwortskala aus Patient:innen- und Expertensicht wird durch Ermittlung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (56) überprüft.

### 3.6.4 Berechnung des MCRC

Für diese Studie entschieden wir uns für eine ankerbasierte Berechnung des MCRC mittels ROC-Analyse, da diese zum einen bereits bei einer geringen Kohortengröße valide Ergebnisse liefern kann, indem sie die FOG-Score-Werte aller Studienteilnehmer:innen berücksichtigt, nicht nur derer, die tatsächlich eine minimale Veränderung beschreiben.

Die Berechnung mittels ROC-Analyse bringt es mit sich, dass unterschiedliche MCRC-Werte für Verbesserung und Verschlechterung berechnet werden, da eine herkömmliche ROC-Analyse nur zwischen zwei Zuständen (z. B. Verbessert vs. Gleichbleibend), nicht aber zwischen drei Zuständen (z. B. Verbessert vs. Gleichbleibend vs. Verschlechtert) unterscheiden kann.

Zusätzlich werden sowohl die Therapieantwortskala in dichotomisierter Form (verbessert vs. nicht verbessert und verschlechtert vs. nicht verschlechtert) der Proband:innen als auch des Prüfers als Anker verwendet, wodurch im Folgendem vier verschiedene Werte für den MCRC berichtet werden (MCRC für Verbesserung aus Probandensicht, für Verschlechterung aus Probandensicht, für Verbesserung aus Expertensicht und für Verschlechterung aus Expertensicht).

### **3.6.5 Die prozentuale Freezingzeit**

In diesem Projekt wird die Gesamtdauer der Aufgabe definiert als die Zeit, die die Studienteilnehmer:innen tatsächlich versuchten zu gehen, also die Summe aus allen Formen der Gangblockade (Akinetisches Freezing, Trembling in Place und Festination) und der Gesamtdauer der erfolgreichen Fortbewegung (33).

$$\%FOG = 100 * \frac{\text{Akinetisches FOG} + \text{Trembling in Place} + \text{Festination}}{\text{Gesamtdauer Fortbewegung}}$$

Die %FOG wird separat während des FOG-Scores (%FOG<sub>FS</sub>) und während des Krankenhausspaziergangs (free living-Kondition, %FOG<sub>FL</sub>) ermittelt. Die Verteilungen der %FOG<sub>FL</sub> und der %FOG<sub>FS</sub> werden miteinander verglichen. Die Spearman-Korrelation zwischen %FOG<sub>FL</sub> und %FOG<sub>FS</sub> sowie zwischen FOG-Score-Rating und %FOG<sub>FL</sub> bzw. FOG<sub>FS</sub> wird ermittelt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Beschreibung der Kollektive**

#### ***4.1.1 Gesamtkohorte***

40 Studienteilnehmer:innen (29 männlich, 11 weiblich) wurden rekrutiert, drei Proband:innen brachen die Studienteilnahme ab, davon ein Proband aufgrund einer schweren Akinese im Off-Zustand mit Gehunfähigkeit, ein Proband aufgrund einer schmerzhaften Claudicatio spinalis und eine Probandin aufgrund zu schweren Freezings. Eine weitere Probandin zeigte im Verlauf der Untersuchung keine Freezing-Episode, und wurde daher aus der Auswertung ausgeschlossen. Somit werden im Folgenden die Ergebnisse von  $N_{\text{GES}} = 36$  Studienteilnehmer:innen (27 m, 9 w) berichtet.

#### ***4.1.2 Kohorte prozentuale Freezingzeit***

Im Zuge der Datenerhebung kam es bei den ersten 10 rekrutierten Studienteilnehmer:innen zu technischen Problemen bei der Video- und Sensordatenerhebung, sodass bei diesen Proband:innen die Inertialsensordaten und der Krankenhausspaziergang nicht ausgewertet werden. Somit wird von  $N_{\% \text{FOG}} = 26$  Studienteilnehmer:innen (19 m, 7 w) berichtet.

### **4.2 Deskriptive Statistik der Gesamtkohorte**

#### ***4.2.1 Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung***

Im Shapiro-Wilk-Test zeigten sich von den relevanten auszuwertenden Messgrößen lediglich Alter, Krankheitsdauer und FOG-Questionnaire-Ergebnis normalverteilt.

	<b>W</b>	<b>p-Wert</b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b>Interpretation</b>
Alter	0,945	0,072	0,05	normalverteilt
Krankheitsdauer	0,960	0,213	0,05	normalverteilt
MoCA	0,923	0,016	0,05	nicht normalverteilt
Hoehn und Yahr -Stadium [OFF]	0,814	< 0,0001	0,05	nicht normalverteilt
Hoehn und Yahr -Stadium [ON]	0,795	< 0,0001	0,05	nicht normalverteilt
FOG-Questionnaire	0,972	0,496	0,05	normalverteilt
FOG-Score #1	0,891	0,002	0,05	nicht normalverteilt
FOG-Score #2	0,935	0,035	0,05	nicht normalverteilt
Therapieantwortskala [Expert:in]	0,902	0,004	0,05	nicht normalverteilt
Therapieantwortskala [Proband:in]	0,917	0,011	0,05	nicht normalverteilt

*Tabelle 9 – Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung für die zu untersuchenden Größen. W: Maß für die Übereinstimmung der Verteilung der Messgröße mit einer Normalverteilung nach Shapiro-Wilk.*

#### **4.2.2 Beschreibung der Messgrößen**

Die Gesamtkohorte bestand aus 36 Proband:innen (37 männlich, 9 weiblich), welche im Mittel 68,0 Jahre alt waren. Die jüngste Teilnehmer:in war lediglich 45 Jahre alt, die älteste Teilnehmer:in 80 Jahre, es lag demnach also eine weite Spanne unterschiedlicher Alter vor. Die Krankheitsdauer (berechnet als Zeit seit dem ersten Auftreten von Symptomen) lag im Mittel bei 12,6 Jahren. Die am kürzesten betroffene Teilnehmer:in litt erst seit 2 Jahren an Symptomen der Parkinson-Krankheit, während eine andere Teilnehmer:in bereits seit 29 Jahren erkrankt war.

Die Hoehn und Yahr-Stadien als Maß für den Schweregrad der Erkrankung insgesamt rangierten von 2 bis 4, wobei im Median im Off das Stadium 3 und im Median im On-Zustand das Hoehn und Yahr-Stadium 2,5 vorlag. Die Stadien 1 und 5 lagen bei keiner der Teilnehmer:innen vor. Dies erklärt sich durch die Definition der Stadien: In Stadium 5 liegt definitionsgemäß eine fehlende Gehfähigkeit vor, die die Teilnahme an der Studie verhindert hätte. In Stadium 1 liegt ist die Krankheit nur auf eine Körperhälfte beschränkt, Freezing of Gait stellt jedoch immer eine beidseitige Beteiligung dar, sodass bei allen Parkinsonpatient:innen, welche unter FOG leiden, definitionsgemäß mindestens das Stadium 2 nach Hoehn und Yahr vorliegt.

Im FOG-Questionnaire kamen die Teilnehmer:innen im Mittel auf 13,6 Punkte, was bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 24 Punkten einer mittelschweren Betroffenheit entspricht.

Bei einer Standardabweichung von 4,0 stellte der FOG-Questionnaire zwischen dem Großteil der Studienteilnehmer:innen nur geringe Unterschiede fest.

Im MoCA erzielten die Proband:innen im Median 26,5 Punkte, was einer unauffälligen Kognition entspricht. Allerdings erzielten drei Proband:innen weniger als 21 Punkte (Minimum 19 Punkte), was als Hinweis auf eine Demenz bei Parkinson zu werten ist. Allerdings handelt es sich beim MoCA lediglich um ein Screeninginstrument, die Diagnose einer Demenz bei Parkinson kann anhand eines auffälligen Testergebnisses jedoch nicht gestellt werden (49).

	Mittelwert	SD	Median	IQR	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	68,0	8,5			45	80
Krankheitsdauer in Jahren	12,6	6,2			2	29
MoCA			26,5	5,3	19	30
Hoehn und Yahr-Stadium [OFF]			3	0,5	2	4
Hoehn und Yahr-Stadium [ON]			2,5	0,5	2	4
FOG-Questionnaire	13,6	4,0			4	22
FOG-Score #1			9,0	9,6	2,3	28,7
FOG-Score #2			10,0	9,9	0,0	29,0
FOG-Score-Differenz			0	4,0	-15,0	17,0
Therapieantwortskala [Expert:in]			0	1,3	-2	3
Therapieantwortskala [Proband:in]			0	2,0	-3	2

Tabelle 10 – Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Interquartilsabstand (IQR), Minimum und Maximum der relevanten Messgrößen

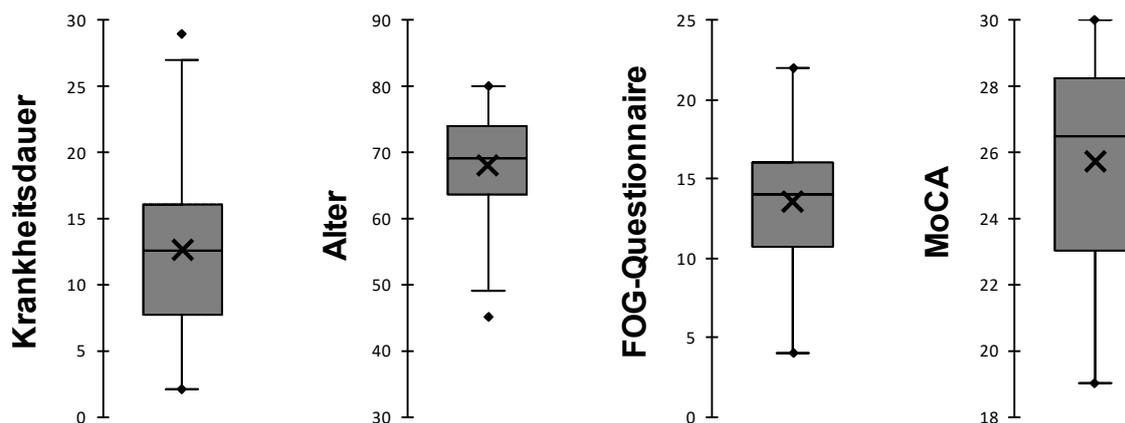


Abbildung 4 - Boxplots der Verteilung von Krankheitsdauer (in Jahren, seit der ersten Symptomanifestation), Alter in Jahren, FOG-Questionnaire-Ergebnis und MoCA-Ergebnis mit Darstellung von Minimum (unterer Punkt), Maximum (oberer Punkt), 1. Quartil (unteres Ende der Box), 3. Quartil (oberes Ende der Box), Median (horizontaler Strich) und Mittelwert (Kreuz).

#### 4.2.3 Veränderung des FOG-Score

Es fällt auf, dass die Hälfte der Proband:innen (18 von 36) 30 Minuten nach L-Dopa-Einnahme eine Verschlechterung ihres Freezings erlitten hatten, bei 15 von 36 Patient:innen stellte sich eine Verbesserung des Freezings ein. Außerdem variierte das Ausmaß der Verschlechterung oder Verbesserung: Der geringe Interquartilsabstand von 4,0 zeigt an, dass die meisten Proband:innen nur eine geringe Verschlechterung oder Verbesserung ihres Freezings erfuhren. Allerdings traten bei einigen Proband:innen massive Veränderungen des Freezings auf. So erfuhr eine Proband:in eine Verbesserung um 17 Punkte, während eine Proband:in eine Verschlechterung um 15 Punkte erlebte. Zwei Teilnehmer:innen zeigten keine Veränderung, eine Teilnehmer:in zeigte eine vollständige Remission des Freezings nach Medikamenteneinnahme.

Insgesamt fiel also das Ansprechen des Freezings in dieser Kohorte geringer aus, als bei der Planung der Studie erwartet wurde. Eine ausführliche Diskussion der möglichen Gründe hierfür findet sich in Kapitel 5.2.3.

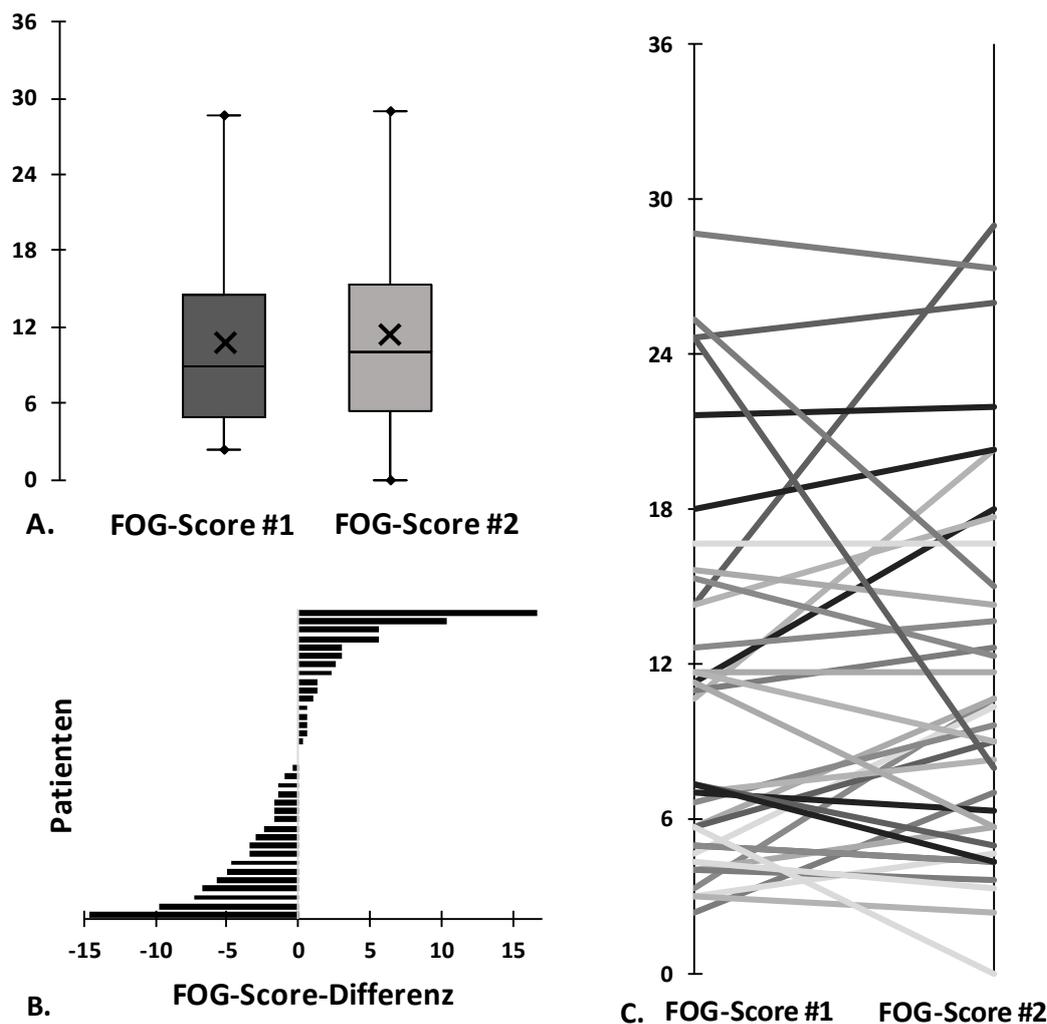


Abbildung 5 - A. Boxplots der Verteilung von FOG-Score #1 und FOG-Score #2 mit Darstellung von Minimum (unterer Punkt), Maximum (oberer Punkt), 1. Quartil (unteres Ende der Box), 3. Quartil (oberes Ende der Box), Median (horizontaler Strich) und Mittelwert (Kreuz). B. FOG-Score-Differenzen (FOG-Score-Differenz = FOG-Score #1 – FOG-Score #2) der einzelnen Studienteilnehmer:innen nach Größe geordnet. C. Absolute FOG-Score-Veränderungen der einzelnen Studienteilnehmer:innen.

## 4.3 Korrelative Statistik

### 4.3.1 Inter-Rater-Vergleich

Drei Rater:innen bewerteten die FOG-Score-Videos. Rater 1 war Dr. med. Urban Fietzek, Studienleiter und Facharzt für Neurologie. Raterin 2 war Kerstin Ziegler, Physiotherapeutin mit langjähriger klinischer und wissenschaftlicher Erfahrung im Bereich Parkinson und Freezing. Rater 3 war Simon Schulz, der Verfasser dieser Dissertation.

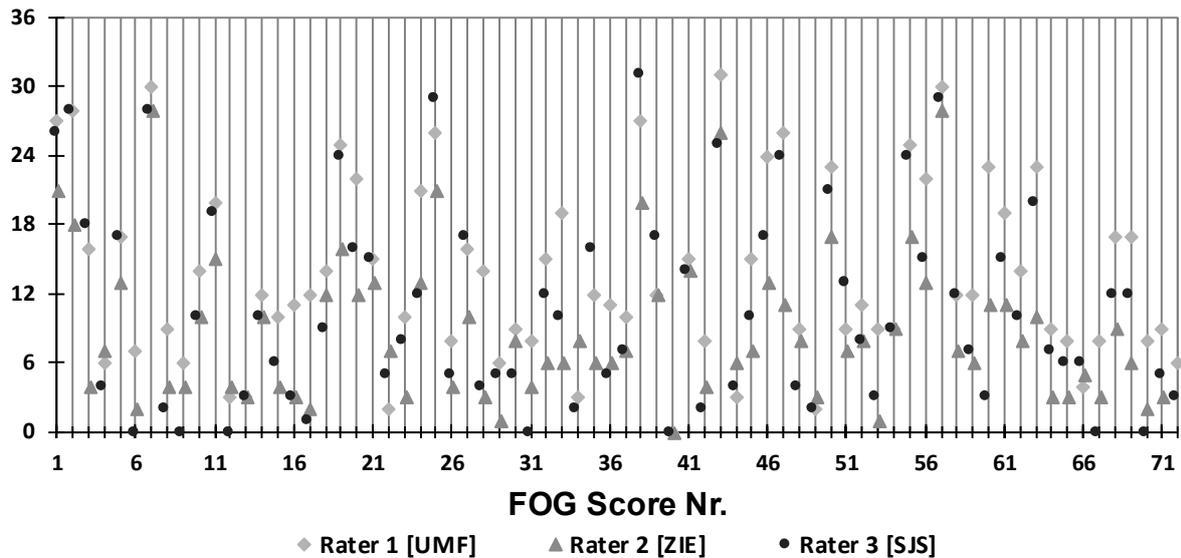


Abbildung 6 – FOG-Score-Ergebnisse aller drei Rater:innen. FOG-Score Nr. 1 – 36 stellen den ersten FOG-Score-Durchlauf von Teilnehmer:in 1 – 36 dar, FOG-Scores 37 – 72 den zweiten FOG-Score-Durchlauf von Teilnehmer:in 1 – 36.

Es ergaben sich nur bei wenigen FOG-Scores deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Untersucher:innen. Zum Beispiel bewerteten die Untersuchenden 1 und 3 bei Patient:in Nr. 3 mit 16 bzw. 18 Punkten, während Raterin 2 nur auf 4 Punkte kam. Ebenfalls auffällig war, dass Rater 3 bei Teilnehmer:in 31 in beiden Durchläufen gar kein Freezing erkannte, während die anderen Rater:innen zwischen 3 und 8 Punkten vergaben.

Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient zwischen allen 3 Untersucher:innen lag bei ICC = 0,943 (95%-KI 0,915 – 0,962). Somit liegt nach den Kriterien nach Schober et al. (s. Abschnitt 3.6.3) eine sehr starke Korrelation vor. Die Inter-Rater-Reliabilität kann also als hoch eingeschätzt werden.

#### 4.3.2 Korrelation des FOG-Scores mit anderen Messgrößen

Es wurden Spearman-Korrelationen des FOG-Score mit MoCA, FOG-Questionnaire, Hoehn und Yahr-Stadium, Alter und Krankheitsdauer angestellt. Dabei wurden zunächst der erste FOG-Score-Durchlauf und der zweite Durchlauf separat betrachtet. Aufgrund der unerwarteten Verschlechterung des Freezings vieler Studienteilnehmer:innen wurden die genannten Messgrößen zusätzlich mit dem Mittelwert der beiden FOG-Score-Durchläufe und dem schlechteren FOG-Score-Ergebnis korreliert.

In keiner der genannten Berechnungen ergaben sich statistisch signifikante Korrelationen. In dieser Studienkohorte war also der Schweregrad von FOG zum Zeitpunkt der Untersuchung unabhängig von Krankheitsdauer, Alter der Teilnehmer:innen, Krankheitsstadium, kognitiver Leistungsfähigkeit und subjektiv erlebtem Schweregrad von Freezing of Gait.

Messgrößen		MoCA	FOG-Q	H&Y OFF	Alter	Krankheitsdauer
<b>FOG-Score #1</b>	Spearman's $\rho$	-0,12	0,22	0,10	0,08	0,13
	p-Wert	0,50	0,19	0,54	0,66	0,43
<b>FOG-Score #2</b>	Spearman's $\rho$	-0,11	0,16	0,24	0,04	0,00
	p-Wert	0,53	0,34	0,16	0,83	1,00
<b>Schlechterer FOG-Score</b>	Spearman's $\rho$	-0,02	0,25	0,27	-0,03	0,12
	p-Wert	0,90	0,14	0,11	0,84	0,47
<b>FOG-Score (Mittelwert)</b>	Spearman's $\rho$	-0,09	0,26	0,21	0,03	0,09
	p-Wert	0,61	0,13	0,21	0,88	0,60

Tabelle 11 – Korrelation des FOG-Scores mit Montreal Cognitive Assessment, FOG-Questionnaire, Hoehn und Yahr-Stadium im Off, Alter und Krankheitsdauer

#### 4.3.3 Korrelationen der FOG-Score-Differenz mit anderen Messgrößen

Aufgrund der o. g. unerwartet geringen Antwort des Freezings wurden zusätzlich Berechnungen zur Korrelation der FOG-Score-Differenz mit den Messgrößen MoCA, FOG-Questionnaire, Krankheitsdauer, Hoehn und Yahr-Stadium und Alter der Studienteilnehmer:innen angestellt.

Keine dieser Größen zeigte eine signifikante Korrelation mit der Differenz im FOG-Score. Somit besteht kein Hinweis, dass die Verschlechterungstendenz des Freezings durch diese Einflussfaktoren erklärt werden könnte.

		MoCA	FOG- Questionnaire	Krankheits- dauer	H&Y-Stadium [Off]	Alter
<b>FOG-Score-Differenz</b>	Spearman's $\rho$	-0,069	0,041	0,085	-0,227	0,095
	p-Wert	0,694	0,815	0,627	0,189	0,586

**Interpretation**

**Kein Zusammenhang**

Tabelle 12 – Spearman-Korrelation der FOG-Score-Differenzen mit MoCA, FOG-Questionnaire, Krankheitsdauer, Hoehn und Yahr-Stadium und Alter der Studienteilnehmer:innen.

#### 4.3.4 Übereinstimmung zwischen Therapieantwortskala und Veränderung des FOG-Score

Die Therapieantwortskala und die FOG-Score-Differenz werden in Abbildung 7 miteinander verglichen:

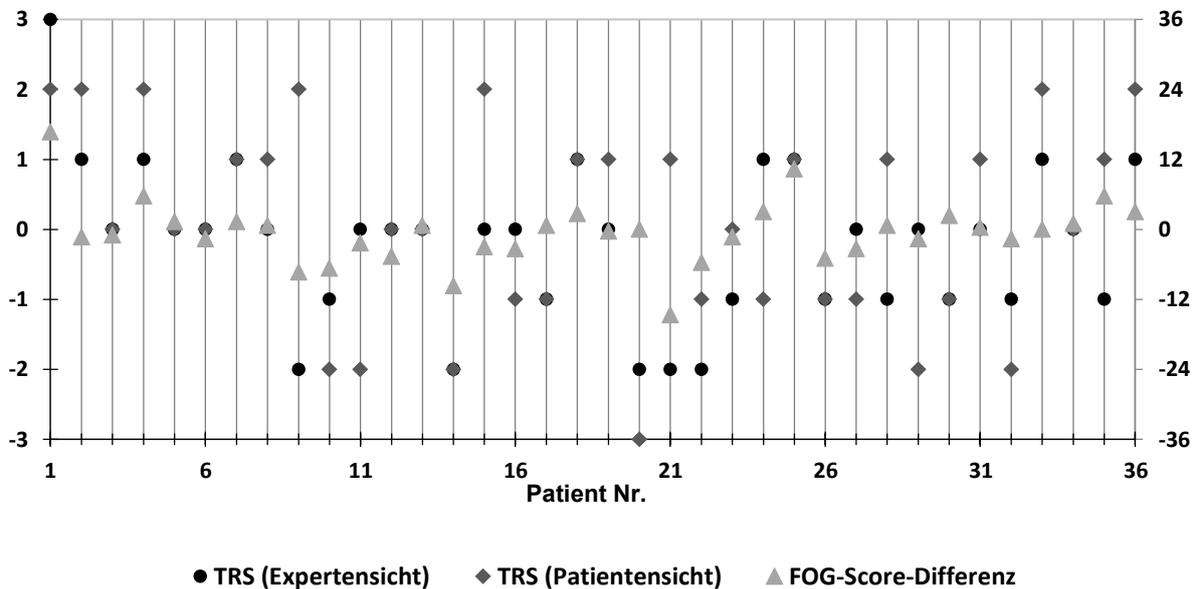


Abbildung 7 - Übereinstimmung zwischen Therapieantwortskala aus Probanden- und Expertensicht und FOG-Score-Differenz. Y-Achse links: Therapieantwortskala aus Experten- und Probandensicht. Y-Achse rechts: FOG-Score-Differenz

Es zeigten sich einige auffällige Unstimmigkeiten zwischen Therapieantwortskala und FOG-Score-Differenz: Teilnehmer:in 9 gab eine mittlere Verbesserung seines Freezings an, während der FOG-Score eine Verschlechterung um 7 Punkte anzeigte. Bei Teilnehmer:in 35 bestand aus Expertensicht eine leichte Verschlechterung, während der FOG-Score dieser Proband:in sich um 6 Punkte verbesserte. Insgesamt kam es zu elf deutlichen Unstimmigkeiten zwischen TRS aus Probandensicht und FOG-Score-Differenz. Zwischen TRS aus Expertensicht und FOG-Score-Differenz gab es nur zwei deutliche Unstimmigkeiten.

Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient von TRS aus Expertensicht und FOG-Score-Differenz betrug  $ICC = 0,719$ . Deutlich schwächer dagegen war die Übereinstimmung zwischen TRS aus Patientensicht sowohl mit der TRS aus Expertensicht ( $ICC = 0,490$ ) als auch mit der FOG-Score-Differenz ( $ICC = 0,335$ ).

#### 4.4 Berechnung der Minimalen Klinisch Relevanten Veränderung

Die minimale klinisch relevante Veränderung wurde jeweils separat aus Probandensicht und Expertensicht für Verbesserung und Verschlechterung berechnet.

TRS	Tendenz	MCRC	Sensitivität	Spezifizität	Sens + Spez	Präzision	AUC
Expertensicht	Verbesserung	3	0,67	0,96	1,63	0,89	0,88
Expertensicht	Verschlechterung	-5	0,46	0,96	1,42	0,78	0,70
Probandensicht	Verbesserung	0	0,75	0,65	1,40	0,69	0,71
		3	0,38	0,95	1,33	0,69	
Probandensicht	Verschlechterung	-2	0,69	0,78	1,47	0,75	0,71

*Tabelle 13 – MCRC-Werte für Verbesserung und Verschlechterung aus Probanden- und Expertensicht mit Sensitivität, Spezifität, Präzision und AUC*

Als minimale klinisch relevante Verbesserung aus Expertensicht wurde eine Verbesserung von 3 Punkten auf dem FOG-Score ermittelt. Für diesen Wert ergab sich sowohl die höchste Kombination aus Sensitivität und Spezifität auch die höchste Präzision aller MCRC-Werte. Die hohe area under the curve von  $AUC = 0,88$  deutet auf eine allgemein gute Diskriminationsfähigkeit dieses MCRC-Wertes zwischen dem Vorhandensein und dem Fehlen einer klinisch relevanten Verbesserung hin.

Die Spezifität von 0,96 dieses MCRC-Wertes ist sehr hoch. Sie lässt sich so interpretieren, dass eine Proband:in mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Verbesserung verspürt, wenn sie sich um 3 Punkte im FOG-Score verbessert. Dagegen ist die Sensitivität des MCRC-Wertes 3 nur mittelmäßig. Dies lässt sich dahingehend interpretieren, dass auch eine geringere Verbesserung des FOG-Scores, zum Beispiel um 2 Punkte eine klinische Relevanz haben kann, die bei strenger Anwendung des MCRC von 3 allerdings übersehen wird.

Ähnlich verhält es sich mit der minimalen klinisch relevanten Verschlechterung aus Expertensicht: Die Diskriminationsfähigkeit zwischen klinisch relevanten und klinisch irrelevanten Verschlechterungen ist für den MCRC-Wert von -5 gegeben ( $AUC = 0,70$ ; Präzision = 0,78). Auch dieser MCRC-Wert bietet wieder eine sehr gute Spezifität für tatsächlich klinisch relevante Verschlechterungen (spec = 0,96), die Sensitivität von 0,46 ist jedoch nur gering.

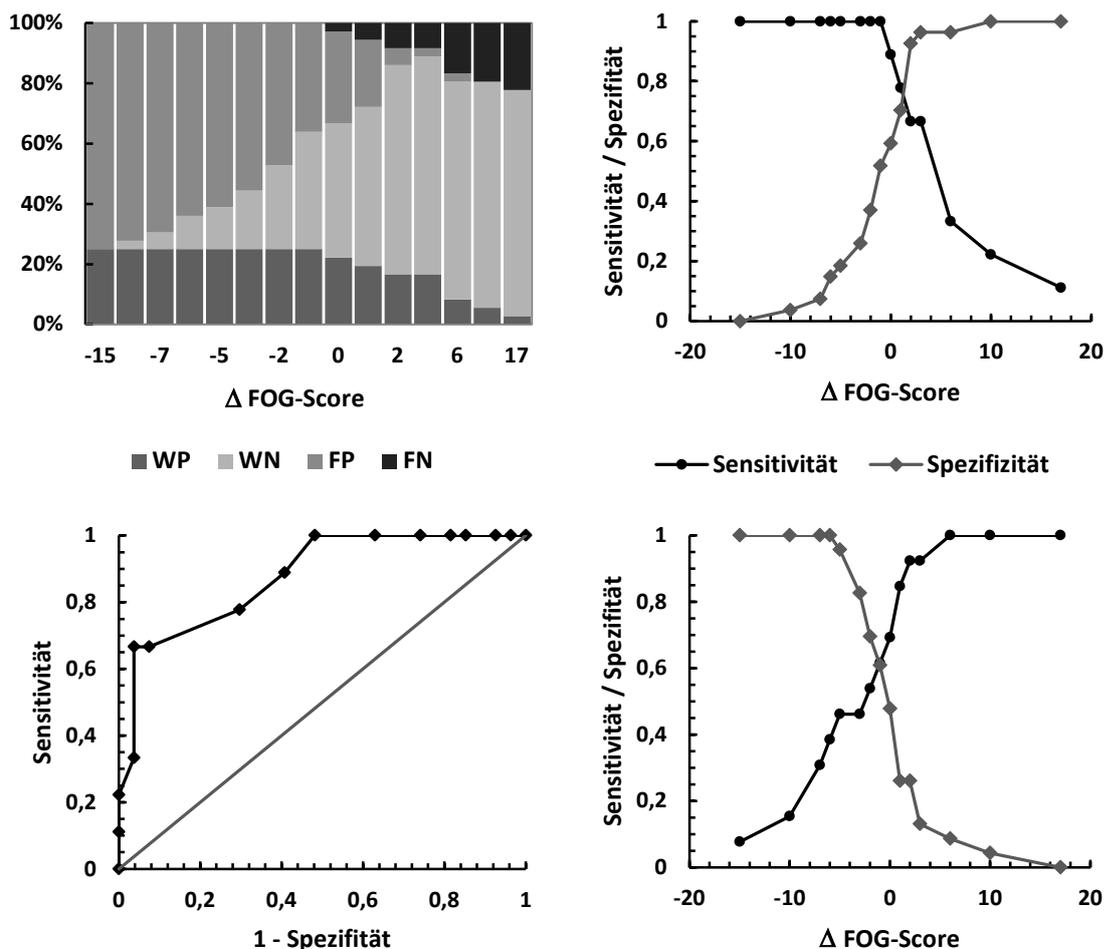


Abbildung 8 - Grafiken der ROC-Analyse zur Berechnung des MCRC aus Expertensicht. Oben links: Balkendiagramm mit Wahrpositiven, Wahrnegativen, Falschpositiven und Falschnegativen für verschiedene  $\Delta$ FOG-Score-Werte (Verbesserung aus Expertensicht). Oben rechts: Sensitivität und Spezifität für verschiedene  $\Delta$ FOG-Score-Werte (Verbesserung aus Expertensicht). Unten Links: ROC-Kurve für Verbesserung aus Expertensicht. Unten Rechts: Sensitivität und Spezifität für verschiedene  $\Delta$ FOG-Score-Werte (Verschlechterung aus Expertensicht).

Die Berechnung der minimalen klinisch relevanten Veränderungen aus Probandensicht stellte sich komplizierter dar:

Für die Verbesserung aus Probandensicht ergab sich für einen MCRC von 0 bzw. von 3 jeweils die gleiche Präzision von  $prec = 0,69$ . Für den MCRC von 0 ergab sich sogar noch eine etwas bessere Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Trotzdem ist hier der MCRC von 3 zu bevorzugen, da es sich bei dem MCRC definitionsgemäß um eine Veränderung handelt, und eben nicht um ein objektives Gleichbleiben.

Der rechnerisch mögliche MCRC-Wert von 0 kommt dadurch zustande, dass ein relevanter Anteil der Proband:innen bereits bei einem objektiv unveränderten Freezing oder sogar bei einem leicht verschlechterten Freezing angab, sich gebessert zu fühlen. Diese Beobachtung wird in Abschnitt 5.2.2 eingehend diskutiert.

Für die minimale klinisch relevante Verschlechterung aus Probandensicht ergab sich bei ausgewogener Sensitivität und Spezifität und guter AUC eine Verschlechterung um 2 Punkte im FOG-Score.

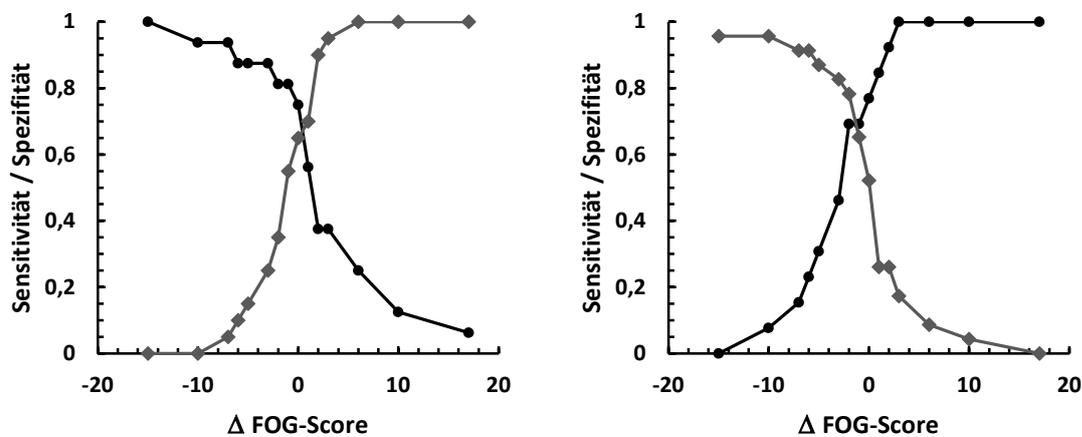


Abbildung 9 – Grafiken der ROC-Analyse zur Berechnung des MCRC aus Probandensicht. Links: Sensitivität und Spezifität für verschiedene  $\Delta$ FOG-Score-Werte (Verbesserung aus Probandensicht). Rechts: Sensitivität und Spezifität für verschiedene  $\Delta$ FOG-Score-Werte (Verschlechterung aus Probandensicht).

## 4.5 Die prozentuale Freezingzeit

Zur prozentualen Freezingzeit wurden Daten von  $N_{\%FOG} = 26$  Studienteilnehmer:innen erhoben. Dabei wurden 738 Minuten Videomaterial gesammelt, von denen 698min zur Auswertung hinsichtlich Gangverhalten auswertbar waren. Es ergab sich eine Gesamtdauer aller Freezingepisoden von 121min. Vier Proband:innen erlebten gar kein Freezing während des Krankenhausspazierganges. Die %FOG während des FOG-Scores variierte von 0 bis 95,4%.

### 4.5.1 Verteilung der %FOG in FOG-Score und im Krankenhausspaziergang

Statistik	Min	Max	Median	IQR	Mittelwert	SD
%FOG <sub>FS</sub> [%]	0	95,4	42,6	49,84	43,8	30,04
%FOG <sub>FL</sub> [%]	0	61,3	2,6	9,03	8,4	14,21

Tabelle 14 – Deskriptive Statistik der %FOG in FOG-Score (%FOG<sub>FS</sub>) und Krankenhausspaziergang (%FOG<sub>FL</sub>).

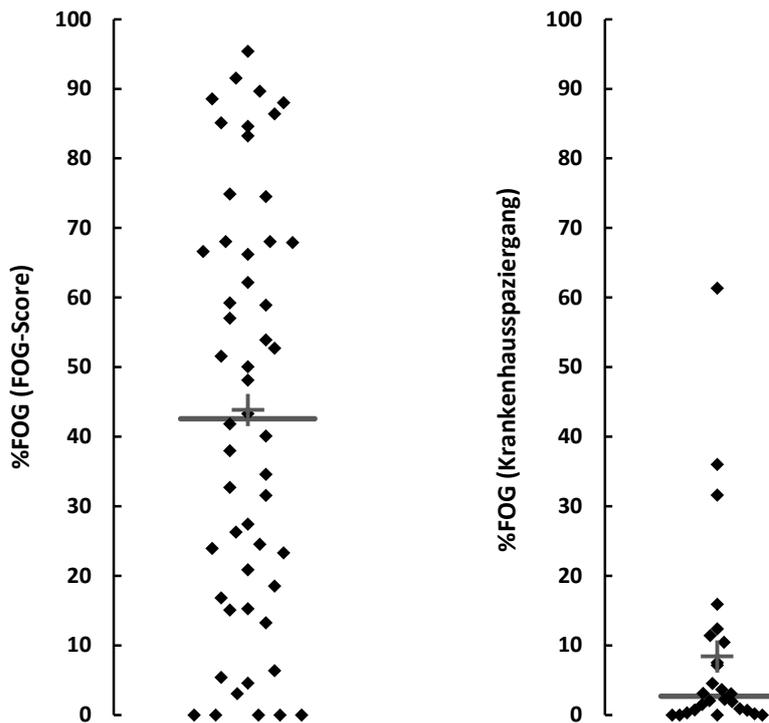


Abbildung 10 - Verteilung der %FOG in FOG-Score (links) und im Krankenhausspaziergang (rechts).

Bei der Ermittlung der %FOG im FOG-Score zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der Proband:innen zwischen 0 und 95,4%. Im Median lag die prozentuale Freezingzeit hier bei 42,6%. Dies bedeutet, dass die Proband:innen im Median fast die Hälfte der Dauer der FOG-Score-Durchläufe im Zustand von Freezing of Gait oder Festination verbrachten. Bei einem Interquartilsabstand von 49,84 war die %FOG im FOG-Score jedoch sehr weit gestreut.

Während des Krankenhausspazierganges dagegen erzielte ein Großteil der Proband:innen sehr geringe Werte für die %FOG. Im Median lag die prozentuale Freezingzeit nur bei 2,6%. Nur wenige Proband:innen erzielten mittlere bis hohe Werte für die %FOG<sub>FL</sub>. Bis auf eine Proband:in erzielten während des Krankenhausspazierganges alle Teilnehmer:innen eine %FOG, die unter dem Median der %FOG während der FOG-Score-Erhebung lag.

Zur Überprüfung, ob es sich bei der %FOG im FOG-Score und der %FOG während des Krankenhausspazierganges um normalverteilte Variablen handelt, wurden Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Hierbei ergab sich, dass sowohl die %FOG während des FOG-Scores als auch die %FOG während des Krankenhausspazierganges nicht normalverteilt waren. Jedoch hatte die Verteilung der %FOG während des FOG-Scores ( $W= 0,939$ ;  $p= 0,01$ ) deutlich mehr Ähnlichkeit mit einer Normalverteilung als die %FOG während des Krankenhausspazierganges ( $W= 0,627$ ;  $p< 0,0001$ ).

Es lässt sich also festhalten, dass Freezing of Gait in dieser Studie während dem das Alltagsleben simulierenden Krankenhausspazierganges deutlich seltener auftrat als während des Provokationsparcours. Diese Beobachtung wird in Abschnitt 5.3 weiter diskutiert.

#### 4.5.2 Korrelation der prozentualen Freezingzeiten und des FOG-Score

Das Ausmaß der Korrelation zwischen der prozentualen Freezingzeit während des FOG-Scores, der prozentualen Freezingzeit während des Krankenhausspazierganges und des Ergebnisses der FOG-Score-Auswertung wurde mittels Spearman-Rangkorrelation untersucht.

Der engste Zusammenhang bestand zwischen der %FOG während des FOG-Scores und FOG-Score-Rating ( $\rho = 0,87$ ;  $p < 0,0001$ ). Dies deutet auf eine hohe konvergente Validität der beiden Verfahren zur Erfassung des Schweregrades von Freezing of Gait hin.

Ebenfalls zeigten sich starke Korrelationen zwischen %FOG während des FOG-Scores und %FOG während des Krankenhausspazierganges ( $\rho = 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ), sowie zwischen %FOG während des Krankenhausspazierganges und FOG-Score-Rating ( $\rho = 0,74$ ;  $p < 0,0001$ ).

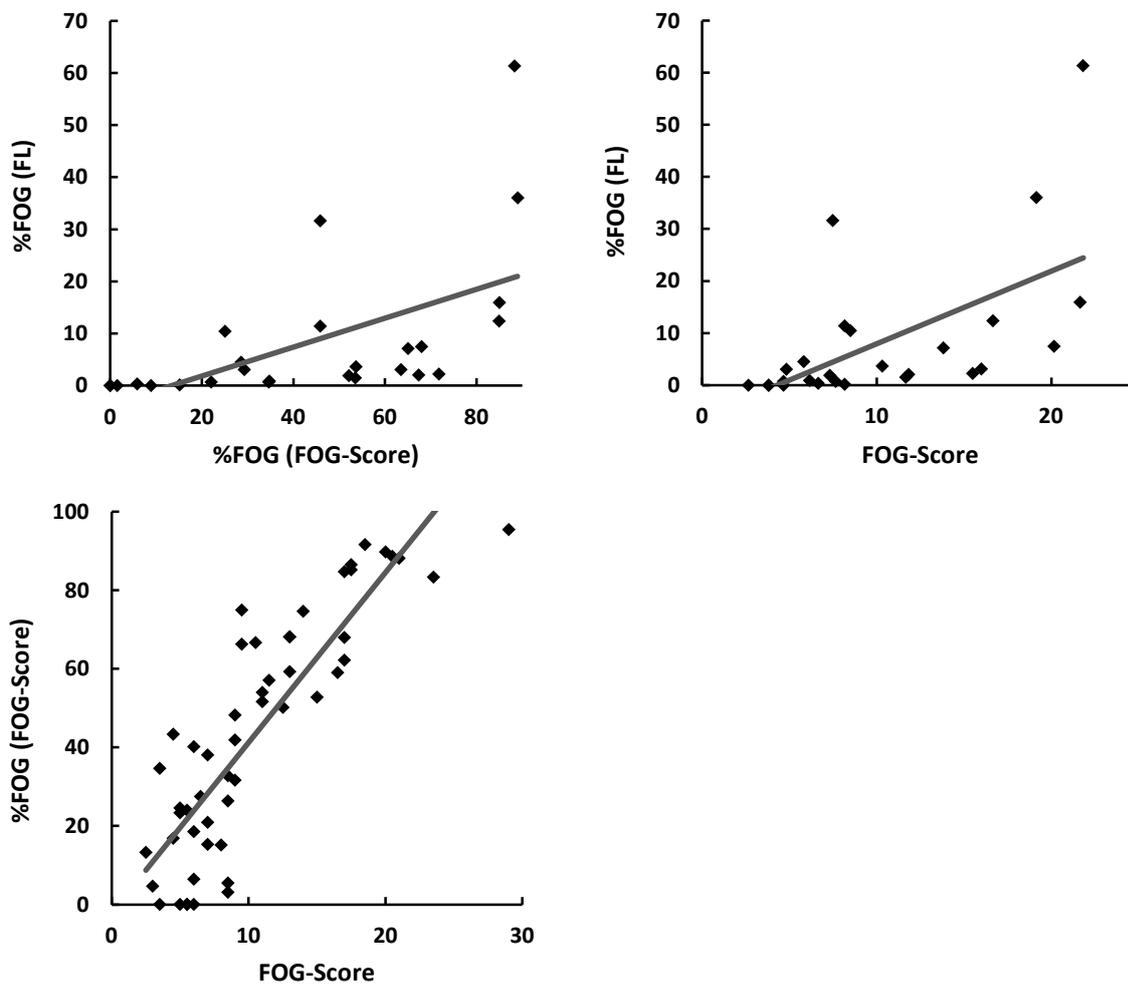


Abbildung 11 – Spearman-Korrelationen der %FOG in FOG-Score, %FOG im Krankenhausspaziergang und FOG-Score-Rating.  $p$  für alle  $< 0,0001$ .

## **5 Diskussion**

### **5.1 Was wurde erreicht?**

Mit den Ergebnissen der vorgestellten Studie wurden zwei Methoden, Freezing of Gait zu erfassen, weiter validiert.

Zum einen konnte gezeigt werden, dass der FOG-Score geringe, klinisch relevante Unterschiede in Freezing of Gait detektieren kann. Es kann nun die Frage beantwortet werden, welche Therapieverfahren neben einer statistisch signifikanten Veränderung auch eine klinisch relevante Verbesserung einbringen, was bis jetzt noch für kein anderes Ratinginstrument für Freezing of Gait möglich ist.

Zum anderen konnte gezeigt werden, dass FOG-Score und prozentuale Freezingzeit eng miteinander korrelieren und daher valide sind.

### **5.2 Die Minimale Klinisch Relevante Veränderung**

#### ***5.2.1 Methodenkritik an der MCRC-Bestimmung***

Der MCRC wurde mit einer ankerbasierten Methode bestimmt, indem die Studienteilnehmer:innen zweimal den FOG-Score durchliefen, einmal vor und einmal nach Medikamenteneinnahme. Danach bewerteten die Proband:innen und der Rater getrennt auf einer Therapieantwortskala (Anker der MCRC-Bestimmung), ob eine Verbesserung oder Verschlechterung stattgefunden hatte. Für die Berechnung des MCRC wurde eine ROC-Analyse angewandt, da diese Methode die Meinungen aller Patient:innen einbezieht und gleichzeitig nicht abhängig ist von der unscharfen Trennung zwischen einer „geringen“ und „moderaten“ Veränderung und somit aus Sicht des Studienteams die valideste Methode zur Ermittlung eines MCRC darstellt. Aus eben diesen Gründen wurde auch von einer Ermittlung des MCRC durch die Mittelwertmethode abgesehen.

Eine Schwäche der Studie ist, dass die Therapieantwortskala aus Expertensicht nur von einer Rater:in ausgefüllt wurde. Mehrere Expert:innen könnten zusammen eine höhere Genauigkeit bei der Einschätzung von klinischer Relevanz erreichen.

Bei der Planung der Studie wurde eine Kohorte von N = 50 Proband:innen angestrebt. Dieses Rekrutierungsziel konnte nicht erreicht werden, da es sich schwer gestaltete, ausreichend Patient:innen mit Freezing of Gait zu finden, die bereit waren, den relativ hohen körperlichen Aufwand der Studie auf sich zu nehmen.

#### ***5.2.2 Patientenmeinung und Expertenmeinung im Vergleich***

Es wurden verschiedene MCRC-Werte für Verbesserung und aus Patienten- oder Expertensicht berichtet. Als wichtigster dieser Werte wird dabei die minimale klinisch relevante

Verbesserung aus Expertensicht hervorgehoben, da die Verbesserung für die meisten klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen der Zielwert ist und die Expertenmeinung auf einer solideren statistischen und inhaltlichen Basis fußt.

Shine et al. berichteten vom Fehlen einer Korrelation zwischen Patientenfragebögen zu Freezing (FOG-Questionnaire bzw. New-FOG-Questionnaire) und einer objektiven Messmethode von FOG (Freezingzeit im Timed Up and Go-Test) (29). Die Autor:innen dieser Studie kommentieren dies folgendermaßen:

*„The ability to accurately assess FOG severity is fundamental to the future evaluation of interventions aimed at decreasing the frequency and duration of FOG events. The results of our study suggest that existing FOG questionnaires are unsuited to this task and may in fact provide an inaccurate estimate of FOG severity [...]”*

*(übersetzt: “Die Fähigkeit, den Schweregrad von FOG genau zu messen, ist grundlegend für die zukünftige Bewertung von Interventionen, die die Frequenz und Dauer von Freezingepisoden verringern sollten. Unsere Studienresultate suggerieren, dass die existierenden Fragebögen zu FOG für diese Aufgabe ungeeignet sind und möglicherweise eine ungenaue Schätzung des Schweregrads von FOG liefern.“)*

In der Validierungsstudie des C-FOG (s. Kapitel 0) zeigte sich dagegen eine mittelmäßige Korrelation zwischen den zwei Unterteilen des Scores, die den Schweregrad von FOG messen sollen, und der prozentualen Freezingzeit im Off (3).

In der vorliegenden Studie zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen FOG-Score und FOG-Questionnaire.

Es ist wichtig, dabei zu berücksichtigen, dass die Patientenfragebögen das Freezing über einen Zeitraum von einer Woche messen, mit allen tageszeitlichen und mehrtägigen Schwankungen. Die klinischen Tests berücksichtigen dagegen nur einen Zeitraum von wenigen Minuten.

In der beschriebenen Kohorte ist dieser zeitliche Unterschied besonders relevant, da alle Patient:innen eine Indikation zur stationären Behandlung hatten und häufig innerhalb der letzten Tage durch Medikamentenumstellungen drastische Veränderungen des Freezings erfahren hatten. Außerdem wurde kein so tiefer Medikamentenentzug, wie er häufig in der Nacht oder am frühen Morgen auftritt (57), hergestellt.

Trotzdem überrascht das Fehlen jeglicher Korrelation zwischen Patientenfragebögen und klinischen Ratinginstrumenten von Freezing und wirft die Frage auf, ob die Patientenmeinung eine adäquate Messmethode für Freezing ist.

Dagegen lieferte der Vergleich der Therapieantwortskala aus Patientensicht und der FOG-Score-Differenz eine mittelmäßige, statistisch signifikante Korrelation. Allerdings ergaben sich bei fast einem Drittel aller Patient:innen deutliche Abweichungen zwischen Therapieantwortskala aus Patientensicht und der FOG-Score-Differenz.

Möglicherweise werden sich diese Abweichungen durch die Unfähigkeit mancher Patient:innen, zwischen FOG und Bradykinese zu differenzieren, verursacht. Es wurde während

der Datenerhebung mehrfach die Beobachtung gemacht, dass einzelne Patient:innen diese beiden Symptome verwechselten oder synonym gebrauchten.

Auch die unterschiedlichen Phänotypen der motorischen Blockade könnten diesen Effekt verstärken: Freezing of Gait umfasst in der aktuellen Definition das akinetische Freezing, das Trembling in Place und die Festination (1), wobei möglicherweise die Festination von manchen Patient:innen nicht zum Freezing gerechnet wird oder akinetisches Freezing oder Trembling in Place als unterschiedlich schwer empfunden wird.

Sowohl zur Differenzierungsfähigkeit der Patient:innen zwischen Bradykinese und FOG als auch zur möglichen unterschiedlichen Einschätzung der einzelnen FOG-Phänotypen sind noch keine systematischen Untersuchungen durchgeführt worden.

### ***5.2.3 Die Veränderung des FOG-Scores nach Medikamenteneinnahme***

Die Hälfte der Patient:innen zeigte eine Verschlechterung im FOG-Score 30 Minuten nach Medikamenteneinnahme. Dieses Ergebnis ist überraschend, da belegt ist, dass L-Dopa Freezing verbessert (58) und mehrere Studien nahelegen, dass der L-Dopa-Effekt auf die Motorik typischerweise innerhalb von 15-30 Minuten eintritt (59–63).

Die vorliegende Studie ist allerdings nur bedingt mit Interventionsstudien vergleichbar, denn es wurde kein Medikationsentzug und keine standardisierte therapeutische Intervention durchgeführt, da die Fragestellung der Studie sich nicht auf die Wirksamkeit von L-Dopa auf Freezing bezog, sondern auf die Fähigkeit einer klinischen Messmethode, Veränderungen von FOG zu detektieren, unabhängig von der Art, wie diese hervorgerufen wurden. Eine standardisierte L-Dopa-Gabe hätte zum einen Fragen aufgeworfen, ob ein auf diese Art ermittelter MCRC auch auf andere Interventionen übertragbar sei und zum anderen für die Patient:innen eine unnötige Mehrbelastung dargestellt.

Alle oben genannten Studien, nach denen L-Dopa innerhalb 30 Minuten wirkt, untersuchten primär Bradykinese als Marker für die gesamte Motorik, und die allgemeine Annahme in der Praxis ist, dass FOG genau denselben zeitlichen Verlauf nimmt. Bereits 1976 berichteten Marsden und Parkes, dass Freezing ein typisches Symptom der OFF-Phase sei (57), was seitdem in weiteren Studien untermauert wurde (58,64). Allerdings wurde bisher kein Versuch unternommen, den genauen zeitlichen Verlauf von FOG nach Einnahme von L-Dopa mit Messungen in Intervallen von wenigen Minuten zu untersuchen, die Häufigkeit des Auftretens während des An- und Abflutens von L-Dopa ist daher weitestgehend unbekannt.

Espay et al. berichten von Patient:innen, deren FOG sich nach Einnahme von L-Dopa verstärkt oder erst neu auftritt (sogenanntes L-Dopa-induziertes Freezing), aber schränken ein, dass dieser Typ von Freezing selten sei (36), sodass L-Dopa-induziertes Freezing nur einen kleinen Anteil der Verschlechterungen erklären kann. Um diesen Anteil einschätzen zu können, wäre es nützlich gewesen, eine dritte FOG-Score-Messung eine Stunde nach Medikamenteneinnahme durchzuführen, dies hätte allerdings auch eine Mehrbelastung für die Patient:innen dargestellt.

Es ist davon auszugehen, dass der Zeitpunkt des zweiten FOG-Scores zu früh gewählt wurde, und die erwartete Verbesserung des Freezings erst nach Ende der Untersuchung auftrat.

Die Wirklatenz wurde absichtlich mit 30 Minuten relativ knapp bemessen, da nicht nach dem vollen Wirkpotenzial von L-Dopa, sondern eher nach kleinen, gerade noch klinisch erkennbaren Verbesserungen gesucht wurde. Es wurde bei der Planung der Studie erwartet, dass einige Patient:innen eine Verschlechterung des Freezings erfahren, was für die Ermittlung der minimalen klinisch relevanten Verschlechterung essenziell ist, allerdings wurde mit einer deutlich niedrigeren Zahl solcher Beobachtungen gerechnet.

Das Patientenkollektiv unterschied sich in einem wichtigen Punkt von einem typischen Kollektiv in pharmakologischen Interventionsstudien: Es handelte sich ausschließlich um Patient:innen, die aufgrund ihres Parkinson-Syndroms eine Indikation zur stationären Therapie hatten.

Die meisten Patient:innen wurden aufgrund von unzureichender Medikamentenwirkung und end-of-dose-Phänomen behandelt. Die geplante Therapie bestand hier entweder in einer Erhöhung oder einer Umverteilung der dopaminergen Medikation. Die Studie wurde jedoch nach Aufnahme so bald wie möglich durchgeführt, da mit zunehmender Dauer des stationären Aufenthaltes die Off-Phasen kürzer und schwächer ausgeprägt werden und Freezing schlechter oder möglicherweise sogar gar nicht mehr nachweisbar ist.

Bei einigen anderen Patient:innen stand das Begrenzen unerwünschter Nebenwirkungen der Antiparkinsonika im Vordergrund, häufig durch Senken oder Austausch der dopaminergen Medikation. Beiden beschriebenen Patiententypen ist gemein, dass zum Zeitpunkt der Studie keine ausreichende L-Dopa-Dosis angewandt wurde, um eine motorische Verbesserung zu erzielen.

Eine weitere Besonderheit des Patientenkollektivs war die große Bandbreite an Therapieverfahren. Alle Patient:innen erhielten L-Dopa, jedoch in unterschiedlichen Dosierungen (Einzeldosen von 50 – 200mg) und Formulierungen (Filtablette, lösliche Tablette oder Retardpräparat) und mit unterschiedlichen Decarboxylasehemmern (Benserazid, Carbidopa). Weitere häufig eingesetzte Präparate waren Dopaminagonisten (u. A. Pramipexol, Ropinirol, Pirebidil, Apomorphin, Rotigotin), COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon und Opicapon), MAO-Hemmer (Rasagilin), Antidepressiva (u. A. Sertralin, Citalopram) und Antipsychotika (Quetiapin, Clozapin). Einige Patient:innen wurden auch mittels Tiefer Hirnstimulation oder Apomorphin-Pumpentherapie therapiert. Fast alle Patient:innen hatten internistische Begleiterkrankungen, die mit verschiedensten Medikamenten behandelt wurden. Die Wechselwirkungen all dieser Erkrankungen und Therapieverfahren sind kaum einzuschätzen und könnten auf vielfältige Weise zu einer verspäteten oder abgeschwächten Wirkung von L-Dopa beigetragen haben.

Ein weiterer Grund für einen verspäteten Eintritt der Wirkung von L-Dopa bei Parkinsonpatient:innen ist die Gastroparese, eine Störung der Magenmotilität, die zu einem späteren Eintreffen von L-Dopa an seinem Absorptionort, dem Duodenum führt. Die Gastroparese ist bei ca. 30% aller Parkinsonpatient:innen nachweisbar, und korreliert nicht mit der Krankheitsdauer, aber mit der Schwere der motorischen Beeinträchtigung. Es konnte gezeigt werden, dass L-Dopa die Gastroparese verstärkt, während eine STN-DBS die

Gastroparese verbessert (65). Ein therapeutisches Mittel, das die Magenmotilität beschleunigt, ist Domperidon, welches auch viele unserer Patient:innen einnahmen.

Nicht zu vernachlässigen sind auch die hohen Anforderungen an Konzentrationsfähigkeit und körperliche Ausdauer, die an die Patient:innen gestellt wurden. Insgesamt mussten sie ca. eine halbe Stunde gehen, was gerade für ältere oder besonders schwer betroffene Studienteilnehmer:innen eine hohe Belastung war. Es wurde darauf geachtet, die Teilnehmer:innen nicht zu überfordern, während des Krankenhausspaziergangs und vor und nach den FOG-Scores konnten Pausen eingelegt werden. Trotzdem gaben einige Patient:innen am Ende der Untersuchungen an, körperlich oder geistig erschöpft zu sein, was ähnlich wie kognitives oder motorisches Dual-Tasking zu vermehrtem Freezing beigetragen haben könnte. In Kapitel 4.2.3 wurde gezeigt, dass es keine Korrelation zwischen der Veränderung des FOG-Scores und Alter, Krankheitsdauer, Hoehn und Yahr-Stadium sowie MoCA-Ergebnis der Patient:innen gab, weshalb diese Faktoren nicht als Ursachen für die Verschlechterung im FOG-Score herangezogen werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hohe Anzahl an Verschlechterungen des Freezings nach L-Dopa-Einnahme zunächst überraschend ist, aber sich mit Besonderheiten des Studiendesigns (unterschiedliche Interventionen, knapp bemessene Latenz und hohe kognitive und körperliche Anforderungen) und des Patientenkollektivs (häufig unzureichende Therapie, hohes Wechselwirkungspotenzial, Komorbiditäten) begründen lässt.

#### **5.2.4 Interpretation von Interventionsstudien**

Der FOG-Score wurde als Zielparameter mehrerer Interventionsstudien zu FOG verwendet.

Eine Studie unserer Arbeitsgruppe (66) erprobte den Effekt von einer zweiwöchigen gezielten Physiotherapie kombiniert mit Cueing-Strategien und fand eine Verbesserung im FOG-Score um ca. 3 Punkte, also gerade an der Grenze zur klinischen Relevanz. Allerdings hielt diese Verbesserung nur kurzfristig an, weshalb man bilanzieren muss, dass die Physiotherapie in dieser Form kurzfristig nur einen minimalen klinisch relevanten Effekt und langfristig vermutlich keinen Effekt auf FOG hat.

In einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe wurde der Effekt von individuell angepassten L-Dopa-Einzeldosen auf Freezing untersucht. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung von 11,5 Punkten nach einer Stunde, also eine deutlich über die Schwelle zur klinischen Relevanz hinausgehende Verbesserung (58).

Dagan et al. untersuchten die Wirkung von kombinierter transkranieller Gleichstromstimulation des primären Motorkortex (M1) und des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und fanden eine Verbesserung um ca. 4 Punkte im FOG-Score unmittelbar nach einer Stimulation über 20 Minuten. Eine Stimulation nur des M1-Areals brachte lediglich eine Verbesserung um ca. 1 Punkt (67).

Weiss et al. erprobten die Vorteile einer kombinierten Tiefenhirnstimulation von Substantia nigra pars reticulata und Nucleus subthalamicus (STN-SNR-DBS) gegenüber einer konventionellen Tiefenhirnstimulation von Nucleus subthalamicus (STN-DBS) und gegenüber einem Entzug von Medikation und Tiefer Hirnstimulation in Patient:innen (OFF), bei denen

mit der konventionellen STN-DBS keine adäquate Kontrolle axialer Parkinsonsymptome erreicht worden war. Verglichen mit der OFF-Kondition zeigte sich bei der konventionellen DBS eine Verbesserung um ca. 6 Punkte und bei der kombinierten DBS sogar eine Verbesserung um ca. 13,5 Punkte (68).

## **5.3 Die prozentuale Freezingzeit**

### ***5.3.1 Methodenkritik an der Ermittlung der %FOG***

Die prozentuale Freezingzeit wurde während zweier FOG-Score-Durchläufe und eines Krankenhausspaziergangs anhand von Videoanalyse ermittelt. Während der FOG-Scores war die Kamera auf einem Stativ befestigt, während des Spazierganges trugen die Patient:innen die Kamera an der Brust, wobei Beine und Arme der Patient:innen im Bild waren. Es zeigte sich, dass auf diese Weise akquirierte Videosequenzen qualitativ sehr gut zur Bewertung von Freezing of Gait geeignet sind.

Die Videos wurden nach Abschluss der Datenakquise und nach Bewertung der FOG-Scores mithilfe des Tools ANVIL auf mehreren Ebenen annotiert, hierbei war vor allem die Einteilung der Gangdaten in die Kategorien Gehen / absichtliches Stehenbleiben / Festination / Trembling in Place / akinetisches FOG wichtig. Die Annotation der Videos in diese Kategorien mit einer Genauigkeit von unter 0,5 Sekunden nahm extrem viel Zeit in Anspruch (mehr als 100 Stunden) und konnte daher nur von einem Rater vorgenommen werden. Ein Videorating durch mehrere Parkinsonexperten würde sicherlich zu verlässlicheren Ergebnissen führen, allerdings ist aus einer vorherigen Studie bekannt, dass eine solche Ermittlung der %FOG eine hohe Inter-Rater-Reliabilität besitzt (34).

Eine weitere Schwäche dieser Studie ist, dass der Krankenhausspaziergang das Alltagsleben von Menschen mit Parkinson nur leidlich simuliert, da der Spaziergang größtenteils aus Gehen mit einigen Ruhepausen bestand, während Menschen mit Parkinson im Alltagsleben eher viele kurze Gehstrecken zwischen längeren Ruheepisoden haben (69). Eine tatsächliche Aufzeichnung des Alltagslebens der Patient:innen hätte allerdings erhebliche organisatorische (es handelte sich um hospitalisierte Patient:innen), technische (Batterielaufzeit der Kamera) und persönlichkeitsrechtliche (Invasion der Privatsphäre der Patient:innen) Probleme aufgeworfen. Außerdem wäre die Vergleichbarkeit mit dem FOG-Score möglicherweise nicht mehr gegeben. Der FOG-Score ist nur eine Momentaufnahme, die Alltagsaufzeichnung hätte dagegen alle tageszeitlichen Schwankungen miterfasst, daher wären mehrere FOG-Score-Erfassungen zu verschiedenen Tageszeiten vonnöten gewesen, was wiederum den Organisations- und Videoratingaufwand vervielfacht hätte.

Gestört wird die Studie auch durch die L-Dopa-Intervention, die für die Ermittlung des MCRC notwendig war, aber vermutlich für Veränderungen des Freezings während des Krankenhausspazierganges sorgte. Zwar fielen diese Veränderungen geringer aus als erwartet (s. Kapitel 5.2.3), und die Ermittlung des FOG-Scores vor und nach dem Spaziergang federt diese Veränderung etwas ab, aber eine komplett stabile dopaminerge Situation würde einen robusteren Vergleich zwischen klinischem Parcours und Spaziergang ermöglichen.

### **5.3.2 Validität der %FOG und des FOG-Scores**

Es konnte eine enge Korrelation von FOG-Score-Rating und %FOG im FOG-Score und im Krankenhausspaziergang gezeigt werden. Hier kommen also unterschiedliche Messmethoden eines Konzeptes zu ähnlichen Ergebnissen, weshalb man von einer hohen konvergenten Validität der beiden Methoden ausgehen kann (70).

### **5.3.3 Inhaltliche Validität der %FOG**

Die Festination stellt nach gängiger klinischer Meinung eine geringere Beeinträchtigung dar als die FOG-Phänotypen mit vollständigem Stillstand (Trembling in Place und akinetisches FOG). Allerdings lassen bisher vorgestellte Algorithmen die Festination außer Acht, und selbst wenn ein Algorithmus die Festination verlässlich als eigenständigen Phänotyp erkennen kann, würde sie nach der derzeitigen Definition der %FOG den anderen Freezing-Phänotypen gleichgestellt werden.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die %FOG ist die Geschwindigkeit des normalen Gehens, welche bei Parkinsonpatient:innen maßgeblich durch Bradykinese und Gebrechlichkeit verringert wird.

Eine schwer bradykinetische Patient:in, die während eines Timed Up and Go-Tests eine Freezingepisode von einer Sekunde Dauer erfährt, erzielt eine deutlich geringere %FOG als eine weniger bradykinetische Patient:in, die auch eine genau eine Sekunde Freezing erfährt. Obwohl diese Patient:innen aus klinischer Sicht ein gleich schweres FOG haben, kann sich die %FOG dieser beiden Patient:innen um ein Mehrfaches unterscheiden.

Auf diese Weise könnten auch Verbesserungen, die eine Patient:in durch Medikamente erfährt, verschleiert werden: Nach der Medikamenteneinnahme erfährt die Patient:in zwar etwas weniger Freezing, bewegt sich aber gleichzeitig deutlich schneller fort und hat deshalb einen höheren Anteil des Freezings an der Gesamtdauer der Fortbewegung. Die %FOG steigt also an und das Medikament könnte fälschlicherweise als auslösend für FOG interpretiert werden. Daher ist die %FOG als alleiniger Zielparameter also sowohl für intra- als auch für interindividuelle Vergleich nur bedingt gegeben.

Die Zielparameter Anzahl oder Gesamtdauer der Freezingepisoden sind robuster gegen solche Fehler, allerdings zeigte sich für die Anzahl der Freezingepisoden eine geringe Inter-Rater-Reliabilität (34) und die Gesamtdauer des Freezings ist abhängig von der Mobilität der Patient:innen, die wiederum bei schwerem Freezing eingeschränkt ist.

Auch ist die %FOG im Alltagsleben stark davon abhängig, wie aktiv, mobil und selbstständig eine Patient:in ist. Unternimmt eine Patient:in regelmäßig längere Spaziergänge, tritt hierbei vermutlich seltener FOG, als wenn eine Patient:in sich nur auf Zimmerebene mit vielen Starts und Drehungen fortbewegt. Dazu stören auch die Wohnumstände von Patient:innen (z. B. weitläufige vs. enge Wohnung oder gleichförmiger vs. Strukturierter Bodenbelag) Messungen der prozentualen Freezingzeit im Alltagsleben.

Die interindividuelle Vergleichbarkeit des Schweregrades von Freezing ist also nur gegeben, wenn die %FOG anhand eines standardisierten Parcours erhoben wird. Benutzt man allerdings eine solche Messmethode für FOG, muss man vom Ziel einer kontinuierlichen und andauernden

Messung von FOG abweichen, und ein klinisches Rating stellt keinen Mehraufwand mehr dar und ist robuster gegen Messfehler.

#### **5.3.4 Verteilung der %FOG**

Eingangs wurde erläutert, dass die %FOG stark davon abhängig ist, unter welchen Bedingungen sie ermittelt wird. In der vorliegenden Studie zeigte sich zwischen FOG-Score-Bedingung und Krankenhausspaziergang nicht nur ein Unterschied in der Höhe der %FOG, sondern auch drastisch verschiedene Verteilungen der %FOG.

Während die %FOG während des FOG-Score relativ gleichmäßig verteilt war und daher vermutlich linear mit zunehmender zugrundeliegender Pathologie ansteigt, könnte die Verteilung der %FOG während des Krankenhausspazierganges dahingehend interpretiert werden, dass unter Alltagsbedingungen die Häufigkeit von Freezing in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Pathologie exponentiell ansteigt. Eine alternative Interpretation ist, dass es im Alltag nach Überschreiten eines Schwellenwertes der zugrundeliegenden Pathologie zu einem weitaus schnelleren Anstieg der Häufigkeit von FOG kommt, was wiederum die Überlegungen von Plotnik et al. zur Pathophysiologie von FOG (71,72) stützen könnte. Für genauere Aussagen hierzu wären allerdings größere, repräsentative Studienkohorten notwendig.

Die ungleichmäßige Verteilung der %FOG im Alltag hat auch Implikationen, wie Studien mit diesem Zielparameter interpretiert werden können. Über Veränderungen der %FOG sollte nur relativ, nicht aber mittels Absolutwerte berichtet werden.

### **5.4 Ausblick**

Die Demonstration der minimalen klinisch relevanten Veränderung des FOG-Scores zeigt, dass es sich hierbei um ein valides Instrument mit hoher Diskriminationsfähigkeit für Veränderungen von Freezing of Gait handelt.

Die bisher noch wenigen bekannten Studien zur Therapie von FOG, welche als Zielparameter den FOG-Score verwenden, können sich nun nicht nur auf statistische Signifikanz, sondern auch auf klinische Relevanz berufen. Dies ist bisher noch für keine andere Messmethode für FOG möglich und damit ein starkes Argument für den Einsatz des FOG-Scores in zukünftigen Studien. Auch individuelle Therapieentscheidungen können mit dem Wissen um den MCRC mit größerer Sicherheit getroffen werden.

Es wurden außerdem neue Daten zu der Frage präsentiert, ob die Selbsteinschätzung der Patient:innen verlässlich ist. Hier zeigten sich, wie auch in der spärlichen Literatur zu diesem Thema, zwiespältige Ergebnisse. Weitere Forschungsbemühungen zu diesem Thema erscheinen ratsam, da in der Praxis die anamnestischen Angaben der Patient:innen gerade beim Thema Freezing eine maßgebliche Rolle spielen.

Es wurde ein stark gemischtes kurzfristiges Ansprechen von FOG auf L-Dopa beobachtet. Diese Beobachtung stand in einem deutlichen Kontrast zu gängigen Annahmen, allerdings fällt auf, dass auch zu diesem Thema bisher wenig experimentelle Daten verfügbar sind. Die

genauere Untersuchung der zeitlichen Entwicklung von FOG nach der Einnahme von L-Dopa könnte wichtige pathophysiologische und pharmakologische Erkenntnisse bringen.

Die starken Korrelationen zwischen prozentualer Freezingzeit und FOG-Score zeigt, dass beide Messinstrumente valide sind und dass sowohl das klinische FOG-Score-Rating als auch die Messung der %FOG im Parcours den Schweregrad von FOG im Alltagsleben abbilden können.

Es gilt aber zu bedenken, dass die %FOG störanfällig für andere Parkinsonsymptome ist und die intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit im Alltagsleben nur eingeschränkt gegeben ist.

Neue Technologien, insbesondere Smartwatches und andere wearables eröffnen neue Möglichkeiten für eine kontinuierliche, objektive, alltagsbasierte Messung von Freezing of Gait. Der primäre Zielparameter dieser Messmethode ist die %FOG, welche allerdings nicht losgelöst von der klinischen Präsentation von Freezing of Gait, von weiteren Parkinsonsymptomen und von den Lebensumständen der Patient:innen betrachtet werden darf.

Letztendlich bleibt das klinische Rating der Standard für die Evaluation von Freezing of Gait, der personelle und zeitliche Aufwand wird durch fundierte und präzise Ergebnisse belohnt.

## 6 Danksagung

Mein Dank geht zunächst an meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andres O. Ceballos-Baumann, und an meinen Doktorarbeitsmentor, Herrn Prof. Dr. med. Volker Mall für die Überlassung des Themas und die Supervision meiner Promotion.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Urban Fietzek, dem Ideengeber und Koordinator der vorgestellten Studie, für die Anleitung in Klinik und Wissenschaft und die zahlreichen Diskussionen zum Thema bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Kerstin Ziegler für ihre Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Studie und ihre Anregungen und ihr Feedback zum Thema, außerdem bei meinen Doktorandenkollegen Kian Abedin Pour und Daniel Pichler und bei den Ärzten und Physiotherapeuten der Schön Klinik München Schwabing.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner ganzen Familie: Vor allem bei meinen Eltern Dr. Christoph Schulz und Dr. Birgit Schulz, bei meinen Schwestern Isabel, Alba und Carla und bei Ingeborg und Prof. Dr. med. Hans Jochen Diesfeld, die mir immer mit Ermutigung und Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Der größte Dank aber geht an die Teilnehmer:innen der Studie, die ohne Gegenleistung und trotz Krankheit ihre Zeit und Energie aufgewendet haben, um mich und meine Kolleg:innen zu unterstützen.

# 7 Anhang

## 7.1 Basisdaten

### Objektive Erfassung von Gangfreezing - Basisdaten

---

#### Basisdaten

Pat-ID: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

#### Biometrische Daten

Gewicht (kg) \_\_\_\_\_

Körpergröße (cm) \_\_\_\_\_

Armlänge (cm; Acromion - proc. styl. rad.) \_\_\_\_\_

#### Parkinson

Erstdiagnose Parkinson (Jahr/Ort) \_\_\_\_\_ (Start der Erkrankung)

Erstes Symptome (Jahr) \_\_\_\_\_

Erstes Medikament \_\_\_\_\_

Levodopa-Beginn (mm,jj) \_\_\_\_\_

Krankheitsdauer (Jahre) \_\_\_\_\_

DBS (j/n)?      Apomorphin (j/n)?      Duodopa (j/n)?

#### Weitere Erkrankungen

Diagnose	Beginn	Ende / ongoing

## 7.2 Medikationsplan

Objektive Erfassung von Gangfreezing

Seite **1** von **1**

### Medikationsplan

Patient \_\_\_\_\_

Präparat							

**Ihre Prüfärzte/Studienleiter**

Professor Dr. Andreas Ceballos-Baumann  
(Studienleiter),  
Dr. Urban Fietzek

Schön Klinik München Schwabing  
Abt. Neurologie und Klinische Neurophysiologie  
Parzivalplatz 4  
80804, München  
Tel: 089 – 36087 -0 / -267

**Patienteninformation und Einwilligungserklärung***Objektive Erfassung von Gangfreezing***Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,**

wir möchte Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Hierüber wollen wir Sie im Folgenden umfassend informieren.

**1. Wissenschaftlicher Hintergrund des Projektes**

Vielleicht haben Sie auch schon einmal das Gefühl gehabt, beim Gehen plötzlich am Boden festzukleben. Das ist ein Symptom der Parkinson-Krankheit und wird Freezing genannt.

Für viele Parkinson-Patienten ist Freezing ein großes Problem und auch die Forschung zu diesem Thema gestaltet sich bisher schwer, da Freezing nur bei einem Teil der Parkinson-Patienten auftritt und dabei sehr unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Manchmal ist das Freezing nur auf ein paar Trippelschritte begrenzt, die kaum überhaupt auffallen und in anderen Fällen bereitet es gravierende Schwierigkeiten beim Gehen oder führt sogar zu Stürzen.

Um Freezing besser einschätzen zu können haben wir eine spezielle Untersuchungsmethode entwickelt, den FOG-Score. In einer früheren Studie haben wir festgestellt, dass wir mithilfe dieser Methode sehr genau beobachten können, ob Sie überhaupt an Freezing leiden und wie stark dieses ist.

Nun wollen wir einen Schritt weiter gehen und untersuchen, was für eine Veränderung (z. B. durch eine Einzeldosis Levodopa) Sie tatsächlich auch als nennenswert ansehen. Dafür bestimmen wir die Minimale Klinisch Relevante Veränderung (MCRV).

Des Weiteren wollen wir mithilfe eines Sensorarmbandes Ihre Bewegungen aufzeichnen. Das soll uns erlauben, eine automatisierte Erkennung von Freezing zu entwickeln.

Diese Ergebnisse sollen helfen, in Zukunft genauere Forschung zu betreiben und bessere Therapieentscheidungen bei Freezing treffen zu können.

Im Laufe der Untersuchung werden Sie die Medikamente einnehmen, die Ihnen Ihre behandelnden Ärzte verschrieben haben, in genau der Dosis und zu der Zeit, die Ihre Ärzte bestimmt haben. Ihnen werden keine anderen Medikamente verabreicht, als die, die Sie

auch ohne die Studie nehmen würden. Die Studie beinhaltet keine Tests, bei denen Hindernisse oder gefährliche Situationen zu meistern sind.

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig und kann jederzeit von Ihnen ohne Angabe von Gründen und ohne, dass hieraus für Sie Nachteile in Ihrer weiteren Behandlung entstehen, widerrufen oder abgebrochen werden.

Wir werden einen Teil der Untersuchung mit zwei Videokameras aufzeichnen. Dazu werden Sie noch zwei Sensorarmbänder tragen. Die Videoaufzeichnungen und Sensordaten werden streng vertraulich behandelt.

Auch Ihre persönlichen Daten werden nur in pseudonymisierter Form aufgezeichnet und gespeichert.

**2. Grund zur Durchführung der Studie**

Die geplante Studie soll in erster Linie die minimale klinisch relevante Veränderung (MCRV) des FOG-Score und die klinische Relevanz von Festination und Freezing bestimmen.

Darüber hinaus soll die Studie mittels Inertialsensoren Daten sammeln, die eine automatisierte objektive Erfassung von Freezing of Gait ermöglichen.

**3. Ort und Umfang der Studie**

Diese Studie findet in der Abt. für Neurologie und klinische Neurophysiologie der Schön Klinik München Schwabing (zertifizierte Parkinson-Fachklinik) statt. Die Studie wird ca. 50 Parkinsonpatienten untersuchen.

**4. Studiendurchführung**

Die Durchführung der Studie erfolgt an einem Visitertermin.

Die Datenerhebung beinhaltet eine Erfassung der klinischen Kenngrößen wie Alter, Geschlecht, Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer, Levodopa-Äquivalenzdosis, Körpergröße, Gewicht.

Danach werden Sie gebeten, einen Fragebogen zum Freezing auszufüllen, den FOG-Questionnaire. Falls nicht schon vorher im Laufe des Krankenhausaufenthaltes geschehen, führen wir mit Ihnen eine standardisierte Parkinson-Untersuchung, die MDS-UPDRS, und den MoCA-Gedächtnistest durch.

Dann wird zum ersten Mal der FOG-Score erhoben. Dabei werden Sie gebeten, folgende Übungen vorzumachen: Aufstehen, einige Meter frei gehen, jeweils eine volle Drehung mit und gegen den Uhrzeigersinn und dann durch einen Türrahmen gehen. Diese Übung wird noch zweimal wiederholt, einmal, während Sie ein Tablett tragen und einmal, während Sie zusätzlich noch eine Rechenaufgabe lösen.

Dabei steht immer ein Untersucher bereit, um Sie gegebenenfalls zu stützen. Diese ganze Übung werden wir mit zwei Videokameras aufzeichnen, um sie später objektiv zu bewerten.

Dann nehmen Sie Ihre Medikamente ein und machen zusammen mit dem Untersucher einen ca. 30-minütigen Spaziergang durch das Krankenhaus und die Umgebung, wobei weiterhin FOG-Episoden aufgezeichnet werden sollen.

Danach durchlaufen Sie zum zweiten Mal den FOG-Score. Zuletzt beantworten Sie noch einen kurzen Fragebogen zu den beiden FOG-Score-Durchläufen.

Insgesamt dauert die Visite ca. zwei Stunden.

Die Videos werden geschnitten und pseudonymisiert auf einer Festplatte gespeichert. Die Bewertung der Videos erfolgt separat von der Erfassung.

Die Sensordaten werden vom Band auf einen PC ausgelesen und auf einer Festplatte pseudonymisiert gespeichert. Die Analyse der Daten erfolgt separat von der Erfassung. Die pseudonymisierten Daten werden im Verbund mit anderen Forschergruppen (Neurowissenschaftlern, Datenwissenschaftlern, Statistikern) ausgewertet.

**5. Mögliche Vor- und Nachteile**

Ein unmittelbarer Vorteil im Sinne einer gebesserten Diagnose oder verbesserten Therapie besteht für Sie als Patient mit der Teilnahme an der Studie nicht. Allerdings halten wir die Forschung am FOG-Score für eine sinnvolle Maßnahme um in Zukunft neue Erkenntnisse über die Therapie von Freezing zu gewinnen.

Nach unserer Erfahrung besteht bei den Untersuchungen für sie kein höheres Risiko (z. B. für Stürze) als in Ihrem Alltag, im Gegenteil werden Sie zu allen Zeitpunkten beaufsichtigt.

**6. Kontaktadresse**

Der Studienarzt Dr. Urban Fietzek ist werktags erreichbar

Schön Klinik München Schwabing  
 Abt. Neurologie und klinische Neurophysiologie  
 Parzivalplatz 4, 80804 München  
 Tel. 089 - 36087-0 / -267

**7. Freiwilligkeit der Studie**

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für eine weitere Behandlung abgebrochen, bzw. widerrufen werden.

**8. Vertraulichkeit der Studie**

Diese Studie unterliegt der Schweigepflicht und beachtet die Auflagen des Datenschutzgesetzes. Eine Speicherung Ihrer Daten erfolgt nur in pseudonymisierter Form und der Umgang mit ihnen ist streng vertraulich.

**Prüfärzte/Studienleiter:**

Prof. Dr. A. Ceballos-Baumann Studienleiter  
 Dr. Urban Fietzek

Schön Klinik München Schwabing  
 Abt. Neurologie und klin. Neurophysiologie  
 Parzivalplatz 4, 80804 München  
 Tel. 089 - 36087-0 / -267

**Einverständniserklärung zur Studie**

Objektive Erfassung von Gangfreezing

Ich, ....., (Name des Patienten), wurde von ..... vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit dem oben genannten Titel aufgeklärt. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich wurde über den mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Zeitaufwand und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, die Patienteninformation zu lesen und mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Ich weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich daraus für mich Nachteile ergeben.

Ja  Nein

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Daten in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet werden.

Ja  Nein

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine pseudonymisierten Daten zu Auswertungszwecken, zu Publikationszwecken und für Methodentwicklung an Dritte weitergegeben werden können.

Ja  Nein

Ich habe die Patienteninformation und eine Kopie der Einwilligungserklärung erhalten.

Ja  Nein

Ich erkläre meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Ja  Nein

Ort und Datum

Name & Unterschrift Patient

Ort und Datum

Name & Unterschrift Prüfärzt/Prüfer

Version 1.2

3

4

## 7.4 Therapieantwortskala (Untersucher:in)

Objektive Erfassung von Gangfreezing – Therapy-Response-Scale

---

Pat ID \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Zeit \_\_\_\_\_

Wie hat sich das **Freezing** nach der letzten  
Medikamenteneinnahme verändert?

- Starke Verbesserung
- Mittlere Verbesserung
- Leichte Verbesserung
- Keine Veränderung
- Leichte Verschlechterung
- Mittlere Verschlechterung
- Starke Verschlechterung

Hoehn & Yahr OFF:

Hoehn & Yahr ON:

## 7.5 Therapieantwortskala (Patient:innen)

Objektive Erfassung von Gangfreezing – Therapy-Response-Scale

---

Pat ID \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Zeit \_\_\_\_\_

**Wie erlebten Sie die Veränderung Ihres Freezings  
nach der letzten Medikamenteneinnahme?**

- Starke Verbesserung
- Mittlere Verbesserung
- Leichte Verbesserung
- Keine Veränderung
- Leichte Verschlechterung
- Mittlere Verschlechterung
- Starke Verschlechterung

## 8 Referenzen

1. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011 Aug;10(8):734–44.
2. Walton CC, Shine JM, Hall JM, O’Callaghan C, Mowszowski L, Gilat M, et al. The major impact of freezing of gait on quality of life in Parkinson’s disease. *J Neurol.* 2015 Jan;262(1):108–15.
3. Ehgoetz Martens KA, Shine JM, Walton CC, Georgiades MJ, Gilat M, Hall JM, et al. Evidence for subtypes of freezing of gait in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2018;33(7):1174–8.
4. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson’s disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord.* 2004 Aug;19(8):871–84.
5. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2009 Apr 15;24(5):655–61.
6. Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov Disord.* 2010 Jun 15;25(8):1012–8.
7. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson’s disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2016 Mar 1;n/a-n/a.
8. 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:S423-425.
9. Nonnekes J, Giladi N, Guha A, Fietzek UM, Bloem BR, Růžička E. Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes. *J Neurol.* 2019 Feb;266(2):426–30.
10. 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.* 2009 Aug;132(Pt 8):2151–60.
11. Heremans E, Nackaerts E, Vervoort G, Vercruyse S, Broeder S, Strouwen C, et al. Amplitude Manipulation Evokes Upper Limb Freezing during Handwriting in Patients with Parkinson’s Disease with Freezing of Gait. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0142874.
12. Moreau C, Ozsancak C, Blatt J-L, Derambure P, Destee A, Defebvre L. Oral festination in Parkinson’s disease: biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Mov Disord.* 2007 Jul 30;22(10):1503–6.
13. Heremans E, Broeder S, Nieuwboer A, Bekkers EM, Ginis P, Janssens L, et al. When motor control gets out of hand: Speeding up triggers freezing in the upper limb in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Jul;64:163–8.

14. Maetzler W, Rattay TW, Hobert MA, Synofzik M, Bader A, Berg D, et al. Freezing of Swallowing. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Oct;3(5):490–3.
15. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger H-P, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: A survey of 6,620 patients. *Movement Disorders*. 2007;22(7):953–6.
16. Lieberman A, Deep A, Dhall R, Tran A, Liu M-J. Early Freezing of Gait: Atypical versus Typical Parkinson Disorders. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 26];2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345077/>
17. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853–64.
18. Hashimoto T. Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait - Parkinsonism & Related Disorders [Internet]. 2016 [cited 2016 Apr 17]. Available from: [http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(06\)00111-8/abstract](http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(06)00111-8/abstract)
19. Fasano A, Laganieri SE, Lam S, Fox MD. Lesions causing freezing of gait localize to a cerebellar functional network. *Ann Neurol*. 2017 Jan;81(1):129–41.
20. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):395–400.
21. Amboni M, Barone P, Picillo M, Cozzolino A, Longo K, Erro R, et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):800–2.
22. Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruyse S, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 Jan 10 [cited 2016 Apr 18];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541536/>
23. Plotnik M, Hausdorff JM. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 2:S444-450.
24. Lewis SJG, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Jun;15(5):333–8.
25. Ehgoetz Martens KA, Ellard CG, Almeida QJ. Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease? *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106561.
26. Koehler PJ, Nonnekes J, Bloem BR. Freezing of gait before the introduction of levodopa. *Lancet Neurol*. 2019 Apr 10;
27. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000 Jul;6(3):165–70.

28. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture*. 2009 Nov;30(4):459–63.
29. Shine JM, Moore ST, Bolitho SJ, Morris TR, Dilda V, Naismith SL, et al. Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18(1):25–9.
30. Mancini M, Bloem BR, Horak FB, Lewis SJG, Nieuwboer A, Nonnekes J. Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives. *Mov Disord*. 2019 Jun;34(6):783–90.
31. Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR. Freezer or non-freezer: clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Feb;18(2):149–54.
32. Silva de Lima AL, Evers LJW, Hahn T, Bataille L, Hamilton JL, Little MA, et al. Freezing of gait and fall detection in Parkinson's disease using wearable sensors: a systematic review. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1642–54.
33. Gilat M. How to Annotate Freezing of Gait from Video: A Standardized Method Using Open-Source Software. *J Parkinsons Dis*. 2019 Sep 7;
34. Morris TR, Cho C, Dilda V, Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG, et al. A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):572–7.
35. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol*. 2015 Jul;14(7):768–78.
36. 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*. 2012 Feb 14;78(7):454–7.
37. Weiss D, Wächter T, Meisner C, Fritz M, Gharabaghi A, Plewnia C, et al. Combined STN/SNr-DBS for the treatment of refractory gait disturbances in Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011;12:222.
38. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardès S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16 Pt 2):1431–7.
39. Gilat M, Lígia Silva de Lima A, Bloem BR, Shine JM, Nonnekes J, Lewis SJG. Freezing of gait: Promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;52:7–16.
40. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008 Feb 1;61(2):102–9.
41. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989 Dec;10(4):407–15.

42. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. *Age and ageing*. 2001;30(4):299–302.
43. Mestre TA, Beaulieu-Boire I, Aquino CC, Phielipp N, Poon YY, Lui JP, et al. What is a clinically important change in the Unified Dyskinesia Rating Scale in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Nov;21(11):1349–54.
44. Godi M, Franchignoni F, Caligari M, Giordano A, Turcato AM, Nardone A. Comparison of Reliability, Validity, and Responsiveness of the Mini-BESTest and Berg Balance Scale in Patients With Balance Disorders. *Phys Ther*. 2013 Feb;93(2):158–67.
45. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, et al. Minimal Clinically Important Difference on Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version. *Parkinson's Disease*. 2015;2015:1–8.
46. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988 Jun 3;240(4857):1285–93.
47. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA*. 2014 Oct 1;312(13):1342–3.
48. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
49. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1717–25.
50. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
51. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004;19(9):1020–8.
52. Lang MF. Human Motor Behavior Prediction through Gaussian Process Modeling on Manifolds [Internet]. [München]: TUM, Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik; 2019. Available from: <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss-20190517-1453923-1-2>
53. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*. 1932;22 140:55.
54. Kipp M. ANVIL. The Oxford Handbook of Corpus Phonology [Internet]. 2014 May 1 [cited 2019 Sep 1]; Available from: <https://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199571932.001.0001/oxfordhb-9780199571932-e-024>
55. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763–8.

56. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* 1979 Mar;86(2):420–8.
57. Marsden CD, Parkes JD. “ON-OFF” EFFECTS IN PATIENTS WITH PARKINSON’S DISEASE ON CHRONIC LEVODOPA THERAPY. *The Lancet.* 1976 Feb 7;307(7954):292–6.
58. Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO. Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Oct;19(10):894–6.
59. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson’s disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord.* 2015 Jan;30(1):64–72.
60. LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology.* 2016 Apr 5;86(14 Suppl 1):S3-12.
61. Nelson MV, Berchou RC, Lewitt PA, Kreti D, Kesaree N, Schlick P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of L-dopa plasma concentrations and clinical effects in Parkinson’s disease after Sinemet. *Clin Neuropharmacol.* 1989 Apr;12(2):91–7.
62. Johansson D, Thomas I, Ericsson A, Johansson A, Medvedev A, Memedi M, et al. Evaluation of a sensor algorithm for motor state rating in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Jul;64:112–7.
63. Ilias T, Filip B, Radu C, Dag N, Marina S, Mevludin M. Using measurements from wearable sensors for automatic scoring of Parkinson’s disease motor states: Results from 7 patients. In: 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2017. p. 131–4.
64. 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 Jul;10(4):391–8.
65. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson’s disease. *Movement Disorders.* 2014;29(1):23–32.
66. 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 Sep;28(9):902–11.
67. Dagan M, Herman T, Harrison R, Zhou J, Giladi N, Ruffini G, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2018;33(4):642–6.
68. Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson’s disease? A randomized controlled trial. *Brain.* 2013 Jul 1;136(7):2098–108.

69. Galperin I, Hillel I, Del Din S, Bekkers EMJ, Nieuwboer A, Abbruzzese G, et al. Associations between daily-living physical activity and laboratory-based assessments of motor severity in patients with falls and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 May;62:85–90.
70. Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychological Bulletin.* 1959;56(2):81–105.
71. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:459321.
72. Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1509–19.