

Aus der Klinik für Neurologie und dem Forschungszentrum Experimental and  
Clinical Research Center (ECRC)  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation von videobasierter Bewegungsanalyse bei Patienten mit  
Bewegungsstörungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tobias Ellermeyer

Datum der Promotion: 25.11.2022

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
1.1. Abstract (englisch)	3
1.2. Abstract (deutsch)	3
1.3. Einführung	4
1.3.1. Dystonie	5
1.3.2. Parkinson	5
1.3.3. Klinische Skalen	6
1.3.4. Limitationen klinischer Skalen	6
1.3.5. Instrumentelle Bewegungsanalyse	7
1.3.6. Referenzwerte	8
1.4. Methoden	9
1.4.1. Publikation 1	9
1.4.2. Publikation 2	10
1.4.3. Publikation 3	11
1.5. Ergebnisse	12
1.5.1. Publikation 1	12
1.5.2. Publikation 2	13
1.5.3. Publikation 3	14
1.6. Diskussion	15
1.6.1. Publikation 1	15
1.6.2. Publikation 2	16
1.6.3. Publikation 3	16
1.7. Zusammenfassung/Ausblick	17
1.8. Literaturverzeichnis	18
<b>2. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>23</b>
<b>3. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen</b>	<b>24</b>
<b>4. Publikation 1</b>	<b>27</b>
<b>5. Publikation 2</b>	<b>36</b>
<b>6. Publikation 3</b>	<b>50</b>
<b>7. Lebenslauf</b>	<b>61</b>
<b>8. Publikationsliste</b>	<b>63</b>
8.1. Originalpublikationen	63
8.2. Poster	63
<b>9. Danksagung</b>	<b>65</b>

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Abstract (englisch)

**Background:** This summary comprises three papers concerning video-based motion analysis. First a video-based severity ranking as a method to validate a quantitative dystonia assessment without the need for clinical scales was devised. We then explored the potential of a stepping in place task using marker-less 3D camera technology to assess motor symptoms of Parkinson disease (PD). The last paper explored possible differences in motor performance patterns in healthy adults from Japan and Germany.

**Methods:** Paper 1: 34 patients and two controls were assessed with video-recordings of 24 short movement tasks. Raters compared multiple permutations of these videos until a complete rank order of dystonia severity was achieved. This ranking was compared to ratings by clinical scales. Paper 2: 25 patients with PD performed a stepping in place task in front of a 3D camera in different medication states. Eight kinematic parameters were analyzed for correlations to clinical ratings and intra-individual changes between treatment conditions.

Paper 3: Six different motor tasks were recorded in healthy adults from Japan and Germany (25 per group), matched for age, sex and BMI. To compare motor patterns, 23 kinematic parameters were extracted from the recordings and analyzed using multiple linear regressions.

**Results/Conclusion:** The video rank order for sitting and head movements correlated well with clinical scales for the whole group and in the subgroup without tremor and the agreement of video rankings between raters was remarkable. This supports video-based ranking as a possible validation instrument applicable in situations in which no reference standard is available.

For patients with PD, results suggest sensitivity to change between ON and OFF treatment conditions. Further, test performance was moderately related to clinical ratings and the test elicited freezing in some subjects. This makes this assessment an interesting candidate to describe motor symptoms in PD using a well applicable and standardized instrumental setting.

In the cross-cultural analysis five parameters from two motor tasks showed group related differences. Japanese people featured faster performances of stand-to-sit transition and used smaller hand ranges of motion. Although cadence during stepping in place was similar in both groups, Japanese people showed higher knee range of motion. With consistent technical set-up and assessment procedures and since environmental factors, age, sex and BMI were controlled for, these differences may be due to cultural bias. Results support the consideration of such bias and the relevance of population-specific normative data for the international application of instrumental motor analysis.

## 1.2. Abstract (deutsch)

**Hintergrund:** Diese Zusammenfassung umfasst drei Artikel, welche sich mit videobasierter Bewegungsanalyse beschäftigen. Als Erstes wurde eine videobasierte Schweregradeinteilung als Möglichkeit zur Validierung eines instrumentalisierten Untersuchungsganges für Dystoniepatienten entwickelt, ohne die Notwendigkeit klinische Skalen als Validierungsstandard nutzen zu müssen. Danach beschäftigten wir uns mit dem Potential von Gehen auf der Stelle zur Untersuchung motorischer Parkinsonsymptome durch eine 3D-Kamera. Abschließend wurden Bewegungsmuster gesunder japanischer und deutscher Probanden in Hinblick auf mögliche kulturelle Einflüsse verglichen.

**Methoden:** Publikation 1: Bei 34 Patienten und zwei gesunden Probanden als Kontrollen wurden 24 kurze Bewegungsaufgaben mit Video aufgezeichnet. Die Aufnahmen wurden mehreren Untersuchern über Permutationen jeweils paarweise präsentiert und hinsichtlich der Ausprägung von Dystonie bewertet, bis eine Schweregradrangfolge erreicht war. Diese wurde mit den Ergebnissen aus gebräuchlichen klinischen Skalen für Dystonie verglichen.

Publikation 2: 25 Parkinson-Patienten wurden in unterschiedlichen Therapiebedingungen beim Gehen auf der Stelle durch eine 3D-Kamera aufgezeichnet. Hieraus wurden acht Parameter generiert, welche zum einen mit dem Ergebnis der skalengestützten Untersuchung verglichen wurden und zum anderen in Bezug auf Veränderungen unter Therapie.

Publikation 3: Es wurden jeweils 25 gesunde junge Erwachsene aus Japan und Deutschland untersucht. Die Gruppen wurden in Bezug auf die Alters-, Geschlechts- und BMI-Verteilung aufeinander abgestimmt. Sechs unterschiedliche Bewegungsaufgaben wurden aufgezeichnet, 23 Bewegungsparameter generiert und mittels multipler Regressionen analysiert.

**Ergebnisse:** Insbesondere die Videorangfolgen für Bewegungsaufgaben des Kopfes korrelierten mit der Bewertung durch klinische Skalen sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Subgruppe ohne Tremor. Zudem zeigten die durch verschiedene Untersucher generierten Videorangfolgen eine gute Übereinstimmung.

Bei Patienten mit Morbus Parkinson wiesen die Ergebnisse eine Sensitivität gegenüber Therapieeffekten für Parameter der 3D-videobasierten Bewegungsanalyse nach. Zudem korrelierten die videobasierten Parameter moderat mit der klinischen Untersuchung; Gehen auf der Stelle konnte in einigen Fällen ein Freezing auslösen. Zusammenfassend bietet der vorgestellte Test somit eine Möglichkeit, die motorischen Kernsymptome eines Parkinson-Syndroms standardisiert und instrumentalisiert zu untersuchen.

In der interkulturellen Analyse zeigten fünf Parameter, generiert aus zwei Bewegungsaufgaben, Gruppenunterschiede. Dabei präsentierten die japanischen Probanden schnellere Ausführungen beim Aufstehen und Hinsetzen sowie eine geringere Bewegung der Arme hierbei. Des Weiteren war beim Gehen auf der Stelle zwar die Schrittfrequenz ähnlich, die japanischen Probanden zeigten jedoch höhere Amplituden der Kniehebung. Da alle weiteren Faktoren bestmöglich kontrolliert wurden, können diese Unterschiede als kulturell bedingt angenommen werden. Dieser Aspekt sollte bei der Verwendung von Normpopulationen für die interkulturelle Verwendung videobasierter Bewegungsanalyseberücksichtigt werden.

### 1.3. Einführung

Diese Zusammenfassung behandelt drei Studien, die sich mit videobasierter Bewegungsanalyse und damit mit technikbasierten Verfahren zur Analyse von Bewegungsstörungen auseinandersetzen. Dabei wird zuerst in die hier untersuchten Krankheitsbilder eingeführt. Im Anschluss daran werden klinische Beurteilung und technikbasierte Verfahren genauer erläutert. Abschließend wird im Hinblick auf die dritte Publikation noch die Bedeutung von Referenzwerten in Zusammenhang mit technikbasierten Messmethoden besprochen.

Viele neurologische Erkrankungen gehen mit motorischen Einschränkungen einher. Hieraus ergibt sich die Relevanz einer zuverlässigen Beurteilung der individuellen motorischen Fähigkeiten, da diese insbesondere bei chronischen neurodegenerativen Erkrankungen ein wesentliches Kriterium zur Einschätzung der Erkrankungsschwere darstellen und somit auch Therapieentscheidungen, wie die Dosierung von Pharmakotherapie und Einstellung Tiefer

Hirnstimulation, bestimmen. Diese Beurteilung basiert klassischerweise auf der klinischen Untersuchung mit Hilfe krankheitsspezifischer Skalen. Die instrumentalisierte Bewegungsanalyse ergänzt und erweitert dies durch ihre Untersucherunabhängigkeit und die Möglichkeit zur Erhebung rein quantitativer Daten.

### **1.3.1. Dystonie**

Dystonie bezeichnet eine extrapyramidale Bewegungsstörung, die sich durch anhaltende oder repetitive, unwillkürliche Muskelkontraktionen äußert (Albanese *et al.*, 2013). Entsprechend der Topologie unterscheidet man fokale, segmentale, multifokale und generalisierte Formen. Die häufigste fokale Form der Dystonie ist die zervikale Dystonie, auch als Torticollis spasmodicus bekannt (Jost *et al.*, 2013), welche durch ungewollte Kontraktionen der Halsmuskulatur charakterisiert ist. Dies hat eine, oft schmerzhaft, Drehung des Kopfes zur Folge. Häufig kommt es begleitend zu Tremor (Masuhr, 2007). Eine kausale Therapie existiert nicht. Leitliniengerecht wird bei fokalen Formen die lokale Injektion mit Botulinum Toxin A oder B angewandt (Volkman *et al.*, 2012). Bei generalisierten Dystonien kommt medikamentös das Anticholinergikum Trihexyphenidyl zum Einsatz; bei medikamentös therapie-refraktären Dystonien werden auch operative Behandlungsoptionen, wie Tiefe Hirnstimulation (THS) im Globus pallidus internus, eingesetzt (Volkman *et al.*, 2012; Rodrigues *et al.*, 2019).

### **1.3.2. Parkinson**

Beim Morbus Parkinson handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die durch die Hauptsymptome Tremor, Rigor, Akinese und posturale Instabilität charakterisiert ist (Jankovic, 2008). Auch für M. Parkinson sowie atypische Parkinson-Syndrome existiert keine kausale Therapie. Symptomatisch werden vor allem L-Dopa sowie Dopaminagonisten eingesetzt. Zudem kommt insbesondere bei jungen Patienten die Tiefe Hirnstimulation zum Einsatz (Mitchell and Ostrem, 2020). Bei Parkinson wird als Zielstruktur der Nucleus subthalamicus oder der Globus pallidus internus gewählt (Groiss *et al.*, 2009).

Neben den Kernsymptomen des Parkinson-Syndroms leistet das sogenannte Freezing einen wesentlichen Beitrag zur Beeinträchtigung der Funktionalität und Lebensqualität, insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Am ehesten lässt es sich definieren als die Unfähigkeit, eine Bewegung zu initiieren (Plotnik and Hausdorff, 2008). Die Kombination aus Freezing und posturaler Instabilität ist die wesentliche Ursache für die gehäuften Sturzereignisse bei Parkinson-Patienten (Vervoort *et al.*, 2016; Sant'Anna, Salarian and Wickström, 2011). Trotz des häufigen Auftretens, laut Giladi *et al.* bei bis zu 70% der Patienten im fortgeschrittenem Stadium, gehört Freezing zu den am wenigsten verstandenen Symptomen, die im Rahmen dieser Erkrankung auftreten (Giladi *et al.*, 2001; Mancini *et al.*, 2019). Problematisch ist zum einen das geringe Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie (Giladi and Nieuwboer, 2008), zum anderen die Schwierigkeit der Detektion in der Untersuchungssituation, aufgrund der fluktuierenden Ausprägung und des nur episodischen Auftretens, zum Beispiel in Stresssituationen (Nutt *et al.*, 2011; Schaafsma *et al.*, 2003). Als Konsequenz kommen in der klinischen Untersuchung bekannte Auslöser für ein Freezing zum Einsatz, wie Umdrehen, Gehen durch Engstellen, Doppelaufgaben oder auch Gehen auf der Stelle (Vercruyssen *et al.*, 2012; Nantel, de Solages and Bronte-Stewart, 2011).

In späteren Krankheitsstadien können als Nebenwirkung einer dopaminergen Langzeittherapie Dyskinesien auftreten. Diese manifestieren sich als unkontrollierte, unwillkürliche Bewegungen, welche die klinische Einschätzung sowohl inter- als auch intraindividuell zusätzlich erschweren (Jenner, 2008).

### **1.3.3. Klinische Skalen**

Klinische Skalen sollen Symptome bezüglich ihres Schweregrades erfassen. Sie sind somit Ordnungssysteme unterschiedlicher Komplexität, in denen bestimmte Krankheitsausprägungen bestimmten Zahlenwerten zugeordnet werden. Je breiter das Spektrum der Symptome einer Erkrankung oder ihrer potentiellen Verteilung, desto komplexer muss daher eine Skala sein, um alle nötigen Aspekte abbilden zu können (Masur, 2000). Ziel ist es, eine Kommunikationsgrundlage durch einheitliche Definitionen, z.B. der Erkrankungsschwere, zu schaffen und somit eine objektive Vergleichbarkeit von Patienten bzw. die Verlaufsbeurteilung eines Patienten zu ermöglichen (Masuhr, 2007).

Differentialdiagnose und Therapiebeurteilung von Bewegungsstörungen beruhen in großem Ausmaß auf der klinischen Beurteilung, oftmals unter Zuhilfenahme klinischer Skalen (Jost *et al.*, 2013). So wird in den meisten Therapiestudien als primärer Endpunkt bei Morbus Parkinson die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) (Goetz *et al.*, 2008) bzw. bei Patienten mit zervikaler Dystonie der Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (Consky and Lang, 1994) genutzt (Stowe *et al.*, 2010; Rodrigues *et al.*, 2020). Bei diesen beiden Krankheitsbildern existieren, anders als beispielsweise bei Multipler Sklerose, keine verlaufsbeeinflussenden Medikamente (Armstrong and Okun, 2020), wodurch der Dokumentation der Symptomänderungen unter Therapie eine noch größere Bedeutung für die Therapieführung zukommt. Bei der Dystonie kommt erschwerend hinzu, dass es häufig zu verzögerten und graduellen zu- und abnehmenden Therapieeffekten kommt (Sethi, Rodriguez and Olayinka, 2012; Levin *et al.*, 2014).

### **1.3.4. Limitationen klinischer Skalen**

Im Rahmen der Beurteilung unterschiedlicher Bewegungsstörungen stoßen klinische Skalen aus verschiedenen Gründen an ihre Grenzen. Im Hinblick auf Freezing und dystonen Tremor führt insbesondere die Flüchtigkeit und Veränderlichkeit der Symptomausprägung, welche durch zahlreiche Faktoren, wie Angst, Stress, kognitive Belastung oder auch Alkohol und andere Substanzen beeinflusst oder erst ausgelöst werden kann, zu erheblichen Problemen (Hughes, Lees and Marsden, 1991; Giladi and Hausdorff, 2006). Beim Freezing als episodisch auftretendes Symptom, kann beispielsweise während der Untersuchung kein solches Ereignis auftreten und Patienten könnten somit als nicht betroffen eingestuft werden. Daher beruht das Screening hierfür im Wesentlichen auf anamnestischen Angaben der Patienten, standardisiert erfasst z.B. mit dem FOG-Q (Giladi *et al.*, 2009). Bei Dystonie-Patienten stellt die Heterogenität der Symptome sowohl bei unterschiedlichen Patienten als auch in der Ausprägung bei demselben Patienten eine Herausforderung dar (Stacy, 2000; Comella *et al.*, 2003; Lungu *et al.*, 2020). Insbesondere die Unterscheidung zwischen dystonen Bewegungen und fixierten Haltungen verursacht hier zudem Schwierigkeiten. Dies ist relevant, da beide Phänomene teilweise unterschiedlich therapieresponsiv sind (Albanese *et al.*, 2011; Comella *et al.*, 2015). Auch findet

dystoner Tremor in den gebräuchlichen Skalen nur wenig Berücksichtigung, obwohl es sich um einen häufigen Phänotyp handelt (Erro *et al.*, 2014).

Letztlich bleibt auch eine skalengestützte Untersuchung stets zu einem erheblichen Teil subjektiv und damit untersucherabhängig. Dies wiederum kann sich negativ auf die Reproduzierbarkeit auswirken. Insbesondere treten Probleme auch bei nur leicht betroffenen Patienten auf bzw. bei der Therapieüberwachung bei longitudinalen Beobachtungen, da viele Skalen für kleine Änderungen der Symptomstärke wenig sensitiv sind bzw. diese unzulänglich oder gar nicht abbilden (vgl. TWSTRS, bei dem beispielsweise die Rotation des Kopfes in 22° Schritten beurteilt wird) (Consky and Lang, 1994; Espay *et al.*, 2019).

### **1.3.5. Instrumentelle Bewegungsanalyse**

Das Prinzip der hier dargestellten Bewegungsanalyse ist die Aufzeichnung einer Bewegung bzw. eines Aspektes einer standardisierten Bewegungsaufgabe, für welche der Patient zuvor angeleitet wird, mittels eines geeigneten Messgerätes. Aus den aufgezeichneten Rohdaten werden dann Parameter zur Beschreibung der Bewegung extrahiert.

Als prinzipielle Herausforderung bei der Beobachtung jeglicher motorischer Symptome, vor allem aber bezüglich des Tremors bei Dystonie und des Freezings bei Parkinson, gilt die Fluktuation dieser Symptome, welche zahlreichen internen und externen Einflüssen unterliegt (Ehgoetz Martens *et al.*, 2018). Bei Parkinson Patienten kommen noch Wirkfluktuationen der Medikation über den Tagesverlauf hinzu. Eine mögliche Lösung bieten neue Technologien zur instrumentellen Bewegungsanalyse, welche eine häufigere Messung, beispielsweise durch standardisierte Untersuchung der Probanden zu Hause oder als kontinuierliche Messung erlauben sollen (Espay *et al.*, 2016; Kubota, Chen and Little, 2016; Godinho *et al.*, 2016; Del Din *et al.*, 2016; Espay *et al.*, 2019). Die instrumentelle Bewegungsanalyse wurde zudem als genauer und besser vergleichbar eingeschätzt als eine rein skalengestützte Evaluation (Maetzler *et al.*, 2013; Heldman *et al.*, 2014). Sie bietet den Vorteil einer untersucherunabhängigen, quantitativen, gut standardisierbaren Bewertung. Verschiedenste Möglichkeiten einer instrumentengestützten Messung wurden bereits beschrieben (Maetzler, Klucken and Horne, 2016; Espay *et al.*, 2016). Bei Parkinson-Syndromen kommen vorrangig Kraftmessplatten und Inertialsensoren, welche an bestimmten Stellen am Körper befestigt werden, zum Einsatz (Maetzler *et al.*, 2013; Godinho *et al.*, 2016; Heijmans *et al.*, 2019). Im Bereich der Dystonie beschränkt sich der Einsatz objektiver Verfahren im Wesentlichen noch auf Pilotprojekte bzw. wenige größere Studien (Shann, Lye and Rogers, 1987; Berbakov *et al.*, 2019; Nakamura *et al.*, 2019).

In den drei eingereichten Publikationen beschäftigen wir uns mit der Microsoft Kinect als kostengünstige Alternative zur Durchführung von Visual Perceptive Computing (VPC) Analysen (Behrens *et al.*, 2014). Die Microsoft Kinect kombiniert 3D-Tiefendaten, welche mittels Infrarot-Sender und -Empfänger gemessen werden, mit einer herkömmlichen Kamera. Die Software erkennt die Probanden und bildet aus beiden Informationen ein 20 Gelenke umfassendes skelettales Modell mit den entsprechenden Bewegungsdaten. Sie benötigt zudem wenig Platz und bietet durch die geringen Anschaffungskosten und eine einfache Handhabung das Potential zur Anwendung durch den Patienten selbst. Vor dem Hintergrund aktueller Ereignisse wäre so eine Therapieüberwachung ohne direkten Kontakt zwischen Untersucher und Patient möglich als Ergänzung zur zunehmend genutzten Möglichkeit sogenannter Video-Sprechstunden. Die Microsoft Kinect wurde bereits zur Bewegungsanalyse bei Gesunden (Otte *et al.*, 2016),

Parkinson-Patienten und Patienten mit Multipler Sklerose eingesetzt und zeigte hierbei eine gute Übereinstimmung mit herkömmlichen Methoden (Galna *et al.*, 2014; Behrens *et al.*, 2014; Ilg *et al.*, 2012; Grobelny *et al.*, 2017).

Problematisch bei der Validierung solcher neuen Systeme ist, dass beispielsweise in Hinblick auf Dystonieerkrankungen die existierenden klinischen Skalen nur eingeschränkt als Vergleichspunkte dienen können. Darum wurde zu erst ein Verfahren, unabhängig von Skalen, zur Schweregradeinteilung entwickelt, welches auf einem paarweisen Videovergleich basiert. Der aktuell anerkannte Standard zur Detektion von Freezing bei Parkinson-Syndromen ist dagegen bereits die Ganganalyse mittels Videoaufzeichnungen. Diese Ganganalysen erfolgen in standardisierter Aufzeichnung. Auch das Gehen auf der Stelle wurde als Standardaufgabe beschrieben und in bisherigen Publikationen mittels Kraftmessplatten aufgezeichnet (Nantel, de Solages and Bronte-Stewart, 2011). Diese Bewegung beinhaltet alternierende Schrittbewegungen ohne Vorwärtsprogression. Dadurch wird ein höherer Anspruch an die dynamische Stabilität als beim Gehen und auch eine höhere kognitive Anforderung zur Unterdrückung der Vorwärtsbewegung angenommen (Dalton, Sciadas and Nantel, 2016). Im Hinblick auf die Verwendung von VPC hat diese Bewegungsaufgabe den Vorteil, dass sie auch in der limitierten Aufzeichnungsdistanz durchführbar ist und durch die Bewegung des gesamten Körpers dennoch verschiedene Gangparameter gemessen werden können, wie beispielsweise Asymmetrie, Schrittfrequenz, Armmitschwung etc. Die zweite Arbeit beschäftigt sich daher mit der Analyse des Gehens auf der Stelle mittels VPC und der Frage nach möglichen objektiven und computergestützt messbaren Parametern zur Beschreibung der Symptomschwere bei Morbus Parkinson. Sie bezieht dabei auch Parameter wie die Asymmetrie als eigenständiges Charakteristikum, insbesondere im frühen Krankheitsstadium (Plotnik and Hausdorff, 2008; Sant'Anna, Salarian and Wickström, 2011) und Arrhythmie als Marker für nicht-dopaminerge Komponenten der Gangstörung ein (Lord *et al.*, 2011; Kroneberg *et al.*, 2018).

### **1.3.6. Referenzwerte**

Der Vergleich mit Normpopulationen dient dazu, pathologische Bewegungsmuster als Abweichung von bestimmten Referenzwerten zu definieren und diese instrumentell zu detektieren. Daher ist das Bilden von Referenzwerten für verschiedenste Bewegungsparameter essentiell. Die Bewegungsmuster eines Individuums werden jedoch von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Die Schrittlänge wird durch die Körpergröße bedingt, die Ganggeschwindigkeit durch das Alter (Murray, Drought and Kory, 1964). Darüber hinaus sind weitere subtile Einflüsse anzunehmen. Aufgrund der höheren Genauigkeit der instrumentalisierten Bewegungsanalyse, könnten die Messungen umso mehr durch solche subtilen Faktoren beeinflusst werden. Beispielsweise wurde beschrieben, dass Gangparameter in Abhängigkeit von der Messumgebung variieren oder sich zwischen ethnisch verschiedenen Populationen unterscheiden (Kamide, Takahashi and Shiba, 2011), was als sog. Cultural Bias gedeutet wurde. Werden nun Referenzwerte ohne Berücksichtigung solcher Einflussfaktoren genutzt, kann dies zu Fehlinterpretationen individueller Messwerte führen. Die Berücksichtigung solcher Einflussfaktoren ist auch dort von Belang, wo die instrumentelle Bewegungsanalyse in multi-zentrischen und multinationalen Studien zum Einsatz kommen soll oder aus so gewonnenen Daten generalisierbare KI-Anwendungen (künstliche Intelligenz) entwickelt werden sollen. Bisher gibt es jedoch nur sehr wenige Erkenntnisse darüber, inwiefern sich diese Referenzwerte



für bestimmte Bewegungsparameter zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen bzw. Messumgebungen unterscheiden. Die existierenden Daten beschäftigen sich zumeist mit Gangparametern. In den Validierungsstudien zur NIH-Toolbox (National Institutes of Health) wurden unterschiedliche ethnische Gruppen von US-Amerikanern, im Sinne einer repräsentativen Stichprobe, eingeschlossen (Bohannon and Wang, 2019), jedoch nicht getrennt ausgewertet. Weitere Arbeiten zeigten Unterschiede in verschiedenen Bewegungsparametern zwischen skandinavischen Probanden (Oberg, Karsznia and Oberg, 1993) und einer arabischen Referenzpopulation (Al-Obaidi *et al.*, 2003). Vor diesem Hintergrund untersuchten wir in unserer dritten Arbeit mögliche kulturell bedingte Unterschiede verschiedener Bewegungsparameter zwischen deutschen und japanischen Probanden.

## **1.4. Methoden**

### **1.4.1. Publikation 1**

In der ersten Studie untersuchten wir 36 Probanden, davon 34 Patienten mit dystonen Bewegungsstörungen und zwei Personen ohne bekannte Bewegungsstörung. Als Ausschlusskriterien wählten wir eine anderweitige Einschränkung der Motorik. Abhängig von der Dystonieform, wurden die Patienten zunächst mittels Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (Consky and Lang, 1994) oder Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) (Burke *et al.*, 1985) beurteilt. Des Weiteren wurde für Subgruppen-Analysen das Vorhandensein von Tremor vom Untersucher dokumentiert. Außerdem fand eine Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich genereller Symptomschwere und Schmerzen mittels visueller Analogskala (VAS) statt sowie eine fragebogengestützte Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) (Müller *et al.*, 2004).

Im Anschluss führten die Probanden 24 Bewegungsaufgaben (Ellermeyer *et al.*, 2016) vor der Kinect-Kamera aus, wobei in dieser Studie lediglich die Farbbilddaten genutzt wurden. Für das sich anschließende Videoranking wurden 22 Probanden (zwei gesunde Kontrollen und 20 Patienten) ausgewählt. Von jeder Bewegungsaufgabe wurden auf einer dafür entwickelten Nutzeroberfläche die Videoaufzeichnungen paarweise präsentiert. Anhand dieser Präsentation war zu entscheiden welches der beiden präsentierten Subjekte in dem spezifischen Item stärker durch dystone Symptome betroffen war. Durch einen Algorithmus wurden so viele Vergleiche generiert, bis eine komplette Rangfolge aller Patienten der Untersuchungspopulation hinsichtlich der Erkrankungsschwere erreicht wurde (Negahban, Oh and Shah, 2014). Diese Bewertung wurde für jede Bewegungsaufgabe durch mindestens zwei Untersucher unabhängig voneinander und verblindet vorgenommen, d.h. die Bewerter der Videos hatten keine Kenntnis des klinischen Untersuchungsbefundes der Patienten. Pro Bewegungsaufgabe betrug die zum Erreichen einer Rangfolge benötigte Zeit durchschnittlich 30 Minuten. Nach der Erstellung einer Rangfolge für den Schweregrad der Dystonie je Bewegungsaufgabe wurde die Übereinstimmung der Bewertung zwischen den einzelnen Untersuchern (Interrater-Reliabilität) mittels Rangkorrelationskoeffizient (Kendalls Tau) (Kendall and Gibbons, 1990) bestimmt. Für Bewegungsaufgaben, für die eine ausreichende Übereinstimmung der Untersucher erreicht werden konnte, wurde eine gemeinsame Rangfolge generiert. Die Bewertung mittels klinischer Skalen wurde von einem absoluten in einen relativen Wert in Bezug auf die maximal erreichbare

Punktzahl umgerechnet. Abschließend wurden die Korrelationen zwischen den Videorangfolgen und der klinischen Bewertung sowie der Selbstbewertung durch die Patienten mittels Spearman Rangkorrelationskoeffizienten untersucht.

	ALLE n=34 (21 weiblich) zervikale Dystonie: 26 generalisierte Dystonie: 8			Tremor-Subgruppe n=17 (14 weiblich) zervikale Dystonie: 14 generalisierte Dystonie: 3			Mit Videoranking n=20 (11 weiblich) zervikale Dystonie: 14 generalisierte Dystonie: 6		
	Mittelwert (Standard- abweichung)	Median	Spanne	Mittelwert (Standard- abweichung)	Median	Spanne	Mittelwert (Standard- abweichung)	Median	Spanne
<b>Alter (Jahre)</b>	56,54 (±16,03)	58	27-84	55,9 (±15,8)	58	27-78	55,62 (±17,05)	53	29-84
<b>VAS Schmerz</b>	2,77 (±2,76)	2	0-10	2,64 (±2,5)	2	0-7,5	2,05 (±2,43)	1	0-7,5
<b>VAS Symptomschwere</b>	4,9 (±2,67)	5	0-10	4,36 (±2,93)	4,5	0-10	5,05 (±2,55)	5	0-10
<b>CDQ-24</b>	39,79 (±20,18)	42	2-78	46,44 (±15,6)	53	12-63	38,5 (±19,94)	41	2-78
<b>Relativer klinischer Score</b>	32,15 (±16,5)	32,5	3-63	29 (±16,1)	31	3-63	30,81 (±18,23)	34	3-63

**Tabelle 1:** Patientenalter und Ergebnisse der unterschiedlichen Skalen (Ellermeyer *et al.*, 2016).

VAS: Likert Skala 1-10; CDQ-24: 0-96; Relativer klinischer Score als % des Maximums: 0-100.

VAS, Visuelle Analogskala; CDQ-24, Craniocervical Dystonia Questionnaire.

### 1.4.2. Publikation 2

Zur Untersuchung des Gehens auf der Stelle zur quantitativen Messung motorischer Parkinsonsymptome wurden die Daten von zwei Studien genutzt, welche mittels Microsoft Kinect gemessene motorische Parameter als sekundäre Endpunkte einschlossen (Otte *et al.*, 2020). Aus den Studien lagen Daten von 25 Parkinson-Patienten vor. Die Patienten wurden in unterschiedlichen Therapiebedingungen beurteilt (20 Messungen im ON: entweder unter optimierter medikamentöser Therapie oder mit Tiefer Hirnstimulation; 13 Messungen im OFF: nach Medikationspause bzw. ohne Tiefe Hirnstimulation). Für 10 Patienten lagen Messungen in beiden Therapiebedingungen vor. Aufzeichnungen, die Dyskinesien beinhalteten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Messung jeweils klinisch mittels MDS-UPDRS Teil III untersucht, welcher unter Punkt 11 auch Freezing und unter Punkt 12 posturale Instabilität (sog. Pull-Test) beinhaltet. Für die VPC-Messung wurden die Versuchspersonen instruiert, in einer für sie angenehmen Geschwindigkeit für 40 Sekunden auf der Stelle zu gehen. Weitere Instruktionen, z.B. bzgl. der Amplitude von Bein- und Armbewegungen, fanden nicht statt. Die Durchführung der Aufgabe wurde mit der Microsoft Kinect V2 Kamera aufgezeichnet. Für die weitere Analyse wurden lediglich die Daten des skelettalen Modells, insbesondere die Daten der Kniebewegungen in der anterior-posterioren Achse, nach Vorverarbeitung und Signalfilterung (Otte *et al.*, 2020) verwendet, da diese in Voruntersuchungen ein vergleichsweise geringes Rauschen zeigten (Otte *et al.*, 2016). Als Grenze, um einen Schritt zu detektieren, wurde eine Auslenkung von 2,5 cm gewählt. In Anlehnung an die Differenzierung in Schritt- und

Standphase, wie sie bei der herkömmlichen Ganganalyse üblich ist, wurde der Bewegungsablauf vergleichbar unterteilt. Hierauf aufbauend, wurden acht Bewegungsparameter berechnet: Schrittfrequenz (Schritte/Minute), Amplitude der Kniehebung in cm, Asymmetrie der Kniehebung, durchschnittliche Schrittdauer, längste Schrittdauer, Schrittvariabilität (Verhältnis der durchschnittlichen Schrittdauer und der Standardabweichung) (Otte *et al.*, 2020), durchschnittliche Stand- und längste Standdauer. Eine klinische Einschätzung zur Ausprägung von Freezing zum Untersuchungszeitpunkt lag als Bestandteil des motorischen Teil III des MDS-UPDRS vor. Zusätzlich wurden alle aufgezeichneten Videos noch einmal analysiert und das Auftreten von Freezing dokumentiert. Das Gleiche geschah durch einen verblindeten Untersucher hinsichtlich des Signalverlaufs der Kniepunkte. Die Korrelationen zwischen den Parametern und den klinischen Skalen wurden mittels Spearman Korrelationen berechnet. Die Unterschiede zwischen on- und off-Bedingung bei Patienten, für die beide Messungen verfügbar waren, wurden mittels gepaartem t-Test analysiert.

	ALLE	ON	OFF	ON-OFF
<b>N Probanden</b>	25	20	13	10
<b>Männer</b>	7	5	5	4
<b>Frauen</b>	18	15	8	6
<b>Alter (Jahre)</b>	65,3 (± 9,4)	65,5 (± 11,05)	66,2 (± 8,0)	65,3 (± 8,7)
<b>Gewicht (kg)</b>	75,0 (± 13,5)	74,1 (± 13,5)	76,3 (± 12,5)	76,2 (± 13,8)
<b>Größe (cm)</b>	168,4 (± 6,8)	167,7 (± 6,1)	170,4 (± 7,8)	168,4 (± 5,3)
<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	12,8 (± 8,1)	12,1 (± 8,0)	11,6 (± 6,6)	10,1 (± 7,2)
<b>MDS-UPDRS-III</b>	28,3 (± 14,7)	25,3 (± 13,7)	34,9 (± 15,1)	ON: 28,8 (± 13,4) OFF: 37,2 (± 14,5)
<b>N - Item 11 (FOG) 0 / 1 / 2 / 3 / 4</b>	23 / 4 / 6 / 0 / 0	14 / 3 / 3 / 0 / 0	9 / 1 / 3 / 0 / 0	ON: 8/2/0/0/0 OFF: 7/3/0/0/0
<b>N - Item 12 (Pull Test) 0 / 1 / 2 / 3 / 4</b>	12 / 10 / 6 / 1 / 1	8 / 4 / 5 / 2 / 0	4 / 6 / 1 / 1 / 1	ON: 4/3/2/1/0 OFF: 1/6/1/1/1

**Tabelle 2:** Demographische und klinische Daten der Probanden mit Angabe der Mittelwerte inkl. (SD) und der ordinalen Werte als erreichte Punktzahl in der angegebenen klinischen Skala bzw. Item (Otte *et al.*, 2020).

$$\text{Schrittvariabilität} = 100 \times \left| \frac{\text{Standardabweichung Schrittdauer}}{\text{Mittelwert Schrittdauer}} \right|$$

$$\text{Asymmetrie} = 100 \times \left| \left( \frac{\text{Mittelwert Knieamplituden kleinere Seite}}{\text{Mittelwert Knieamplituden größere Seite}} \right) \right|$$

**Grafik 1:** Gleichungen für die Berechnung der Schrittvariabilität und Asymmetrie (Otte *et al.*, 2020).

### 1.4.3. Publikation 3

Zur Analyse kulturell bedingter Unterschiede verschiedener Bewegungsparameter wurden 25 gesunde junge japanische Probanden am Chiba Universitätsklinikum sowie 25 gesunde, für Alter, Geschlecht und BMI angepasste Probanden aus einer bestehenden Kohorte an der Charité Universitätsmedizin Berlin untersucht.

Alle Probanden führten 10 Bewegungsaufgaben mit identischem Messaufbau und nach demselben Protokoll aus. Das hierfür verwendete PASS-MS Protokoll (Behrens *et al.*, 2014; Behrens *et al.*, 2016) wurde für die VPC-basierte Untersuchung der motorischen Funktionen von Patienten mit Multipler Sklerose entwickelt und beinhaltet Aufgaben zur Untersuchung der Armmotorik, des Ganges und der posturalen Stabilität. Um den Fokus auf Bewegungsabläufe des gesamten Körpers zu legen, wurden sechs Bewegungsaufgaben ausgewählt: kurze Gehstrecke mit selbstgewählter und mit maximaler Geschwindigkeit, Seiltänzerengang, Gehen auf der Stelle sowie Aufstehen und Hinsetzen und Posturographie. Die kurzen Gangtests sowie Aufstehen und Hinsetzen wurden hierbei jeweils dreimal hintereinander durchgeführt. Hieraus wurden 23 aufgabenspezifische Parameter generiert. Da es sich um eine rein explorative Analyse handelte, wurden für die Gruppenvergleiche unabhängige t-Tests sowie Cohen's d zur Angabe der Effektstärke genutzt, ohne Korrektur für multiple Vergleiche. Die beiden Kohorten wurden dann mittels linearer Regressionsmodelle verglichen, welche Körpergröße und Gewicht berücksichtigten.

	Japanische Probanden	Deutsche Probanden	Cohen's d	p-Wert <sup>1</sup>
<b>N Probanden</b>	25	25		
<b>Frauen/Männer</b>	11/14	12/13		0,776
<b>Alter (Jahre)</b>	30,3 (±6,2; 23 – 35)	31,5 (±5,09; 22 – 39)	0,211	0,458
<b>Größe (cm)</b>	166,8 (±8,8; 153 – 185)	173,6 (±9,9; 156 – 190)	0,729	0,013
<b>Gewicht (kg)</b>	60,3 (±9,4; 48 – 90)	68,8 (±9,5; 51 – 88)	0,902	0,002
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,6 (±1,9; 18,9 – 27,2)	22,8 (±2,4; 18,9 – 28,2)	0,562	0,053

**Tabelle 3:** Demographische Daten als Mittelwert (Standardabweichung; Spannweite) sowie Angabe der Unterschiede (Otte *et al.*, 2021).

## 1.5. Ergebnisse

### 1.5.1. Publikation 1

Bezüglich der Schweregradeinteilung mittels paarweisem Videovergleich, konnte für 15 Bewegungsaufgaben eine Rangfolge mit ausreichender Übereinstimmung der Untersucher generiert werden (Kendalls Tau <0,3; vgl. Tabelle 4). Ein Zusammenhang zwischen schlechterer Bewertung in der Rangfolge mit einer stärkeren Symptomausprägung in den klinischen Skalen war für die Gesamtgruppe vor allem für Aufgaben nachweisbar, welche Kopfbewegungen beinhalteten ( $r$  0,506 bis 0,865). Bei getrennter Betrachtung der Subgruppen mit und ohne Tremor waren in der Tremorgruppe lediglich die Korrelationen für die Aufgabe Haltungsanalyse im Sitzen signifikant (Tabelle 4). Für fünf Aufgaben korrelierte eine schlechtere Bewertung in der Videorangfolge mit einer stärkeren Ausprägung gemäß Selbstauskunft der Patienten mittels Visueller Analogskala (Kopfneigung statisch und in Sequenz, Schwimmerposition, Gehen auf der Stelle und Rumpfdrehung ohne Hüfte), während nur eine Bewegungsaufgabe (Armhalteversuch) eine Korrelation zwischen Videorangfolge und Selbsteinschätzung mittels Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) zeigte (Spearman Rangkorrelationskoeffizient ( $r$ ) = 0,515 bei allen Probanden bzw. 0,847 in der Tremor-Subgruppe;  $p$  <0,05). Es fanden sich keine Korrelationen zwischen der klinischen Bewertung mittels Skalen und der Selbsteinschätzung der Patienten mit Ausnahme einer unerwartet negativen Korrelation zwischen CDQ-24 und relativem klinischen Score in der Gesamtgruppe ( $r$  = - 0,51;  $p$  < 0,05).

Aufgabe	Interrater Agreement im Videoranking	Klinische Skala vs. Videorangfolge		
	Max Kendalls Tau	ALLE (n=22)	Non-Tremor (n=12)	Tremor (n=10)
Haltungsanalyse im Sitzen	0,21	0,832**	0,821*	0,862*
Haltungsanalyse im Sitzen mit Geste	0,18	0,633*	0,509	0,742*
Kopfdrehung	0,19	0,865**	0,893**	0,577
Kopfdrehung Sequenz	0,17	0,772**	0,81*	0,427
Kopfneigung	0,28	0,617*	0,752*	-0,085
Kopfneigung Sequenz	0,19	0,54*	0,719*	0,243
Kopfhebung	0,25	0,506*	0,692*	0,51
Kopfhebung und – senkung Sequenz	0,23	0,659*	0,895**	0,377
Armhalteversuch proniert	0,26	0,253	0,326	0,233
Schwimmerposition	0,29	0,304	0,467	0,05
Ellenbogenflexion Sequenz	0,24	0,547*	0,534	0,262
Stehen auf der Stelle	0,21	0,521*	0,53	0,262
Gehen auf der Stelle	0,24	0,259	0,242	0,19
Rumpfdrehbeweglichkeit	0,28	0,032	0,319	-0,429
Rumpfdrehbeweglichkeit ohne Hüfte	0,3	0,222	0,326	0,095

**Tabelle 4** Itembezogenes Interrater-Agreement und Korrelation der klinischen Skala (relativer Wert) mit der Videorangfolge (Spearman Rangkorrelationskoeffizienten) (Ellermeyer *et al.*, 2016).

*N unterscheidet sich für manche Bewegungsaufgaben; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ .*

*Es werden nur die 15 Bewegungsaufgaben mit gutem Interrater-Agreement gezeigt (maximales Kendalls Tau  $\leq 0,3$ ).*

### 1.5.2. Publikation 2

In Bezug auf die quantitative Analyse des Gehens auf der Stelle bei Parkinson-Patienten zeigte sich insbesondere eine Korrelation zwischen größerer Symptomschwere im UPDRS Teil III und geringerer Knie-Amplitude ( $r = -0,507$ ;  $p = 0,003$ ) sowie höherer längster Standdauer ( $r = 0,523$ ;  $p = 0,002$ ). Bei denselben Parametern fanden sich auch die stärksten Korrelationen mit schlechteren Werten im Pull-Test, jedoch zeigte sich hier nur in Bezug auf die Standdauer ein signifikanter Wert ( $r = 0,468$ ;  $p = 0,008$ ). Die Knie-Amplitude zeigte dagegen auch das größte Ansprechen hinsichtlich der Veränderungen von off- zu on-Bedingung (Steigerung um 85,4% unter Therapie,  $p = 0,002$ ). Zudem fanden sich eine Abnahme der Asymmetrie (-19,6%,  $p = 0,007$ ) und überraschend eine längere Schrittdauer (14,5% länger,  $p = 0,007$ ). Bei Betrachtung der Datenpunktdiagramme ergab sich lediglich für die Knie-Amplitude eine konsistente Zunahme von off zu on (Otte *et al.*, 2020). Die Zunahme der längeren Schrittdauer wurde wesentlich durch eine sehr lange Freezing-Episode eines Patienten im on bedingt. Die klinische Bewertung mittels MDS-UPDRS III verbesserte sich durchschnittlich um 29% (Tabelle 5). In den Aufzeichnungen in on-Bedingung ergaben sich keine Korrelationen zwischen den berechneten Bewegungsparametern und demographischen Parametern wie Alter, Größe und Gewicht als Hinweis darauf, dass dies keine relevanten Confounder waren.

Nach Aufgabe 11 des UPDRS Teil III wurde für sieben von 33 Untersuchungsgängen ein Freezing angegeben. Die Inspektion der Videoaufzeichnungen detektierte ebenfalls in sieben Fällen Freezing. In ebenso vielen Fällen war dies auch bei der Beurteilung der Bewegungssignale der Fall. Dabei kann zur Definition von Freezing-Episoden vor allem die

längste Standdauer herangezogen werden. Daneben fand sich vor bzw. im Freezing eine reduzierte Knie-Amplitude sowie eine Zunahme der Schrittvariabilität. Anzumerken ist, dass diese Studie nicht konzipiert wurde, um die diagnostische Genauigkeit von Gehen auf der Stelle in Bezug auf die Detektion von Freezing-Episoden zu untersuchen.

	Mittelwert (SD) OFF	Mittelwert (SD) ON	Diff [%]	Abhängiger t-Test p-Wert
<b>MDS-UPDRS III</b>	<b>37,2 (14,53)</b>	<b>28,8 (13,37)</b>	<b>-28,6</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Geschwindigkeit (Schritte/min)</b>	96,6 (29,0)	96,9 (20,7)	0,4	0,954
<b>Knie-Amplitude (cm)</b>	<b>7,08 (4,0)</b>	<b>13,1 (6,2)</b>	<b>85,4</b>	<b>0,002</b>
<b>Asymmetrie (%)</b>	<b>21,9 (27,6)</b>	<b>17,7 (18,3)</b>	<b>-19,6</b>	<b>0,007</b>
<b>Durchschnittliche Schrittdauer (s)</b>	<b>0,61 (0,17)</b>	<b>0,71 (0,14)</b>	<b>14,5</b>	<b>0,007</b>
<b>Längste Schrittdauer (s)</b>	0,76 (0,21)	0,81 (0,14)	7,2	0,298
<b>Schrittvariabilität (%)</b>	11,9 (3,50)	8,46 (3,93)	-29,3	0,025
<b>Durchschnittliche Standdauer (s)</b>	0,80 (0,67)	0,62 (0,51)	-23,0	0,114
<b>Längste Standdauer (s)</b>	1,88 (1,87)	3,67 (8,04)	94,6	0,423

**Tabelle 5.** Veränderungen der Parameter beim Gehen auf der Stelle und der klinischen Skala von OFF- zu ON-Bedingung in der Subgruppe der Probanden, die in beiden Zuständen gemessen wurden (N=10). Signifikante Werte sind fett- und kursiv gedruckt (Otte *et al.*, 2020).

### 1.5.3. Publikation 3

Bei der Untersuchung kultureller Einflüsse auf Bewegungsparameter fanden sich bei 10 der 23 Parameter im Gruppenvergleich Unterschiede, welche, nach Korrektur für die verbliebenen Differenzen in der Körperstatur, aus zwei der ausgewählten sechs Bewegungsaufgaben stammten: Aufstehen und Hinsetzen sowie Gehen auf der Stelle. Es zeigte sich, dass die japanischen Probanden, ohne dass diesbezüglich eine Instruktion erfolgte, signifikant schneller und mit geringerer Bewegung der Hände aus dem Sitzen aufstanden.

		Gesamt		Gruppe		
		F Test p-Wert	R <sup>2</sup>	p - Wert	Beta Coef.	KI
<b>Aufstehen und Hinsetzen</b>	Aufstehzeit [s]	0,002	0,273	0,068	-0,10	(-0,21; 0,01)
	Aufstehen Rumpf Auslenkung(AP) [cm]	0,018	0,194	0,672	0,35	(-1,28; 1,97)
	<b>Aufstehen Hand Auslenkung (AP) [cm]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,363</b>	<b>0,001</b>	<b>-4,0</b>	<b>(-6,23; -1,77)</b>
	<b>Hinsetzzeit [s]</b>	<b>0,005</b>	<b>0,243</b>	<b>0,007</b>	<b>-0,21</b>	<b>(-0,36; -0,06)</b>
	<b>Hinsetzen Rumpf Auslenkung (AP) [cm]</b>	<b>0,001</b>	<b>0,285</b>	<b>0,004</b>	<b>-2,53</b>	<b>(-4,23; -0,83)</b>
	<b>Hinsetzen Hand Auslenkung (AP) [cm]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,46</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-4,54</b>	<b>(-6,21; -2,87)</b>
<b>Gehen auf der Stelle</b>	Geschwindigkeit [Schritte/min]	0,074	0,138	0,866	-0,85	(-10,94; 9,24)
	<b>Knie-Amplitude (AP) [cm]</b>	<b>0,033</b>	<b>0,171</b>	<b>0,012</b>	<b>4,68</b>	<b>(1,07; 8,29)</b>
	Asymmetrie [%]	0,386	0,063	0,104	-4,22	(-9,34; 0,90)
	Arhythmizität [%]	0,678	0,032	0,936	0,10	(-2,33; 2,53)

**Tabelle 6** Multiple lineare Regressionsmodelle bzgl. Gruppenunterschieden zwischen japanischen und deutschen jungen gesunden Probanden mit Korrektur für Größe und Gewicht (Otte *et al.*, 2021).

Beta-Koeffizienten sind nicht standardisiert, ein negativer Wert zeigt einen kleineren Wert der japanischen Kohorte an,  $p < 0,005$  ist fett- und kursiv gedruckt, KI –Konfidenzintervall.

Dies ist relevant, da dieses Bewegungsmuster in vielen Untersuchungsbatterien verwendet wird, z.B. im „Timed up and Go“-Test. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die feste Verwurzelung dieses Bewegungsablaufes in der japanischen Kultur, in der beispielsweise das zügige Aufstehen als Geste der Höflichkeit gegenüber Vorgesetzten im Alltag häufig praktiziert wird. Auch das Gehen auf der Stelle erfolgte bei den japanischen Probanden signifikant schneller bzw. mit höherer Amplitude der Knie, also eher marschierend. Für diesen Unterschied könnte das verpflichtende Marschtraining im Sportunterricht japanischer Schulen eine Erklärung bieten. Die Körpergröße hatte lediglich auf die Schrittlänge einen Einfluss und hieraus resultierend auf die maximale Ganggeschwindigkeit. Das Körpergewicht hatte nur einen Einfluss auf die Armbewegungen beim Seiltänzerengang sowie die selbstgewählte Ganggeschwindigkeit. Zu erwähnen ist diesbezüglich, dass, auch wenn eine Anpassung der BMI-Werte erreicht werden konnte, aufgrund der unterschiedlichen Durchschnittswerte für den BMI bei Europäern und Asiaten, die deutsche Kohorte statistisch größer und schwerer war.

## **1.6. Diskussion**

### **1.6.1. Publikation 1**

In unserer ersten Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine durch paarweisen Videovergleich generierte Schweregradrangfolge als möglicher Validierungsstandard für Untersuchungsinstrumente bei Dystonie-Patienten fungieren kann. Dafür spricht vor allem die gute Interrater-Reliabilität, die für 15 von 20 Bewegungsaufgaben erreicht werden konnte (Tabelle 4). Die niedrige Übereinstimmung in fünf der Bewegungsaufgaben wäre am ehesten dadurch zu erklären, dass es sich um solche Bewegungen handelte, in welche die durch Dystonie vorrangig betroffenen Muskelgruppen nicht involviert waren. Dadurch ergaben sich nur sehr geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten und damit eine größere Schwierigkeit für die Bewertung im paarweisen Vergleich. Als wichtigen positiven Aspekt der Videoanalyse gegenüber den klinischen Skalen erachten wir das stärkere Einbeziehen tremorartiger Symptome. Alle Untersucher gaben in der Befragung bezüglich der angewandten Kriterien das Vorhandensein von Tremor als relevant für die Bewertung an. Zudem verschwanden die Korrelationen zwischen Videobewertung und klinischen Skalen für alle den Kopf betreffenden Bewegungen in der Tremor-Subgruppe. Dies wäre durch die Berücksichtigung von Tremor in der Videobewertung, nicht aber in den verwendeten klinischen Skalen, gut erklärbar.

Der deutlich geringere Zusammenhang sowohl der Videorangfolge und noch deutlicher der skalengestützten klinischen Bewertung mit der Selbsteinschätzung der Patienten deckt sich mit einer häufig untersuchten schlechten Übereinstimmung zwischen Messinstrumenten für Lebensqualität und rein motorischen Skalen, welche dadurch bedingt ist, dass die wahrgenommene Lebensqualität nur zu einem Teil durch motorische Symptome bestimmt wird (Müller *et al.*, 2004; Hefter *et al.*, 2013; Zurowski *et al.*, 2013) und beispielsweise mit den Symptomen assoziierte Schmerzen oder empfundenes Stigma in der untersucherbasierten Bewertung nicht abgebildet werden können.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie führen zu unserer Hypothese, dass die hier vorgestellte Videobewertung eine umfassendere Beurteilung des Schweregrades von dystonen Symptomen erlaubt als derzeit gängige klinische Skalen, auch wenn einschränkend zu sagen ist, dass auch die Videoanalyse lediglich motorische Symptome berücksichtigt. Weiter muss darauf hingewiesen

werden, dass diese Methode ein Forschungsinstrument darstellt, das nicht auf die klinische Untersuchungssituation übertragbar ist, da die Rangfolgen durch Videovergleich nur innerhalb einer vordefinierten Population, nicht jedoch für einzelne Individuen generiert werden können. Als Validierungsstandard, gegen den beispielsweise VPC-basierte Untersuchungsbatterien getestet werden können, erscheint es dagegen gut anwendbar.

### **1.6.2. Publikation 2**

Die Ergebnisse aus unserer zweiten Pilotstudie in einer kleinen Gruppe von Patienten mit M. Parkinson legen nahe, dass mit einem einfachen Messaufbau anhand einer einzelnen Bewegungsaufgabe die motorischen Hauptsymptome der Erkrankung gut abgebildet werden können. In unserer Studie waren vor allem eine abnehmende Knie-Amplitude als Parameter der Hypokinese sowie eine längere Standzeit als Marker der Bradykinese Indikatoren für eine höhere Krankheitsschwere. Aufgrund der guten Korrelationen zwischen den Parametern Knie-Amplitude, Schrittvariabilität und maximale Standzeit mit dem Pull-Test und MDS-UPDRS III Item 12 (Posturale Instabilität) erscheint Gehen auf der Stelle zudem ein möglicher Test für Balance bzw. die posturale Instabilität bei Morbus Parkinson. Dies spricht dafür, dass in dieser Bewegungsaufgabe aufgrund der Unterdrückung der natürlichen Vorwärtsbewegung und damit veränderter Kinematik des Körperschwerpunktes höhere Anforderungen an die aktive Gleichgewichtskontrolle gestellt werden. Für 10 Patienten lagen Datenpaare zur Bewertung der Sensitivität für Therapieeffekte vor. Neben einer erwarteten Abnahme des MDS-UPDRS Teil III Wertes unter Therapie, welche als klinisch relevant einzustufen war, fand sich bei den Bewegungsparametern aus VPC vor allem eine Zunahme der Knie-Amplitude und der durchschnittlichen Schrittdauer sowie eine Abnahme der Asymmetrie, während die Schrittfrequenz unverändert blieb. Wie bereits bei Nantel et al. (Nantel, de Solages and Bronte-Stewart, 2011) beschrieben, konnten wir auch in unserer Testreihe beobachten, dass Gehen auf der Stelle bei einigen Patienten ein Freezing auslöste. Insgesamt erscheint daher Gehen auf der Stelle als Bewegungsaufgabe und Knie-Amplitude als Parameter grundsätzlich geeignet zur Beschreibung der Krankheitsschwere und zum Monitoring der Therapie bzw. des Krankheitsverlaufs.

Die Messmethode Kinect Kamera und die Bewegungsaufgabe Gehen auf der Stelle wurden dabei auch im Hinblick auf einen potentiellen Einsatz als Untersuchungsverfahren, welches Patienten in der Häuslichkeit selbstständig durchführen können, ausgewählt. Da VPC die Bewegungsmuster des gesamten Körpers aufzeichnet, wäre die Analyse auch anderer Körperregionen beispielsweise eine potentielle Möglichkeit zur Untersuchung und Quantifizierung von Dyskinesien. Zu bedenken ist, dass, auch wenn Garcia et al. (Garcia *et al.*, 2001) zeigen konnten, dass beispielsweise die Schrittfrequenz beim Gehen auf der Stelle und normalem Gehen vergleichbar ist, so doch der genaue Zusammenhang beider Bewegungsmuster bisher noch unklar bleibt. Deshalb kann auch Freezing beim Gehen auf der Stelle nicht ohne weiteres vollkommen mit Freezing bei normalem Gehen gleichgesetzt werden.

### **1.6.3. Publikation 3**

Aus den in der dritten Arbeit gefundenen Differenzen zwischen japanischen und deutschen Probanden, insbesondere des Bewegungstempos beim Aufstehen aus dem Sitzen und der Knie-Amplitude beim Gehen auf der Stelle, lässt sich folgern, dass beispielsweise bei der Anwendung



von Referenzwerten für diesen Parameter populationsspezifische Werte heranzuziehen sind. Ebenso gilt dies für bestimmte Parameter von Tests, welche das Aufstehen und Hinsetzen aus einem Stuhl umfassen, wie beispielsweise der häufig verwendete „Timed-up-and-go“-Test. Da aufgrund des Studiendesigns andere Einflussfaktoren auf die ausgeführte Bewegung und den Messablauf minimiert wurden, gehen wir davon aus, dass der kulturelle Hintergrund bzw. die unterschiedliche geographische Herkunft, im Sinne eines Cultural Bias, hier einen Einfluss ausgeübt haben. Die Stärke dieser Studie ist die gute Kontrolle anderer Einflussfaktoren durch identisches technisches Equipment und Aufbau, standardisierte Untersuchungsabläufe, die durch denselben Untersucher beaufsichtigt wurden, sowie die Anpassung der Probandengruppen. Einschränkend ist zu sagen, dass es sich um eine relativ kleine Probandenzahl handelte. Einflüsse durch die Übersetzung der Instruktionen können zudem nicht ausgeschlossen werden.

### **1.7. Zusammenfassung/Ausblick**

Die hier zusammengefassten Arbeiten beschäftigen sich mit der Messbarkeit motorischer Funktionen bzw. deren Beeinträchtigung bei neurologischen Erkrankungen und nutzen hierzu visuoperzeptive Technik. In der ersten Arbeit konnte eine Skalierung von Dystonien über paarweise Vergleiche standardisierter Videoaufnahmen und dem Bilden einer Rangfolge in einer Studienpopulation erreicht werden. Insbesondere bei Krankheitsbildern, für die keine psychometrisch guten Skalen existieren, könnte diese Methode zur Validierung neuer quantifizierender Verfahren der Bewegungsanalyse dienen. Des Weiteren konnte in der zweiten Pilotstudie gezeigt werden, dass Gehen auf der Stelle und insbesondere die Knie-Amplitude bei der VPC gestützten Analyse von Patienten mit Morbus Parkinson sowohl eine Möglichkeit zur quantitativen Beschreibung der Krankheitsschwere darstellt als auch, aufgrund der nachweisbaren Veränderungen unter Therapie, Potential zur Therapieüberwachung bietet. Abschließend konnte durch den Vergleich mittels VPC gemessener Bewegungsparameter aus standardisierten Bewegungsaufgaben, welche von einer deutschen und einer japanischen Kohorte gesunder Probanden durchgeführt wurden, die Bedeutung kultureller Einflüsse auf Bewegungsparameter gezeigt werden. Dies sollte bei der Erstellung und Verwendung multinationaler normativer Datensätze berücksichtigt werden, beispielsweise in der Anwendung von künstlicher Intelligenz. Letztlich verfolgen diese Arbeiten somit das Ziel, die Anwendbarkeit von Bewegungsanalyse im klinischen Kontext zu verbessern, aber auch eine häusliche Nutzung durch die Patienten selbst vorzubereiten. Die videobasierte Messmethode scheint dafür aufgrund der einfachen Handhabung technisch besonders geeignet. Im Bereich der Rehabilitation findet 3D-Sensorik als therapeutische Intervention in der häuslichen Anwendung bereits Verwendung (Ding *et al.*, 2018; Bonnechère *et al.*, 2016). Diese Möglichkeit auch auf diagnostische Verfahren zu erweitern, ist auch vor dem Hintergrund des demographischen Wandels sowie aktueller Ereignisse in Bezug auf eine andauernde Pandemie ein relevantes Thema, da es zum einen potentiell infektiöse Kontakte zwischen Patient und Untersucher minimieren kann und zum anderen insbesondere für ältere bzw. schwerer betroffene, immobilere Patienten regelmäßige und beschwerliche Arztbesuche zumindest zu einem gewissen Grad ersetzen kann. Die Relevanz dieser Thematik spiegelt sich auch in den zahlreichen nationalen und internationalen Förderprogrammen für Digital-Health-Anwendungen wider.

## 1.8. Literaturverzeichnis

- Al-Obaidi, S., Wall, J. C., Al-Yaqoub, A. and Al-Ghanim, M. (2003) 'Basic gait parameters: a comparison of reference data for normal subjects 20 to 29 years of age from Kuwait and Scandinavia', *J Rehabil Res Dev*, 40(4), pp. 361-6.
- Albanese, A., Asmus, F., Bhatia, K. P., Elia, A. E., Elibol, B., Filippini, G., Gasser, T., Krauss, J. K., Nardocci, N., Newton, A. and Valls-Solé, J. (2011) 'EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias', *Eur J Neurol*, 18(1), pp. 5-18.
- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink, J. W. and Teller, J. K. (2013) 'Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update', *Mov Disord*, 28(7), pp. 863-73.
- Armstrong, M. J. and Okun, M. S. (2020) 'Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review', *JAMA*, 323(6), pp. 548-560.
- Behrens, J., Pfüller, C., Mansow-Model, S., Otte, K., Paul, F. and Brandt, A. U. (2014) 'Using perceptive computing in multiple sclerosis - the Short Maximum Speed Walk test', *J Neuroeng Rehabil*, 11, pp. 89.
- Behrens, J. R., Mertens, S., Krüger, T., Grobelny, A., Otte, K., Mansow-Model, S., Gusho, E., Paul, F., Brandt, A. U. and Schmitz-Hübsch, T. (2016) 'Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis', *Mult Scler*, 22(12), pp. 1596-1606.
- Berbakov, L., Jovanović, Č., Svetel, M., Vasiljević, J., Dimić, G. and Radulović, N. (2019) 'Quantitative Assessment of Head Tremor in Patients with Essential Tremor and Cervical Dystonia by Using Inertial Sensors', *Sensors (Basel)*, 19(19).
- Bohannon, R. W. and Wang, Y. C. (2019) 'Four-Meter Gait Speed: Normative Values and Reliability Determined for Adults Participating in the NIH Toolbox Study', *Arch Phys Med Rehabil*, 100(3), pp. 509-513.
- Bonnechère, B., Jansen, B., Omelina, L. and Van Sint Jan, S. (2016) 'The use of commercial video games in rehabilitation: a systematic review', *Int J Rehabil Res*, 39(4), pp. 277-290.
- Burke, R. E., Fahn, S., Marsden, C. D., Bressman, S. B., Moskowitz, C. and Friedman, J. (1985) 'Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias', *Neurology*, 35(1), pp. 73-7.
- Comella, C. L., Fox, S. H., Bhatia, K. P., Perlmutter, J. S., Jinnah, H. A., Zurowski, M., McDonald, W. M., Marsh, L., Rosen, A. R., Waliczek, T., Wright, L. J., Galpern, W. R. and Stebbins, G. T. (2015) 'Development of the Comprehensive Cervical Dystonia Rating Scale: Methodology', *Movement Disorders Clinical Practice*, 2(2), pp. 135-141.
- Comella, C. L., Leurgans, S., Wu, J., Stebbins, G. T., Chmura, T. and Group, D. S. (2003) 'Rating scales for dystonia: a multicenter assessment', *Mov Disord*, 18(3), pp. 303-12.
- Consky, E. S. and Lang, A. E. (1994) 'Clinical assessment of patients with cervical dystonia', in Jankovic, J. and Hallett, M. (eds.) *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker, pp. 211-237.
- Dalton, C., Sciadas, R. and Nantel, J. (2016) 'Executive function is necessary for the regulation of the stepping activity when stepping in place in older adults', *Aging Clin Exp Res*, 28(5), pp. 909-15.
- Del Din, S., Godfrey, A., Mazzà, C., Lord, S. and Rochester, L. (2016) 'Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field', *Mov Disord*, 31(9), pp. 1293-313.
- Ding, W. L., Zheng, Y. Z., Su, Y. P. and Li, X. L. (2018) 'Kinect-based virtual rehabilitation and evaluation system for upper limb disorders: A case study', *J Back Musculoskelet Rehabil*, 31(4), pp. 611-621.

- Ehgoetz Martens, K. A., Lukasik, E. L., Georgiades, M. J., Gilat, M., Hall, J. M., Walton, C. C. and Lewis, S. J. G. (2018) 'Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study', *Mov Disord*, 33(1), pp. 128-135.
- Ellermeyer, T., Otte, K., Heinrich, F., Mansow-Model, S., Kayser, B., Lipp, A., Seidel, A., Krause, P., Lauritsch, K., Gusho, E., Paul, F., Kühn, A. A., Brandt, A. U. and Schmitz-Hübsch, T. (2016) 'Ranking of Dystonia Severity by Pairwise Video Comparison', *Mov Disord Clin Pract*, 3(6), pp. 587-595.
- Erro, R., Rubio-Agusti, I., Saifee, T. A., Cordivari, C., Ganos, C., Batla, A. and Bhatia, K. P. (2014) 'Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(9), pp. 965-8.
- Espay, A. J., Bonato, P., Nahab, F. B., Maetzler, W., Dean, J. M., Klucken, J., Eskofier, B. M., Merola, A., Horak, F., Lang, A. E., Reilmann, R., Giuffrida, J., Nieuwboer, A., Horne, M., Little, M. A., Litvan, I., Simuni, T., Dorsey, E. R., Burack, M. A., Kubota, K., Kamondi, A., Godinho, C., Daneault, J. F., Mitsi, G., Krinke, L., Hausdorff, J. M., Bloem, B. R., Papapetropoulos, S. and Technology, M.D.S.T.F.o. (2016) 'Technology in Parkinson's disease: Challenges and opportunities', *Mov Disord*, 31(9), pp. 1272-82.
- Espay, A. J., Hausdorff, J. M., Sánchez-Ferro, Á., Klucken, J., Merola, A., Bonato, P., Paul, S. S., Horak, F. B., Vizcarra, J. A., Mestre, T. A., Reilmann, R., Nieuwboer, A., Dorsey, E. R., Rochester, L., Bloem, B. R., Maetzler, W. and Technology, M.D.S.T.F.o. (2019) 'A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies', *Mov Disord*, 34(5), pp. 657-663.
- Galna, B., Jackson, D., Schofield, G., McNaney, R., Webster, M., Barry, G., Mhiripiri, D., Balaam, M., Olivier, P. and Rochester, L. (2014) 'Retraining function in people with Parkinson's disease using the Microsoft kinect: game design and pilot testing', *J Neuroeng Rehabil*, 11, pp. 60.
- Garcia, R. K., Nelson, A. J., Ling, W. and Van Olden, C. (2001) 'Comparing stepping-in-place and gait ability in adults with and without hemiplegia', *Arch Phys Med Rehabil*, 82(1), pp. 36-42.
- Giladi, N. and Hausdorff, J. M. (2006) 'The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease', *J Neurol Sci*, 248(1-2), pp. 173-6.
- Giladi, N. and Nieuwboer, A. (2008) 'Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage', *Mov Disord*, 23 Suppl 2, pp. S423-5.
- Giladi, N., Tal, J., Azulay, T., Rascol, O., Brooks, D. J., Melamed, E., Oertel, W., Poewe, W. H., Stocchi, F. and Tolosa, E. (2009) 'Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease', *Mov Disord*, 24(5), pp. 655-61.
- Giladi, N., Treves, T. A., Simon, E. S., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., Paleacu, D. and Korczyn, A. D. (2001) 'Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease', *J Neural Transm (Vienna)*, 108(1), pp. 53-61.
- Godinho, C., Domingos, J., Cunha, G., Santos, A. T., Fernandes, R. M., Abreu, D., Gonçalves, N., Matthews, H., Isaacs, T., Duffen, J., Al-Jawad, A., Larsen, F., Serrano, A., Weber, P., Thoms, A., Sollinger, S., Graessner, H., Maetzler, W. and Ferreira, J. J. (2016) 'A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease', *J Neuroeng Rehabil*, 13, pp. 24.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J., LaPelle, N. and Force, M.D.S.U.R.T. (2008) 'Movement Disorder Society-sponsored revision of the

- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results', *Mov Disord*, 23(15), pp. 2129-70.
- Grobelny, A., Behrens, J. R., Mertens, S., Otte, K., Mansow-Model, S., Krüger, T., Gusho, E., Bellmann-Strobl, J., Paul, F., Brandt, A. U. and Schmitz-Hübsch, T. (2017) 'Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing', *PLoS One*, 12(12), pp. e0189281.
- Groiss, S. J., Wojtecki, L., Südmeyer, M. and Schnitzler, A. (2009) 'Deep brain stimulation in Parkinson's disease', *Ther Adv Neurol Disord*, 2(6), pp. 20-8.
- Hefter, H., Benecke, R., Erbguth, F., Jost, W., Reichel, G. and Wissel, J. (2013) 'An open-label cohort study of the improvement of quality of life and pain in de novo cervical dystonia patients after injections with 500 U botulinum toxin A (Dysport)', *BMJ Open*, 3(4).
- Heijmans, M., Habets, J., Kuijf, M., Kubben, P. and Herff, C. (2019) 'Evaluation of Parkinson's Disease at Home: Predicting Tremor from Wearable Sensors', *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, pp. 584-587.
- Heldman, D. A., Espay, A. J., LeWitt, P. A. and Giuffrida, J. P. (2014) 'Clinician versus machine: reliability and responsiveness of motor endpoints in Parkinson's disease', *Parkinsonism Relat Disord*, 20(6), pp. 590-5.
- Hughes, A. J., Lees, A. J. and Marsden, C. D. (1991) 'Paroxysmal dystonic head tremor', *Mov Disord*, 6(1), pp. 85-6.
- Ilg, W., Schatton, C., Schicks, J., Giese, M. A., Schöls, L. and Synofzik, M. (2012) 'Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia', *Neurology*, 79(20), pp. 2056-60.
- Jankovic, J. (2008) 'Parkinson's disease: clinical features and diagnosis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(4), pp. 368-76.
- Jenner, P. (2008) 'Preventing and controlling dyskinesia in Parkinson's disease--a view of current knowledge and future opportunities', *Mov Disord*, 23 Suppl 3, pp. S585-98.
- Jost, W. H., Hefter, H., Stenner, A. and Reichel, G. (2013) 'Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy', *J Neural Transm*, 120(3), pp. 487-96.
- Kamide, N., Takahashi, K. and Shiba, Y. (2011) 'Reference values for the Timed Up and Go test in healthy Japanese elderly people: determination using the methodology of meta-analysis', *Geriatr Gerontol Int*, 11(4), pp. 445-51.
- Kendall, M. and Gibbons, J. D. (1990) *Rank Correlation Methods*. London: Edward Arnold.
- Kroneberg, D., Elshehabi, M., Meyer, A. C., Otte, K., Doss, S., Paul, F., Nussbaum, S., Berg, D., Kühn, A. A., Maetzler, W. and Schmitz-Hübsch, T. (2018) 'Less Is More - Estimation of the Number of Strides Required to Assess Gait Variability in Spatially Confined Settings', *Front Aging Neurosci*, 10, pp. 435.
- Kubota, K. J., Chen, J. A. and Little, M. A. (2016) 'Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: Concepts, promises, pitfalls, and futures', *Mov Disord*, 31(9), pp. 1314-26.
- Levin, J., Singh, A., Feddersen, B., Mehrkens, J. H. and Bötzel, K. (2014) 'Onset latency of segmental dystonia after deep brain stimulation cessation: a randomized, double-blind crossover trial', *Mov Disord*, 29(7), pp. 944-9.
- Lord, S., Baker, K., Nieuwboer, A., Burn, D. and Rochester, L. (2011) 'Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction?', *J Neurol*, 258(4), pp. 566-72.
- Lungu, C., Ozelius, L., Standaert, D., Hallett, M., Sieber, B. A., Swanson-Fisher, C., Berman, B. D., Calakos, N., Moore, J. C., Perlmutter, J. S., Pirio Richardson, S. E., Saunders-Pullman, R., Scheinfeldt, L., Sharma, N., Sillitoe, R., Simonyan, K., Starr, P. A.,

- Taylor, A., Vitek, J. and Dystonia, p. a. o. o. t. N. W. o. R. P. i. (2020) 'Defining research priorities in dystonia', *Neurology*, 94(12), pp. 526-537.
- Maetzler, W., Domingos, J., Srulijes, K., Ferreira, J. J. and Bloem, B. R. (2013) 'Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease', *Mov Disord*, 28(12), pp. 1628-37.
- Maetzler, W., Klucken, J. and Horne, M. (2016) 'A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease', *Mov Disord*, 31(9), pp. 1263-71.
- Mancini, M., Bloem, B. R., Horak, F. B., Lewis, S. J. G., Nieuwboer, A. and Nonnekes, J. (2019) 'Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives', *Mov Disord*, 34(6), pp. 783-790.
- Masuhr, K. (2007) 'Stammganglienerkrankungen', in Masuhr, K. and Neumann, M. (eds.) *Duale Reihe - Neurologie*. Stuttgart: Thieme, pp. 212 - 218.
- Masur, H. (2000) *Skalen und Scores in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Mitchell, K. T. and Ostrem, J. L. (2020) 'Surgical Treatment of Parkinson Disease', *Neurol Clin*, 38(2), pp. 293-307.
- Murray, M. P., Drought, A. B. and Kory, R. C. (1964) 'Walking patterns of normal men', *J Bone Joint Surg Am*, 46, pp. 335-60.
- Müller, J., Wissel, J., Kemmler, G., Voller, B., Bodner, T., Schneider, A., Wenning, G. K. and Poewe, W. (2004) 'Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(5), pp. 749-53.
- Nakamura, T., Sekimoto, S., Oyama, G., Shimo, Y., Hattori, N. and Kajimoto, H. (2019) 'Pilot feasibility study of a semi-automated three-dimensional scoring system for cervical dystonia', *PLoS One*, 14(8), pp. e0219758.
- Nantel, J., de Solages, C. and Bronte-Stewart, H. (2011) 'Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson's disease', *Gait Posture*, 34(3), pp. 329-33.
- Negahban, S., Oh, S. and Shah, D. (2014) 'Rank Centrality: Ranking of Pair-wise Comparisons', <http://arxiv.org/abs/1209.1688v2>.
- Nutt, J. G., Bloem, B. R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F. B. and Nieuwboer, A. (2011) 'Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon', *Lancet Neurol*, 10(8), pp. 734-44.
- Oberg, T., Karsznia, A. and Oberg, K. (1993) 'Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age', *J Rehabil Res Dev*, 30(2), pp. 210-23.
- Otte, K., Ellermeyer, T., Suzuki, M., Röhling, H. M., Kuroiwa, R., Cooper, G., Mansow-Model, S., Mori, M., Zimmermann, H., Brandt, A. U., Paul, F., Hirano, S., Kuwabara, S. and Schmitz-Hübsch, T. (2021) 'Cultural bias in motor function patterns: Potential relevance for predictive, preventive, and personalized medicine.', *EPMA Journal*, (12), pp. 91–101
- Otte, K., Ellermeyer, T., Vater, T. S., Voigt, M., Kroneberg, D., Rasche, L., Krüger, T., Röhling, H. M., Kayser, B., Mansow-Model, S., Klostermann, F., Brandt, A. U., Paul, F., Lipp, A. and Schmitz-Hübsch, T. (2020) 'Instrumental Assessment of Stepping in Place Captures Clinically Relevant Motor Symptoms of Parkinson's Disease', *Sensors (Basel)*, 20(19).
- Otte, K., Kayser, B., Mansow-Model, S., Verrel, J., Paul, F., Brandt, A. U. and Schmitz-Hübsch, T. (2016) 'Accuracy and Reliability of the Kinect Version 2 for Clinical Measurement of Motor Function', *PLoS One*, 11(11), pp. e0166532.

- Plotnik, M. and Hausdorff, J. M. (2008) 'The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 23 Suppl 2, pp. S444-50.
- Rodrigues, F. B., Duarte, G. S., Marques, R. E., Castelão, M., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore, A. P. and Costa, J. (2020) 'Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia', *Cochrane Database Syst Rev*, 11, pp. CD003633.
- Rodrigues, F. B., Duarte, G. S., Prescott, D., Ferreira, J. and Costa, J. (2019) 'Deep brain stimulation for dystonia', *Cochrane Database Syst Rev*, 1, pp. CD012405.
- Sant'Anna, A., Salarian, A. and Wickström, N. (2011) 'A new measure of movement symmetry in early Parkinson's disease patients using symbolic processing of inertial sensor data', *IEEE Trans Biomed Eng*, 58(7), pp. 2127-35.
- Schaafsma, J. D., Balash, Y., Gurevich, T., Bartels, A. L., Hausdorff, J. M. and Giladi, N. (2003) 'Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease', *Eur J Neurol*, 10(4), pp. 391-8.
- Sethi, K. D., Rodriguez, R. and Olayinka, B. (2012) 'Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia', *J Med Econ*, 15(3), pp. 419-23.
- Shann, R. T., Lye, R. H. and Rogers, G. W. (1987) 'Severity in movement disorders: a quantitative approach', *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 39, pp. 77-9.
- Stacy, M. (2000) 'Idiopathic cervical dystonia: an overview', *Neurology*, 55(12 Suppl 5), pp. S2-8.
- Stowe, R., Ives, N., Clarke, C. E., Deane, K., Wheatley, K., Gray, R., Handley, K., Furnston, A. and Hilten, v. (2010) 'Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications', *Cochrane Database Syst Rev*, (7), pp. CD007166.
- Vercruyssen, S., Spildooren, J., Heremans, E., Vandenbossche, J., Levin, O., Wenderoth, N., Swinnen, S. P., Janssens, L., Vandenberghe, W. and Nieuwboer, A. (2012) 'Freezing in Parkinson's disease: a spatiotemporal motor disorder beyond gait', *Mov Disord*, 27(2), pp. 254-63.
- Vervoort, G., Bengevoord, A., Strouwen, C., Bekkers, E. M., Heremans, E., Vandenberghe, W. and Nieuwboer, A. (2016) 'Progression of postural control and gait deficits in Parkinson's disease and freezing of gait: A longitudinal study', *Parkinsonism Relat Disord*, 28, pp. 73-9.
- Volkman, J., Wolters, A., Kupsch, A., Müller, J., Kühn, A. A., Schneider, G. H., Poewe, W., Hering, S., Eisner, W., Müller, J. U., Deuschl, G., Pinsker, M. O., Skogseid, I. M., Roeste, G. K., Krause, M., Tronnier, V., Schnitzler, A., Voges, J., Nikkhah, G., Vesper, J., Classen, J., Naumann, M., Benecke, R. and dystonia, D. s. g. f. (2012) 'Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial', *Lancet Neurol*, 11(12), pp. 1029-38.
- Zurowski, M., McDonald, W. M., Fox, S. and Marsh, L. (2013) 'Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts', *Mov Disord*, 28(7), pp. 914-20.

## 2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tobias Ellermeyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Evaluation von videobasierter Bewegungsanalyse bei Patienten mit Bewegungsstörungen / Evaluation of video based motion analysis of patients with movement disorders*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

### 3. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Die vorliegenden Arbeiten wurde in gemeinschaftlicher Zusammenarbeit von den unten genannten Autoren in der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, sowie in der Arbeitsgruppe Neuroimmunologie am Experimental and Clinical Research Center (ECRC) und in der Studienambulanz am Standort NeuroCure Clinical Research Centers (NCRC) der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Frau PD Dr. Tanja Schmitz-Hübsch erstellt. Die dritte Arbeit entstand zudem in Kooperation mit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums der Chiba Universität Japan.

Tobias Ellermeyer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

#### **Publikation 1:**

Tobias Ellermeyer, Karen Otte, Felix Heinrich, Sebastian Mansow-Model, Bastian Kayser, Axel Lipp, Adrian Seidel, Patricia Krause, Katharina Lauritsch, Elona Gusho, Friedemann Paul, Andrea A. Kühn, Alexander U. Brandt, Tanja Schmitz-Hübsch. Ranking of Dystonia Severity by Pairwise Video Comparison. *Movement Disorders Clinical Practice* 2016

Beitrag im Einzelnen:

#### ***Konzeption und Organisation***

Zur Planung des Studiendesigns brachte ich mich mit einer ausführlichen Literaturrecherche sowie des Entwurfes des CRF-Bogens zur Dokumentation der Ergebnisse ein. Ebenso wurde das Messprotokoll durch mich mitverfasst und die verwendeten Fragebögen zusammengestellt. Die Planung der statistischen Auswertung fand in enger Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Schmitz-Hübsch statt.

#### ***Probandenrekrutierung***

Die Rekrutierung im Sinne eines Pre-Screenings wurde von mir während mehrerer Besuche in der Dystonie-Sprechstunde der Charité Campus Virchow Klinikum sowie während einer Famulatur auf der dortigen neurologischen Station durchgeführt. Die Rekrutierung der gesunden Probanden erfolgte über persönliche Kontakte.

#### ***Ausführung***

Ich führte eigenverantwortlich die Termin-/Raumplanung und Probandenbetreuung durch. Vor Durchführung der klinischen und videobasierten Messungen wurde ich durch Frau PD Dr. Schmitz-Hübsch und Herrn Mansow-Model persönlich in die fachgerechte Bedienung der Messinstrumente bzw. die Erhebung der klinischen Skalen eingewiesen. Die Benutzeroberfläche der videobasierten Messung wurde auf Grundlage meines Feedbacks mehrfach optimiert. Nach Studieneinschluss wurde bei allen Patienten zunächst eine neurologische Untersuchung zur Erhebung der jeweiligen klinischen Skala durch mich durchgeführt sowie das Ausfüllen eines fragebogengestützten Messinstruments durch mich supervidiert. Im Anschluss führte ich die videobasierten Messungen überwiegend selbst durch und überprüfte die Patientenfragebögen am Ende der Messung auf Vollständigkeit und Eindeutigkeit. Bei einem Teil der Messungen wurden diese Untersuchungsbestandteile von Herrn Felix Heinrich durchgeführt. Die durch Bastian Kayser erstellte Benutzeroberfläche zum paarweisen Videovergleich wurde von mir getestet, die Videovergleiche selbst wurden jedoch von für den klinischen Befund verblindeten Untersuchern durchgeführt.

#### ***Katalogisieren der Daten und statistische Auswertung***

Die demografischen und klinischen Daten wurden von mir aus dem Papier-CRF in eine elektronische Datei (Excel-Tabelle) übertragen und in diesem Zuge mehrfach auf Richtigkeit überprüft.

Die statistische Auswertung wurde durch mich mit Unterstützung meiner Betreuerin Frau PD Dr.



Tanja Schmitz-Hübsch und in Abstimmung mit Dr. Alexander Brandt und PD Dr. Axel Lipp durchgeführt. Aus dieser statistischen Analyse sind alle Tabellen der vorliegenden Publikation entstanden. Dafür wurden die Daten mit dem Programm IBM SPSS Statistics analysiert. Die Auswahl und Anwendung der statistischen Tests wurden von meiner Erstbetreuerin Frau PD Dr. Tanja Schmitz-Hübsch verifiziert.

#### ***Verfassung und Bearbeitung des Manuskripts***

Die Konzeption der Publikation, die inhaltliche Struktur und die Erstfassung des Manuskriptes wurden durch mich angefertigt. Die weitere Bearbeitung des Manuskriptes erfolgte unter enger Supervision von Frau PD Dr. Tanja Schmitz-Hübsch. Eine kritische Evaluation und Diskussion erfolgten durch die oben genannten Koautoren. Die Erstellung aller Abbildungen und Tabellen für die Publikation, welche durch das Journal endbearbeitet wurden, fertigte ich in selbstständiger Arbeit an. Sie wurden in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Tanja Schmitz-Hübsch finalisiert. Die Bearbeitung der Kommentare aus dem Peer-Review erfolgte durch mich in Abstimmung mit allen Koautoren.

#### **Publikation 2:**

Karen Otte, Tobias Ellermeyer, Tim-Sebastian Vater, Marlen Voigt, Daniel Kroneberg, Ludwig Rasche, Theresa Krüger, Hanna Maria Röhling, Bastian Kayser, Sebastian Mansow-Model, Fabian Klostermann, Alexander Ulrich Brandt, Friedemann Paul, Axel Lipp, Tanja Schmitz-Hübsch. Instrumental Assessment of Stepping in Place Captures Clinically Relevant Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Sensors* (Basel) 2020

Beitrag im Einzelnen:

#### ***Konzeption und Organisation***

Zur Konzeption des Studiendesigns brachte ich mich durch eine ausführliche Literaturrecherche ein, welche insbesondere die bereits zum Thema videobasierte Ganganalyse und Detektion von Freezing existierenden Studien einschloss, um unsere Arbeit in einem breiteren wissenschaftlichen Kontext diskutieren und einordnen zu können. Zudem erfolgte eine kritische Evaluation des durch die Erstautorin Frau Karen Otto und meine Betreuerin Frau PD Dr. Schmitz-Hübsch entworfenen Studiendesigns.

#### ***Ausführung***

An der Ausführung der Arbeit war ich insbesondere im Hinblick auf die Kuratierung und das Monitoring der Daten sowie deren Interpretation im klinischen Kontext beteiligt. Dies betrifft vor allem die Daten, welche in Tabelle 4 und 5 dargestellt werden.

#### ***Verfassung des Manuskripts***

In Bezug auf die Erstfassung des Manuskripts wurden wesentliche Teile der Einleitung und Diskussion insbesondere in Hinblick auf die klinische Anwendung und Interpretation der Daten, u.a. die Abschnitte zur Pathophysiologie und Bedeutung von Freezing durch mich verfasst. Die komplette Erstfassung wurde durch mich sowie durch die anderen Koautoren kritisch evaluiert und diskutiert.

#### **Publikation 3:**

Karen Otte, Tobias Ellermeyer, Masahide Suzuki, Hanna M. Röhling, Ryota Kuroiwa, Graham Cooper, Sebastian Mansow-Model, Masahiro Mori, Hanna Zimmermann, Alexander U. Brandt, Friedemann Paul, Shigeki Hirano, Satoshi Kuwabara, Tanja Schmitz-Hübsch. Cultural bias in motor function patterns: Potential relevance for predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA Journal* 2021

Beitrag im Einzelnen:

***Konzeption und Organisation***

Zur Konzeption des Studiendesigns brachte ich mich durch eine ausführliche Literaturrecherche ein. Diese umfasste insbesondere das Sammeln bestehender Literatur zu populationsbasierten Normdaten für Bewegungsanalyse und kulturellen Unterschieden bei Bewegungsparametern. Zudem erfolgte eine kritische Evaluation der Methodik, welche durch die Erstautorin Frau Karen Otto und meine Betreuerin Frau PD Dr. Schmitz-Hübsch hauptverantwortlich entworfen wurde.

***Ausführung***

An der Ausführung der Arbeit war ich insbesondere im Hinblick auf die Kuratierung und das Monitoring der Daten sowie deren Interpretation im klinischen Kontext beteiligt. Dies betrifft vorrangig die in Tabelle 3 und 4 dargestellten Daten.

***Verfassung des Manuskripts***

In Bezug auf die Erstfassung des Manuskripts wurden Teile der Einleitung, insbesondere in Hinblick auf die Interpretation der Daten und die Einordnung in den aktuellen Forschungsstand, durch mich verfasst; vor allem der Abschnitt „The question on generalizability of motor patterns“ sowie die Diskussion und hier im Besonderen „Implications of our findings for PPPM“. Die komplette Erstfassung wurde durch mich sowie durch die anderen Koautoren kritisch evaluiert und diskutiert.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 4. Publikation 1

**Tobias Ellermeyer**, Karen Otte, Felix Heinrich, Sebastian Mansow-Model, Bastian Kayser, Axel Lipp, Adrian Seidel, Patricia Krause, Katharina Lauritsch, Elona Gusho, Friedemann Paul, Andrea A. Kühn, Alexander U. Brandt, Tanja Schmitz-Hübsch. Ranking of Dystonia Severity by Pairwise Video Comparison. *Mov Disord Clin Pract* 2016; 1 (2):587-595.

<https://doi.org/10.1002/mdc3.12340>



















## 5. Publikation 2



Article

# Instrumental Assessment of Stepping in Place Captures Clinically Relevant Motor Symptoms of Parkinson's Disease

Karen Otte <sup>1,2,\*</sup> , Tobias Ellermeyer <sup>3,4</sup>, Tim-Sebastian Vater <sup>3</sup>, Marlen Voigt <sup>3</sup>, Daniel Kroneberg <sup>3</sup> , Ludwig Rasche <sup>5,6</sup>, Theresa Krüger <sup>1</sup>, Hanna Maria Röhling <sup>1,2</sup>, Bastian Kayser <sup>2</sup>, Sebastian Mansow-Model <sup>2</sup>, Fabian Klostermann <sup>3</sup>, Alexander Ulrich Brandt <sup>1,7</sup>, Friedemann Paul <sup>1,5,8</sup>, Axel Lipp <sup>3,6</sup> and Tanja Schmitz-Hübsch <sup>1,5,\*</sup>

<sup>1</sup> NeuroCure Clinical Research Center, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; tesakrueger@win.tu-berlin.de (T.K.); hanna.roehling@motognosis.com (H.M.R.); alexander.brandt@charite.de (A.U.B.); friedemann.paul@charite.de (F.P.)

<sup>2</sup> Motognosis GmbH, 10119 Berlin, Germany; bastian.kayser@motognosis.com (B.K.); smm@motognosis.com (S.M.-M.)

<sup>3</sup> Movement Disorders and Neuromodulation Unit, Department of Neurology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, 10117 Berlin, Germany; tobiasellermeyer@web.de (T.E.); tim-sebastian.vater@charite.de (T.-S.V.); marlen.voigt@charite.de (M.V.); daniel.kroneberg@charite.de (D.K.); fabian.klostermann@charite.de (F.K.); lipp@park-klinik.com (A.L.)

<sup>4</sup> Department of Neurology, Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, 12157 Berlin, Germany

<sup>5</sup> Experimental and Clinical Research Center, Charité–Universitätsmedizin Berlin Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, 13125 Berlin, Germany; ludwig.rasche@gmx.de

<sup>6</sup> Department of Neurology, Park-Klinik Weißensee, 13086 Berlin, Germany

<sup>7</sup> Department of Neurology, University of California, Irvine, CA 92868, USA

<sup>8</sup> Einstein Center for Neuroscience, 10117 Berlin, Germany

\* Correspondence: karen.otte@charite.de (K.O.); Tanja.schmitz-huebsch@charite.de (T.S.-H.)

Received: 29 July 2020; Accepted: 21 September 2020; Published: 23 September 2020



**Abstract:** Fluctuations of motor symptoms make clinical assessment in Parkinson's disease a complex task. New technologies aim to quantify motor symptoms, and their remote application holds potential for a closer monitoring of treatment effects. The focus of this study was to explore the potential of a stepping in place task using RGB-Depth (RGBD) camera technology to assess motor symptoms of people with Parkinson's disease. In total, 25 persons performed a 40 s stepping in place task in front of a single RGBD camera (Kinect for Xbox One) in up to two different therapeutic states. Eight kinematic parameters were derived from knee movements to describe features of hypokinesia, asymmetry, and arrhythmicity of stepping. To explore their potential clinical utility, these parameters were analyzed for their Spearman's Rho rank correlation to clinical ratings, and for intraindividual changes between treatment conditions using standard response mean and paired *t*-test. Test performance not only differed between ON and OFF treatment conditions, but showed moderate correlations to clinical ratings, specifically ratings of postural instability (pull test). Furthermore, the test elicited freezing in some subjects. Results suggest that this single standardized motor task is a promising candidate to assess an array of relevant motor symptoms of Parkinson's disease. The simple technical test setup would allow future use by patients themselves.

**Keywords:** RGBD camera; movement analysis; Parkinson's disease; postural instability

## 1. Introduction

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease with peak of onset in the sixth decade of life. The brain structures and functions affected result in a movement disorder defined by specific motor dysfunctions [1]. Patients with Parkinson's disease (PWP) may suffer from different combinations of slowing and shortness of movement (bradykinesia), increased muscle tone (rigidity), tremor, and typical postural instability [1]. This results in a hypokinetic gait disturbance, which may also include freezing of gait (FOG), characterized by episodic hesitations of stepping, or inefficient stepping with high frequency (festination), resulting in episodic arrest of locomotor behavior [2–4]. FOG may be triggered by various factors, has been related to increased risk of falling, and is a hallmark of transition into advanced disease stages [2,5].

Today, several treatment options are available to relieve the symptoms of this disorder, and their appropriate dosing depends on close observation of motor signs [6]. Thus, the recognition of these motor signs is not only critical for the diagnosis of Parkinson's disease (PD), but also forms the basis of treatment decisions in PWP [7]. Several instruments are clinically used for this purpose: a standardized clinical rating scale, such as the 'Movement Disorder Society—Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) [7] and the Hoehn and Yahr scale [8], or patient self-reported outcomes [9]. A general limitation when assessing PD motor symptoms in a clinical setting is their fluctuating nature. As a well-known and bothersome complication of long-term medication in PWP, the presence and severity of symptoms may considerably change in the short-term, e.g., in relation to medication intake, which may span from rather unimpaired, in medication ON state, to immobile, when drug effects wear off (medication OFF). Furthermore, additional motor features, such as dyskinesia, may indicate adverse effects of PD treatment [10]. Single point clinical assessments are not able to capture such fluctuations, and clinical rating scales may have limited sensitivity to quantify small-range changes in motor symptoms.

A manifold of technologies is available for a potentially more sensitive and rater-independent quantification of motor functions [11], which previous reviews explored for their application in PD [12–15]. For the assessment of motor fluctuations in PWP, two approaches have been proposed: (1) non-standardized assessment, i.e., continuous tracking during everyday activities, which requires wearable sensors [16,17]; and (2) multi-point assessment of relevant motor symptoms in standard motor tasks, which requires technologies that are easily applicable by patients themselves. In this study, we follow the second approach, using 3D full body motion capture by RGB-Depth (RGBD) consumer cameras. The technology has already been applied for movement analysis in the clinical context, e.g., to analyze postural control and gait in different neurological disorders (e.g., PD [18], multiple sclerosis [19], and ataxia [20]), and showed good agreement with marker-based motion analysis standards [21]. The analyses presented here are based on observations from lab-based assessments, but the simple application of this technology would allow future application as patient-based assessment.

The stepping in place task (SIP), where patients are asked to repetitively walk on a spot while suppressing forward locomotion, was used here, based on prior evidence and low requirement of recording space. The task is long known as a clinical test for vestibular dysfunction when performed with eyes closed [22], but may also test components of gait and postural control when performed with eyes open [23]. SIP was used by Nantel et al. [24] to analyze temporal parameters, such as cadence, time symmetry, and arrhythmicity, in PWP with and without FOG, contrasting their performance to a group of healthy subjects. They were the first to report that SIP triggered a freezing of stepping movements in patients with FOG, which was later confirmed by Dijsseldonk et al. [25]. Based on these findings, an array of relevant PD-specific motor symptoms may potentially be assessed in stepping in place behavior.

Our study is the first to utilize RGBD technology to derive kinematic parameters from SIP, and our spatial analysis of stepping behavior extends previous descriptions of SIP performance in PWP. The objective was to quantitatively describe PWP's performance of an SIP motor assessment using

data from a single RGBD camera. For this purpose, algorithms for kinematic parameter extraction were developed and outcomes were analyzed regarding their potential for clinical use. According to previous experience and published evidence, we expected the test to be feasible for most patients with PD, but might be experienced as challenging for those in higher disease stages. We further expected a relation between test performance and disease severity, which would be expressed in correlations of kinematic parameters to clinical ratings of disease severity, as well as parameter differences between recordings taken in OFF and ON conditions.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Subjects and Clinical Testing

In total, data from 25 PWPDP were used in this work (see Table 1), originating from two studies performed at an academic medical center (Charité—Universitätsmedizin Berlin, Germany, IRB approval EA1/012/17 and EA1/216/15). The studies explored motor outcomes from an RGBD sensor as a secondary aim while measuring patients in different therapeutic states defined as ON (depending on study defined as either optimized deep brain stimulation (DBS) or optimized symptomatic medication) or OFF (defined as either standardized withdrawal of DBS or medication). Inclusion criteria for the two studies were the clinical diagnosis of PD, according to UK Brain Bank Criteria [26]. Patients with limitations in motor performance unrelated to PD, including major psychiatric or cognitive disturbance, were excluded. For the purpose of this analysis, we additionally excluded recordings with dyskinesia reported at the time of assessment. All participants gave written informed consent for the assessment, analysis, and scientific publication of findings. Study data can be made available only on reasonable request.

**Table 1.** Description of subgroups, where metrical measures are given as mean and standard deviation and ordinal data as number of reached scores for each value.

	ALL	ON	OFF	ON-OFF
N subjects	25	20	13	10
male	18	15	8	6
female	7	5	5	4
Age (years)	65.3 ( $\pm$ 9.4)	65.5 ( $\pm$ 11.05)	66.2 ( $\pm$ 8.0)	65.3 ( $\pm$ 8.7)
Weight (kg)	75.0 ( $\pm$ 13.5)	74.1 ( $\pm$ 13.5)	76.3 ( $\pm$ 12.5)	76.2 ( $\pm$ 13.8)
Height (cm)	168.4 ( $\pm$ 6.8)	167.7 ( $\pm$ 6.1)	170.4 ( $\pm$ 7.8)	168.4 ( $\pm$ 5.3)
Disease Duration (years)	12.8 ( $\pm$ 8.1)	12.1 ( $\pm$ 8.0)	11.6 ( $\pm$ 6.6)	10.1 ( $\pm$ 7.2)
MDS-UPDRS-III	28.3 ( $\pm$ 14.7)	25.3 ( $\pm$ 13.7)	34.9 ( $\pm$ 15.1)	ON: 28.8 ( $\pm$ 13.4) OFF: 37.2 ( $\pm$ 14.5)
N-item 11 (FOG)	23/4/6/0/0	14/3/3/0/0	9/1/3/0/0	ON: 8/2/0/0/0 OFF: 7/3/0/0/0
N-item 12 (Pull test)	12/10/6/1/1	8/4/5/2/0	4/6/1/1/1	ON: 4/3/2/1/0 OFF: 1/6/1/1/1

The dataset comprised 20 assessments in ON and 13 assessments in OFF (including 10 intraindividual data pairs of ON and OFF assessments). The sample size requirements were based on recommendations from [14] for technical feasibility studies, which suggests first trials in up to 10 participants. Each assessment consisted of the performance of the full MDS-UPDRS III, as well as one recording of the stepping in place task. From the MDS-UPDRS III, the total score (range 0–142) and ratings for freezing of gait (item 11, range 0–4) and pull test (item 12, range 0–4) were available for analysis.

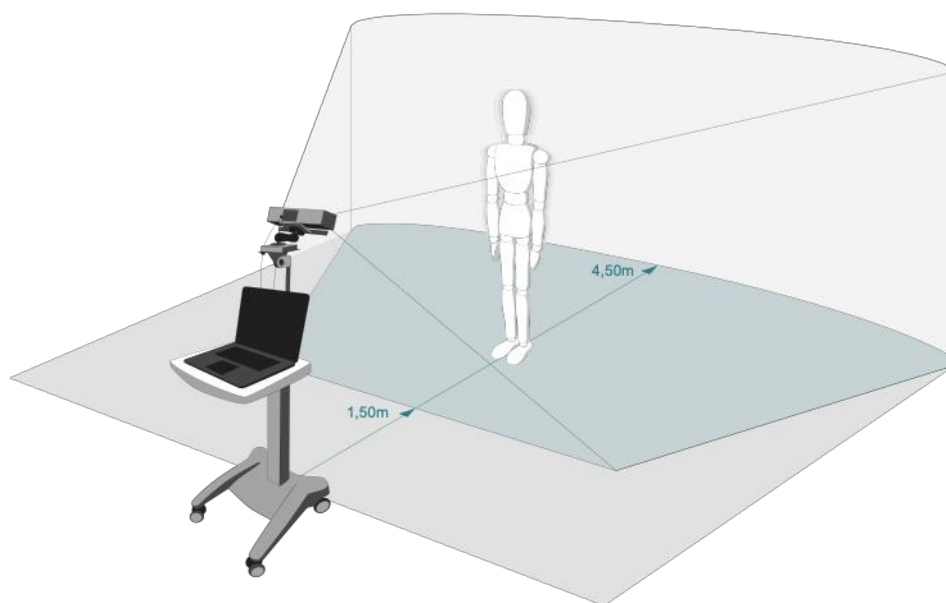
### 2.2. Stepping in Place

The study protocol of both studies included a standardized instruction of SIP to induce performance in self-selected, comfortable pace. To avoid exhaustion after performance, the SIP was limited to 40 s recording length, starting from onset of performance to automated stop of recording. Participants were explicitly told to avoid forward movement, but received no further instructions on leg or arm

movements, nor prior demonstration of the task. A short testing performance of the task was explicitly allowed. If participants moved further than 1 m forward, the task was repeated, while reminding them to remain on spot and avoid moving forward. The tests were performed in common street clothing and usual footwear, excluding heeled shoes. Very loose clothing was asked to be taken off.

### 2.3. Technical Setup

Instrumental recording of SIP used a marker-free motion capture technology based on a consumer RGBD camera (Microsoft Kinect for Xbox One). The Kinect camera was accessed by the official Microsoft Kinect SDK (Version 14.09) at a framerate of 30 Hz, using software developed for that purpose (Motognosis Labs V1.2, Motognosis GmbH, Berlin, Germany). The camera was placed on a movable trolley at 1.4 m height with a vertical angle of  $-9^\circ$  (see Figure 1). Since the area of highest depth resolution is between 1.5 and 3.5 m, participants were placed facing the camera at a 2.5 m distance.

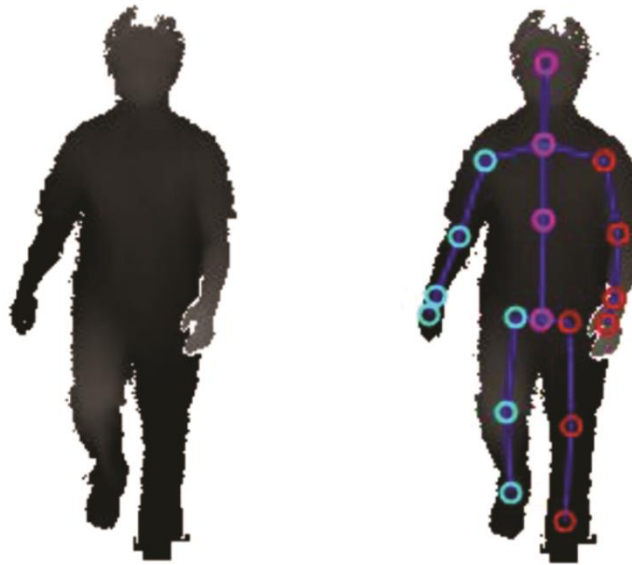


**Figure 1.** Technical setup of the motion capture system. Kinect camera was attached at 1.4 m height on a movable trolley with a pitch angle of roughly  $-9^\circ$  while participants stood at a 2.5 m distance.

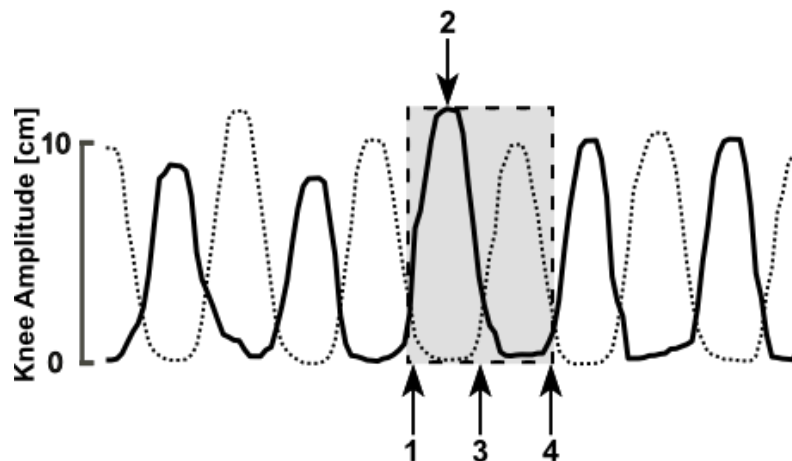
The Microsoft Kinect SDK provided depth point clouds of the person in the measurement area, and identified 25 artificial anatomical landmarks (see Figure 2) representing the location of body parts and major joints (e.g., knees, ankles, hands, head), which were recorded and exported as .csv files.

### 2.4. Data Processing and Calculation of Kinematic Parameters

Since the anatomical landmarks of the feet and ankles tend to show noisy behavior during SIP according to prior technical validation [21], 3D knee movements were used to detect stepping behavior and to derive a parameter set for use in PWP. Stepping movements were split in stance and step phases, similar to the stance and swing phase of each leg in a gait cycle during normal walking (see Figure 3).



**Figure 2.** Recorded depth data of a masked participant (left) with 25 artificial anatomical landmarks (right) provided by the Kinect SDK.



**Figure 3.** Representation of anterior–posterior movements of the right (thick black line) and left (thin dotted line) knee. The dashed box shows a complete stepping cycle including one step of each side. The following two phases are differentiated: Step phase of the right leg (from point 1 to 3) and stance phase (from point 3 to 4). Point 2 indicates the moment of anterior knee excursion (maximum hip flexion) and is used for the calculation of the knee amplitudes.

Data pre-processing comprised the following steps:

1. To compensate for the subject's position changes in the measurement area, we used the 3D positions of each knee as time series in relative position to the relating hip position. This eliminates possible errors due to the tendency to move towards the sensor.
2. A median filter (window size 5 frames) was applied to smoothen the anterior–posterior knee movement signal and reduce noise.
3. All minima of the filtered signal were detected and interpolated linearly, creating a minima-signal to provide a base level of minor landmark shifts over time caused by changes in the detected 3D user mask.
4. The minima-signal was subtracted from the anterior–posterior knee movement signal to eliminate smaller measurement errors when the knees were straight.



5. A threshold of 2.5 cm for anterior–posterior knee amplitude was defined as suitable to differentiate between step (>2.5 cm) and stance (<2.5 cm) phase. The threshold was identified by visual inspection of recordings.

From the detected step and stance phases, we derived eight kinematic parameters to describe major motor features of PD (Table 2). All parameters, besides cadence and asymmetry, were calculated separately for each body side, and then combined as their mean for further analysis.

**Table 2.** Description of eight kinematic parameters from VPC recordings of stepping in place (SIP) task performance.

Parameter Name	Unit	Description
Cadence	Steps/min	Steps per minute
Knee Amplitude	cm	Anterior–posterior range of motion of knees
Asymmetry	%	Logarithmic ratio between knee amplitudes of larger side to smaller side
Average Step Time	s	Average time required for a step during the measurement
Longest Step Time	s	Maximal time required for a step during the measurement
Arrhythmicity	%	Ratio between standard deviation and average of the step time
Average Stance Time	s	Average time between step movements
Longest Stance Time	s	Maximal time between step movements

Equations for the calculation of arrhythmicity (step time coefficient of variation) (1) and asymmetry (2) were taken from common definitions, as, for example, provided by Plotnik et al. [27].

$$\text{Arrhythmicity} = 100 * \left| \frac{\text{std}(\text{StepTimes})}{\text{mean}(\text{StepTimes})} \right| \quad (1)$$

$$\text{Asymmetry} = 100 * \left( \left| \frac{\text{mean}(\text{Amplitudes}_{\text{SmallerSide}})}{\text{mean}(\text{Amplitudes}_{\text{LargerSide}})} \right| \right) \quad (2)$$

Since asymmetry is expressed as ratio between both sides, persons with small knee amplitudes show higher asymmetry measures for similar absolute amplitude differences.

### 2.5. Statistical Analysis

Descriptive statistics are given for metric kinematic parameters as mean and standard deviation. To explore confounding effects of age, height, and weight on SIP parameters, Pearson’s correlations were performed in the ON subgroup.

Relation to disease severity was explored by correlating pooled recordings with the corresponding MDS-UPDRS III total score and pull test score, using Spearman’s rank correlation. Pooled data is here used to provide higher heterogeneity in clinical symptom severity. From the subgroup of 10 patients with paired data from recordings in ON and OFF available, within-group comparisons were calculated between ON and OFF therapeutic states, reported as absolute and relative differences (percentage change from value in OFF condition), along with statistics from paired *t*-tests. Additionally, the standardized response mean (SRM) was provided as ratio of average difference and standard deviation of differences between OFF and ON. Due to the exploratory nature and small cohort size, analyses were not corrected for multiple comparisons, and the significance levels for all tests were set at 1%.

All statistics were calculated using Python 3.5 and the SciPy package version 0.18.1. Diagrams were created with Seaborn (package version 0.7.1) and Matplotlib (package version 2.0.0).

### 3. Results

#### 3.1. Descriptive Statistics and Analysis of Potential Confounding Effects

The descriptive statistics of all eight derived kinematic parameters are provided for the pooled dataset, as well as the subsets of recordings acquired in ON and OFF (Table 3). In the subset of ON recordings, i.e., in a state of least expression of PD motor symptoms, the correlations between kinematic parameters and age, height, or body weight did not indicate relevant confounding effects by overall non-significant and small correlation coefficients ( $|r| < 0.27$  for age,  $<0.15$  for height and  $<0.36$  for weight).

**Table 3.** Descriptive statistics for SIP parameters on the left for the whole sample and subset of recordings in ON and OFF treatments states, and on the right, estimation of confounding effects of age, height, and weight in the subset of recordings in ON.

	Descriptive Statistics			Confounder Analysis in ON ( $n = 20$ )		
	Mean (SD)			Pearson's Correlation Coefficient $r$ ( $p$ -Value)		
	ALL ( $n = 33$ )	ON ( $n = 20$ )	OFF ( $n = 13$ )	Age	Height	Weight
Cadence (steps/min)	97.6 (27.3)	96.6 (27.1)	99.2 (28.6)	-0.271 (0.247)	0.132 (0.682)	-0.358 (0.253)
Knee Amplitude (cm)	12.5 (7.4)	13.9 (5.5)	10.2 (9.3)	0.228 (0.334)	0.151 (0.640)	0.280 (0.378)
Asymmetry (%)	18.2 (19.9)	15.6 (14.1)	22.1 (26.8)	-0.133 (0.577)	0.066 (0.839)	-0.173 (0.591)
Average Step Time (s)	0.72 (0.21)	0.77 (0.21)	0.64 (0.19)	-0.114 (0.632)	-0.108 (0.739)	-0.215 (0.503)
Longest Step Time (s)	0.88 (0.24)	0.93 (0.23)	0.80 (0.26)	0.209 (0.376)	-0.038 (0.906)	0.259 (0.417)
Arrhythmicity (%)	11.6 (5.58)	11.3 (6.5)	12.2 (4.0)	0.264 (0.261)	0.118 (0.715)	0.350 (0.265)
Average Stance Time (s)	0.65 (0.60)	0.61 (0.60)	0.72 (0.61)	0.258 (0.272)	0.108 (0.739)	0.348 (0.267)
Longest Stance Time (s)	1.69 (2.39)	1.63 (2.75)	1.77 (1.77)	-0.271 (0.247)	0.132 (0.682)	-0.358 (0.253)

#### 3.2. Relation of SIP Parameters to Disease Severity and Postural Instability

In total, two out of the eight parameters—knee amplitude and longest stance time—were correlated with clinical ratings MDS-UPDRS III, and another two (arrhythmicity and average stance time) showed a trend ( $p < 0.05$ ). Specifically, knee amplitude was reduced in subjects with higher clinical ratings (MDS-UPDRS III  $\rho = -0.507$ ,  $p$ -value = 0.003), while longest stance time increased ( $\rho = 0.523$ ,  $p$ -value = 0.002). The correlations with pull test ratings of postural instability were in the same direction, but reached significance only for longest stance time (Table 4). Trends indicated an increase of arrhythmicity and average stance time with more severe clinical ratings.

**Table 4.** Spearman's rank correlation of the eight kinematic parameters with clinical ratings acquired at the time of each SIP recording; analyzed from the pooled dataset ( $n = 33$ ).

	Spear. Corr. MDS-UPDRS III	Spear. Corr. Pull Test
	Rho ( $p$ -Value)	Rho ( $p$ -Value)
Cadence (steps/min)	-0.234 (0.189)	-0.328 (0.072)
Knee Amplitude (cm)	<b>-0.507 (0.003)</b>	-0.436 (0.014) *
Asymmetry (%)	0.202 (0.260)	0.170 (0.361)
Average Step Time (s)	-0.287 (0.105)	-0.274 (0.136)
Longest Step Time (s)	-0.291 (0.101)	-0.242 (0.191)
Arrhythmicity (%)	0.352 (0.045) *	0.452 (0.011) *
Average Stance Time (s)	0.374 (0.032) *	0.374 (0.038) *
Longest Stance Time (s)	<b>0.523 (0.002)</b>	<b>0.468 (0.008)</b>

Statistically significant outcomes are set in bold; \* indicates trend ( $p$ -value  $< 0.05$ ).

#### 3.3. Comparison between Recordings Taken in ON vs. OFF States

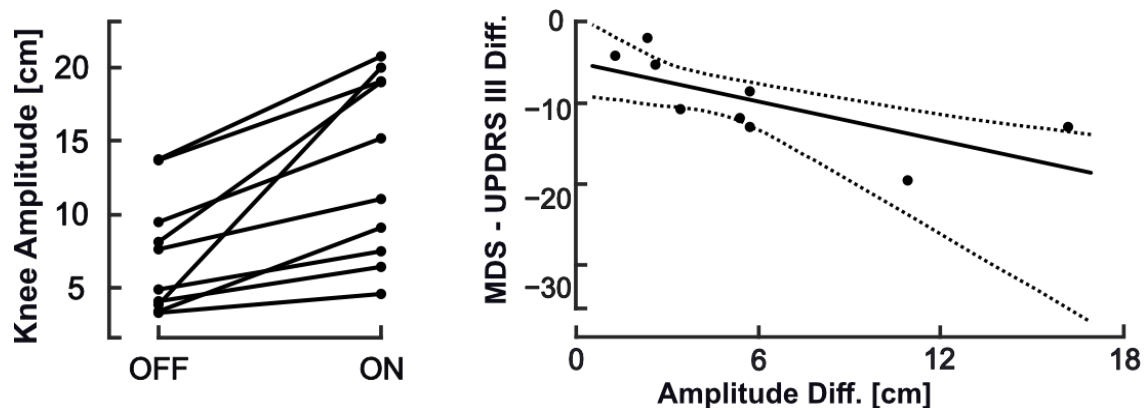
As expected, the clinical rating indicated relevant within-group change in motor symptoms from OFF to ON states (29% decrease in MDS-UPDRS III) in the subset with assessments available from both conditions. Changes in SIP behavior from OFF to ON were reflected in increase of knee amplitude

(85.4%,  $p$ -value = 0.002) and average step time (14.5%,  $p$ -value = 0.007), a decrease of step asymmetry (−19.6%,  $p$ -value = 0.007) with a similar trend for arrhythmicity, while cadence remained unchanged (Table 5). On inspection of corresponding data plots, a consistent change between OFF and ON was only seen for knee amplitude, which closely reflected respective differences in MDS-UPDRS III (Figure 4). The pronounced increase in longest stance time from OFF to ON, though non-significant, was unexpected in direction. This parameter reflects hesitations in stepping that would be expected to become less with effective therapy. However, inspection of data revealed one very long FOG episode (>20 s) during one recording in ON condition with a relevant impact on parameter mean.

**Table 5.** Changes in SIP parameters and clinical rating from OFF to ON state in the subset with assessments in both conditions available ( $n = 10$ ).

	Mean (SD) OFF	Mean (SD) ON	Diff Abs.	Diff [%]	SRM	Paired $t$ -Test $p$ -Value
<b>MDS-UPDRS III</b>	<b>37.2 (14.53)</b>	<b>28.8 (13.37)</b>	<b>10.64</b>	<b>−28.6</b>	1.69	<b>&lt;0.001</b>
Cadence (steps/min)	96.6 (29.0)	96.9 (20.7)	0.36	0.4	−0.02	0.954
<b>Knee Amplitude (cm)</b>	<b>7.08 (4.0)</b>	<b>13.1 (6.2)</b>	<b>6.05</b>	<b>85.4</b>	−1.34	<b>0.002</b>
<b>Asymmetry (%)</b>	<b>21.9 (27.6)</b>	<b>17.7 (18.3)</b>	<b>−4.30</b>	<b>−19.6</b>	0.14	<b>0.007</b>
<b>Average Step Time (s)</b>	<b>0.61 (0.17)</b>	<b>0.71 (0.14)</b>	<b>0.09</b>	<b>14.5</b>	−1.09	<b>0.007</b>
Longest Step Time (s)	0.76 (0.21)	0.81 (0.14)	0.05	7.2	−0.35	0.298
Arrhythmicity (%)	11.9 (3.50)	8.46 (3.93)	−3.49	−29.3	0.84	0.025
Average Stance Time (s)	0.80 (0.67)	0.62 (0.51)	−0.18	−23.0	0.55	0.114
Longest Stance Time (s)	1.88 (1.87)	3.67 (8.04)	1.79	94.6	−0.27	0.423

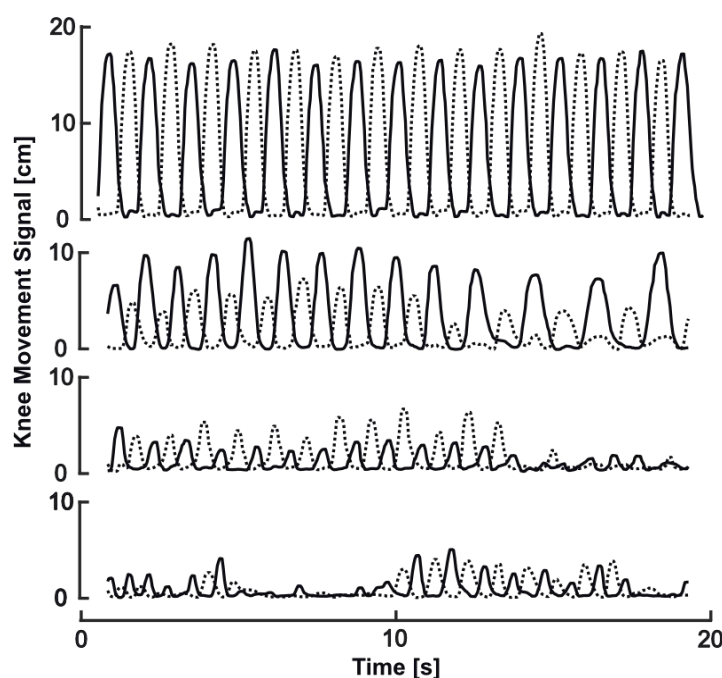
Statistically significant outcomes are set in bold.



**Figure 4.** Changes of knee amplitude between treatment states (left) and knee amplitude changes related to disease severity change.

### 3.4. Implications of FOG and Other Motor Patterns

Freezing of stepping was clinically observed during 7 out of 33 recordings (ON:  $n = 6$ ; OFF:  $n = 1$ ). Examples from our sample (Figure 5) illustrate possible effects of FOG behavior on SIP parameters. In contrast to normal stepping behavior with constant rhythm and amplitude (Figure 5 top), hesitations and slower movements would be expected to result in increase of longest and average stance time, step time, and, therefore, lower cadence (Figure 5, line two from top). Related to this movement behavior, arrhythmicity can be found as well, and may show remarkable asymmetry (lines two and three). Festination prior to freezing manifestation may result in decrease of average knee amplitude, step, and stance timing, with remarkable asymmetry (third example). The manifestation of freezing will clearly result in massive increases of longest stance time as the prominent and possibly defining feature (lines three and four), usually in company with reduced knee amplitude and increased arrhythmicity.



**Figure 5.** Illustration of freezing of gait (FOG) related changes on SIP behavior from our sample: normal rhythmic stepping behavior of regular and symmetric amplitude (**top**); hesitations of stepping with asymmetrical inconsistent stepping behavior and slowing of movements at the end (**second from top**); progressively ineffective stepping with small movement, asymmetry, and freezing of stepping at the end (**third from top**); ineffective highly irregular low-amplitude stepping and freezing of stepping in first half and at the end (**bottom**).

#### 4. Discussion

Our study explored the instrumental assessment of motor signs in patients with Parkinson's disease using SIP as a standard motor task performed in front of a single RGBD camera. Both technology and task were chosen for their potential application as patient-based assessment in the home setting, although recordings were done in the lab at this stage.

The 3D motion signals of knees were used to derive eight different kinematic parameters for the description of stepping behavior in SIP. This extends previous SIP descriptions [23,24,28] to the spatial domain, including amplitude and spatial symmetry of stepping. Although foot signals from RGBD recordings have been used for step detection in normal gait [29,30], we preferred knee signals, because they showed less noise behavior compared to foot and ankle landmarks in an earlier validation of our system [21]. The kinematic parameters were selected to reflect key motor aspects of PD. Knee amplitude and step time are conceived to describe hypo/bradykinesia, similar to shortening of stepping during gait at self-selected speed, which can be considered the main gait characteristic in PWPDP [31,32]. Temporal asymmetry is an important feature, specifically in the early stages of the disease [33,34], and reduced interlimb coordination has also been related to FOG [4,27]. Interestingly, spatial asymmetry of stepping during gait has been related to postural control [35] instead of temporal asymmetry, and might be specifically affected in subtypes of PWPDP [36].

Changes in cadence were not consistently seen in previous gait descriptions in PWPDP, but an increase of cadence and shorter step times in PWPDP may indicate festination of stepping. In contrast, increasing stance times may indicate hesitations, and excessive longest stance times may indicate episodes of ineffective stepping or freezing. Variability of stepping, specifically step and stride timing during gait, forms a separate domain of gait as conceptualized by Lord et al. [32], which has gained increasing interest in the assessment of PWPDP [16,37]. We therefore included arrhythmicity of stepping, similar to the coefficient of variance for step or stride time that is used as common descriptor in gait

analysis, which is sensitive to number of steps, as well as the gait paradigm used for recording [38]. Although the similarity of SIP movement to stepping during gait is intriguing, we are aware of only one small study [23] which compared cadence from SIP and gait recordings. Thus, our parameter wording should not imply that we consider specific parameters directly comparable to gait descriptions in PWD. We therefore also refer to freezing of stepping in our observations, although it obviously shares features with FOG.

Prior to this work, there were only a few publications on the instrumental assessments of SIP. In our study, stepping in place was instructed to evoke self-selected stepping pace without any external cueing. Differences in task instructions as well as sample characteristics may contribute to explain the slightly lower cadence reported here, compared to previous reports (97–99 steps/min in our study vs. 100–112 steps/min from [23,24,28]). Derived spatial asymmetry values presented in this work were notably higher than the reported temporal swing time asymmetry during SIP by Nantel et al. [24], which may indicate limitations in the comparability of spatial and temporal asymmetry measures. Comparability of measurements to age-matched healthy volunteers should be considered for future works, to define normal stepping behavior in this task and corroborate evidence on analogies and differences to stepping behavior during gait. Furthermore, although our results did not suggest dependency on age, body height, or weight, potential confounders need to be analyzed in more appropriate datasets, as well as variability of performance with repeated testing. For use in PWD, this test series showed excellent applicability of RGBD-instrumented SIP, even in higher disease stages. Still, the need for well-standardized procedures of data acquisition and for quality control of acquired data, specifically in remote application, needs not be neglected to make this a useful aid to clinicians and disease management in PWD.

With respect to clinical validity, correlation analysis in our cohort indicated that smaller knee amplitude and longer stance times reflect higher disease severity. As knee amplitude can be conceived as the spatial parameter of stepping, this finding corresponds well to reduced step length during gait. While stance time during gait may increase with need to stabilize gait, often in parallel with reduction in gait speed, it has, to our knowledge, not been explored as an indicator of hesitations in stepping, nor has longest stance time been reported as an indicator of FOG episodes. Our observation of excessive longest stance time in individuals who experience freezing of stepping during SIP would support this concept. Future study may define useful thresholds for an automated detection of freezing and related behaviors, as exemplified in Figure 5. Both knee amplitude and longest stance time, but also arrhythmicity, showed substantial correlations to the clinical rating of postural instability from pull test performance. This is remarkable, as postural instability in PWD is a motor feature of high clinical relevance regarding prognosis, fall risk, and interventions, yet hard to assess clinically. Pull test performance and rating notably suffers low reliability [39]. Therefore, future study should aim to corroborate this finding, which further supports the notion that SIP tests aspects of postural control, in addition to aspects of gait.

From the 33 SIP recordings, seven included freezing episodes, according to operator observation, as well as inspection of knee signals. This supports the notion that the SIP task triggers freezing of stepping [24,25]. The occurrence of FOG is known to depend on environmental cues as well as the type of motor task, where increased task complexity and cognitive demands increase FOG appearance [40,41]. Previous reports indicating cognitive demand of SIP execution [28] could explain the appearance of freezing in this task. However, our study was not designed to further explore the diagnostic accuracy of SIP for FOG detections. This would need a study design that compares matched samples of freezers and non-freezers, defined along established standards and against more detailed clinical ratings of FOG and related phenomena. Other motor tasks, such as 360° turns or walking through doorways, might have a higher probability of triggering FOG [25]. Unfortunately, due to occlusion of body parts during execution, the extraction of reliable kinematic parameters from turn tasks proves difficult when using markerless motion capture technology.

The comparison between ON and OFF recordings from a subgroup of 10 PWPD aimed to explore the sensitivity to effects of intervention. As expected, these were reflected in a decrease in MDS-UPDRS III from OFF to ON, which can be considered as clinically relevant, both with regard to absolute and relative change [42,43]. This overt change in clinical state, however, left cadence unchanged, while knee amplitude and average step time increased and spatial asymmetry decreased (trend for decrease in arrhythmicity). Specifically, the average proportional increase of knee amplitude (85%) was much higher than the relative change observed in clinical ratings (−29%), suggestive of a higher sensitivity to change compared to clinical rating. This can, however, only be confirmed if retest reliability has been determined. Concerning average step time, the appearance of a very long FOG episode (>20 s) in one ON recording might have influenced statistical analysis of this parameter, and explains the massive increase in longest stance time for OFF to ON.

The advantage of markerfree motion capture, in comparison to single or multiple wearable sensors, is the potential analysis of the full body. After consideration of required accuracy levels, signal analysis may extend to other body parts, and could be used to describe arm swing or torso sway dynamics during task performance. From clinical observation, such measures seem interesting candidates for a description of dyskinesia in PWPD. This was not considered in our study, as recordings with dyskinesia were deliberately excluded, but is clearly needed in further validation of this task for clinical application in PWPD.

From this first kinematic analysis, SIP alone may capture a variety of clinically relevant PD motor symptoms within one test, including FOG, although the relation of SIP performance to hand functions and dyskinesia have not yet been investigated. The task could also be modified with respect to duration or by adding cognitive or motor dual task conditions. The literature shows that, in conventional gait tasks, adding further cognitive load via dual tasking increases FOG appearance and alters movement patterns in PWPD [8,44]. Whether this also holds true for SIP, as a non-locomotor stepping task, still needs to be shown.

## 5. Conclusions

In this sample of 25 PWPD, all patients were able to perform the 40 s stepping in place task in OFF and ON therapeutic state. Freezing episodes were seen during some of the SIP performances in OFF as well as ON, confirming previous reports. From all recordings, a set of kinematic parameters were derived, describing range of movement (knee amplitude), arrhythmicity, and asymmetry, as well as stance timing. As an indicator of clinical validity, some parameters showed relations to clinical ratings of disease severity, specifically postural instability. Measures of knee amplitude showed also consistent changes between OFF and ON states, indicating high responsiveness of this parameter.

**Author Contributions:** Conceptualization: K.O., S.M.-M., T.S.-H., F.P., A.L., and A.U.B.; methodology: K.O., H.M.R., T.S.-H., and A.L.; software: K.O., S.M.-M., B.K., and H.M.R.; validation: K.O., T.E., and T.S.-H.; formal analysis: K.O., T.E., T.S.-H.; investigation: K.O., T.E., T.S.-H., and A.L.; resources: T.S.-H., F.P., A.U.B., S.M.-M.; data curation: K.O., S.M.-M., T.S.-H., L.R., F.K., A.L., T.E., T.-S.V., D.K., M.V., and T.K.; writing—original draft preparation: K.O., T.E., T.S.-H.; writing—review and editing: K.O., S.M.-M., T.S.-H., L.R., F.K., A.L., T.E., T.-S.V., D.K., M.V., and T.K.; visualization: K.O., H.M.R.; supervision: T.S.-H., F.P., and A.L.; project administration: T.S.-H., A.U.B.; funding acquisition: T.S.-H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was supported by the Bundesministerium für Wirtschaft und Energie and by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Funds of Charité–Universitätsmedizin Berlin. The sponsors were not involved in study design, data collection, analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Conflicts of Interest:** K.O., S.M.-M., and A.U.B. are shareholders of Motognosis GmbH and named as inventors on patent applications describing perceptive visual computing for tracking of motor dysfunction. H.M.R. and B.K. are employed at Motognosis GmbH. K.O. was involved in the design of the study; in data collection, analyses, and interpretation of data; and in the writing of the manuscript.

## References

1. Jankovic, J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2008**, *79*, 368–376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Giladi, N.; Treves, T.A.; Simon, E.S.; Shabtai, H.; Orlov, Y.; Kandinov, B.; Paleacu, D.; Korczyn, A.D. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* **2001**, *108*, 53–61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Martens, K.A.E.; Lukasik, E.L.; Georgiades, M.J.; Gilat, M.; Hall, J.; Walton, C.C.; Lewis, S.J. Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study. *Mov. Disord.* **2018**, *33*, 128–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Nieuwboer, A.; Rochester, L.; Herman, T.; Vandenberghe, W.; Emil, G.E.; Thomaes, T.; Giladi, N. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: Agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* **2009**, *30*, 459–463. [[CrossRef](#)]
5. Mancini, M.; Bloem, B.R.; Horak, F.B.; Lewis, S.J.G.; Nieuwboer, A.; Nonnekes, J. Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives. *Mov. Disord.* **2019**, *34*, 783–790. [[CrossRef](#)]
6. Fox, S.H.; Katzenschlager, R.; Lim, S.Y.; Ravina, B.; Seppi, K.; Coelho, M.; Poewe, W.; Rascol, O.; Goetz, C.G.; Sampaio, C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2011**, *26*. [[CrossRef](#)]
7. Postuma, R.B.; Berg, D. *The New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease*, 1st ed.; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2017.
8. Hoehn, M.M.; Yahr, M.D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* **1967**, *17*, 427–442. [[CrossRef](#)]
9. Martinez-Martin, P.; Jeukens-Visser, M.; Lyons, K.E.; Rodriguez-Blazquez, C.; Selai, C.; Siderowf, A.; Welsh, M.; Poewe, W.; Rascol, O.; Sampaio, C.; et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* **2011**, *26*, 2371–2380. [[CrossRef](#)]
10. Jankovic, J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical manifestations. *Mov. Disord.* **2005**, *20* (Suppl. S11), S11–S16. [[CrossRef](#)]
11. Buckley, C.; Alcock, L.; McArdle, R.; Rehman, R.Z.U.; Del Din, S.; Mazzà, C.; Yarnall, A.J.; Rochester, L. The role of movement analysis in diagnosing and monitoring neurodegenerative conditions: Insights from gait and postural control. *Brain Sci.* **2019**, *9*, 34. [[CrossRef](#)]
12. Sánchez-Ferro, Á.; Elshehabi, M.; Godinho, C.; Salkovic, D.; Hobert, M.A.; Domingos, J.; van Uem, J.M.; Ferreira, J.J.; Maetzler, W. New methods for the assessment of Parkinson's disease (2005 to 2015): A systematic review. *Mov. Disord.* **2016**, *31*, 1283–1292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Espay, A.J.; Bonato, P.; Nahab, F.; Maetzler, W.; Dean, J.M.; Klucken, J.; Eskofier, B.M.; Merola, A.; Horak, F.; Lang, A.E.; et al. Technology in Parkinson disease: Challenges and Opportunities on behalf of the MDS Taskforce on Technology HHS Public Access Author manuscript. *Mov. Disord.* **2016**, *31*, 1272–1282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Maetzler, W.; Klucken, J.; Horne, M. A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2016**, *31*, 1263–1271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Godinho, C.; Domingos, J.; Cunha, G.V.; Santos, A.T.; Fernandes, R.M.; Abreu, D.; Gonçalves, N.; Matthews, H.; Isaacs, T.; Duffen, J.; et al. A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2016**, *13*, 24. [[CrossRef](#)]
16. Del Din, S.; Godfrey, A.; Mazzà, C.; Lord, S.; Rochester, L. Free-living monitoring of Parkinson's disease: Lessons from the field. *Mov. Disord.* **2016**, *31*, 1293–1313. [[CrossRef](#)]
17. Maetzler, W.; Domingos, J.; Srulijes, K.; Ferreira, J.J.; Bloem, B.R. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2013**, *28*, 1628–1637. [[CrossRef](#)]
18. Galna, B.; Jackson, D.; Schofield, G.; McNaney, R.; Webster, M.; Barry, G.; Mhiripiri, D.; Balaam, M.; Olivier, P.; Rochester, L. Retraining function in people with Parkinson's disease using the Microsoft kinect: Game design and pilot testing. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2014**, *11*, 60. [[CrossRef](#)]
19. Behrens, J.; Pfüller, C.; Mansow-Model, S.; Otte, K.; Paul, F.; Brandt, A.U. Using perceptive computing in multiple sclerosis—The Short Maximum Speed Walk test. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2014**, *11*, 89. [[CrossRef](#)]
20. Ilg, W.; Schatton, C.; Schicks, J.; Giese, M.A.; Schöls, L.; Synofzik, M. Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology* **2012**, *79*, 2056–2060. [[CrossRef](#)]

21. Otte, K.; Kayser, B.; Mansow-Model, S.; Verrel, J.; Paul, F.; Brandt, A.U.; Schmitz-Hübsch, T. Accuracy and reliability of the kinect version 2 for clinical measurement of motor function. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0166532. [[CrossRef](#)]
22. Fukuda, T. The stepping test. *Acta Oto-Laryngol.* **1959**, *50*, 95–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Garcia, R.K.; Nelson, A.J.; Ling, W.; Van Olden, C. Comparing stepping-in-place and gait ability in adults with and without hemiplegia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2001**, *82*, 36–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Nantel, J.; de Solages, C.; Bronte-Stewart, H. Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson's disease. *Gait Posture* **2011**, *34*, 329–333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Van Dljsseldonk, K.; Wang, Y.; Van Wezel, R.; Bloem, B.R.; Nonnekes, J. Provoking freezing of gait in clinical practice: Turning in place is more effective than stepping in place. *J. Parkinson's Dis.* **2018**, *8*, 363–365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Gibb, W.R.; Lees, A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1988**, *51*, 745–752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Plotnik, M.; Giladi, N.; Balash, Y.; Peretz, C.; Hausdorff, J.M. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann. Neurol.* **2005**, *57*, 656–663. [[CrossRef](#)]
28. Dalton, C.; Sciadras, R.; Nantel, J. Executive function is necessary for the regulation of the stepping activity when stepping in place in older adults. *Aging Clin. Exp. Res.* **2016**, *28*, 909–915. [[CrossRef](#)]
29. Mentiplay, B.; Perraton, L.G.; Bower, K.J.; Pua, Y.-H.; McGaw, R.; Heywood, S.; Clark, R.A. Gait assessment using the Microsoft Xbox One Kinect: Concurrent validity and inter-day reliability of spatiotemporal and kinematic variables. *J. Biomech.* **2015**, *48*, 2166–2170. [[CrossRef](#)]
30. Steinert, A.; Sattler, I.; Otte, K.; Röhling, H.; Mansow-Model, S.; Müller-Werdan, U. Using new camera-based technologies for gait analysis in older adults in comparison to the established GAITrite system. *Sensors* **2020**, *20*, 125. [[CrossRef](#)]
31. Morris, R.; Lord, S.; Lawson, R.A.; Coleman, S.; Galna, B.; Duncan, G.W.; Khoo, T.K.; Yarnall, A.J.; Burn, D.J.; Rochester, L. Gait Rather Than Cognition Predicts Decline in Specific Cognitive Domains in Early Parkinson's Disease. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2017**, *72*, 1656–1662. [[CrossRef](#)]
32. Lord, S.; Galna, B.; Verghese, J.; Coleman, S.; Burn, D.; Rochester, L. Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: Validation of a factor analysis approach. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2013**, *68*, 820–827. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Plotnik, M.; Hausdorff, J.M. 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. S2), 444–450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Santanna, A.; Salarian, A.; Wickstrom, N. A new measure of movement symmetry in early parkinsons disease patients using symbolic processing of inertial sensor data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2011**, *58*, 2127–2135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Lord, S.; Galna, B.; Rochester, L. Moving forward on gait measurement: Toward a more refined approach. *Mov. Disord.* **2013**, *28*, 1534–1543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lord, S.; Galna, B.; Coleman, S.; Yarnall, A.; Burn, D.; Rochester, L. Cognition and gait show a selective pattern of association dominated by phenotype in incident Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* **2014**, *6*, 6. [[CrossRef](#)]
37. Lord, S.; Baker, K.; Nieuwboer, A.; Burn, D.; Rochester, L. Gait variability in Parkinson's disease: An indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *J. Neurol.* **2011**, *258*, 566–572. [[CrossRef](#)]
38. Kroneberg, D.; Elshehabi, M.; Meyer, A.-C.; Otte, K.; Doss, S.; Paul, F.; Nussbaum, S.; Berg, D.; Kühn, A.A.; Maetzler, W.; et al. Less is more—Estimation of the number of strides required to assess gait variability in spatially confined settings. *Front. Aging Neurosci.* **2019**, *11*, 435. [[CrossRef](#)]
39. Jacobs, J.V.; Earhart, G.M.; McNeely, M.E. Can postural instability tests improve the prediction of future falls in people with Parkinson's disease beyond knowing existing fall history? *J. Neurol.* **2016**, *263*, 133–139. [[CrossRef](#)]
40. Ziegler, K.; Schroeteler, F.; Ceballos-Baumann, A.O.; Fietzek, U.M. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov. Disord.* **2010**, *25*, 1012–1018. [[CrossRef](#)]
41. Nieuwboer, A.; Giladi, N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon. *Mov. Disord.* **2013**, *28*, 1509–1519. [[CrossRef](#)]



42. Pintér, D.; Martinez-Martin, P.; Janszky, J.; Kovács, N. The Parkinson's Disease Composite Scale Is Adequately Responsive to Acute Levodopa Challenge. *Parkinsons Dis.* **2019**, *2019*, 1412984. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Horváth, K.; Aschermann, Z.; Acs, P.; Deli, G.; Janszky, J.; Komoly, S.; Balázs, É.; Takacs, K.; Karádi, K.; Kovács, N. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2015**, *21*, 1421–1426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Yogev, G.; Plotnik, M.; Peretz, C.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M. Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: When does the bilateral coordination of gait require attention? *Exp. Brain Res.* **2007**, *177*, 336–346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 6. Publikation 3

EPMA Journal  
https://doi.org/10.1007/s13167-021-00236-3

RESEARCH



### Cultural bias in motor function patterns: Potential relevance for predictive, preventive, and personalized medicine

Karen Otte<sup>1,2</sup> · Tobias Ellermeyer<sup>1,3</sup> · Masahide Suzuki<sup>4</sup> · Hanna M. Röhling<sup>1,2,5</sup> · Ryota Kuroiwa<sup>6</sup> · Graham Cooper<sup>1,5,7,8</sup> · Sebastian Mansow-Model<sup>2</sup> · Masahiro Mori<sup>4</sup> · Hanna Zimmermann<sup>1,5</sup> · Alexander U. Brandt<sup>1,5,9</sup> · Friedemann Paul<sup>1,5,7,10</sup> · Shigeki Hirano<sup>4</sup> · Satoshi Kuwabara<sup>4</sup> · Tanja Schmitz-Hübsch<sup>1,5</sup>

Received: 21 December 2020 / Accepted: 9 February 2021  
© The Author(s) 2021

#### Abstract

**Background** Quantification of motor performance has a promising role in personalized medicine by diagnosing and monitoring, e.g. neurodegenerative diseases or health problems related to aging. New motion assessment technologies can evolve into patient-centered eHealth applications on a global scale to support personalized healthcare as well as treatment of disease. However, uncertainty remains on the limits of generalizability of such data, which is relevant specifically for preventive or predictive applications, using normative datasets to screen for incipient disease manifestations or indicators of individual risks.

**Objective** This study explored differences between healthy German and Japanese adults in the performance of a short set of six motor tests.

**Methods** Six motor tasks related to gait and balance were recorded with a validated 3D camera system. Twenty-five healthy adults from Chiba, Japan, participated in this study and were matched for age, sex, and BMI to a sample of 25 healthy adults from Berlin, Germany. Recordings used the same technical setup and standard instructions and were supervised by the same experienced operator. Differences in motor performance were analyzed using multiple linear regressions models, adjusted for differences in body stature.

**Results** From 23 presented parameters, five showed group-related differences after adjustment for height and weight ( $R^2$  between .19 and .46,  $p < .05$ ). Japanese adults transitioned faster between sitting and standing and used a smaller range of hand motion. In stepping-in-place, cadence was similar in both groups, but Japanese adults showed higher knee movement amplitudes. Body height was identified as relevant confounder (standardized beta  $> .5$ ) for performance of short comfortable and maximum speed walks. For results of posturography, regression models did not reveal effects of group or body stature.

**Conclusions** Our results support the existence of a population-specific bias in motor function patterns in young healthy adults. This needs to be considered when motor function is assessed and used for clinical decisions, especially for personalized predictive and preventive medical purposes. The bias affected only the performance of specific items and parameters and is not fully explained by population-specific ethnic differences in body stature. It may be partially explained as cultural bias related to motor habits. Observed effects were small but are expected to be larger in a non-controlled cross-cultural application of motion

✉ Tanja Schmitz-Hübsch  
Tanja.schmitz-huebsch@charite.de

<sup>1</sup> Experimental and Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Lindenberger Weg 80, 113125 Berlin, Germany

<sup>2</sup> Motognosis GmbH, Berlin, Germany

<sup>3</sup> Department of Neurology, Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin, Germany

<sup>4</sup> Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

<sup>5</sup> NeuroCure Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

<sup>6</sup> Division of Rehabilitation Medicine, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

<sup>7</sup> Einstein Center for Neuroscience, Berlin, Germany

<sup>8</sup> Department of Experimental Neurology and Center for Stroke Research, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>9</sup> Department of Neurology, University of California, Irvine, CA, USA

<sup>10</sup> Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Published online: 03 March 2021

Springer

assessment technologies with relevance for related algorithms that are being developed and used for data processing. In sum, the interpretation of individual data should be related to appropriate population-specific or even better personalized normative values to yield its full potential and avoid misinterpretation.

**Keywords** Personalized monitoring · Sub-optimal health · Motion capture · Motor biomarker · Gait analysis · Balance · Posturography · BMI · Neurodegenerative disorders · Risk assessment · Predictive preventive personalized medicine (PPPM/3PM) · Cultural bias

## Introduction

In recent years, questions on the limitations of current medical practices were raised regarding the individual needs of a patient. Predictive, preventive, and personalized medicine (PPPM) was proposed [1] as a paradigm shift to focus more on the patient as an individual, multi-professional collaboration, and inclusion of new technologies. Currently, there is a lack of literature and research on the implications of quantitative motor function on an individual level, although the predictive and preventive values are frequently discussed.

### Motor function patterns are of value for risk assessment in neurological diseases

Motor function impairment is a hallmark of many neurological disorders, with impact on mobility, functional independence, and well-being of the patient [2]. This is not only important from a clinical but also from a patient's perspective [3]. Consequently, the observation of motor performance is a relevant diagnostic component, in that abnormal motor functions may predict involvement of specific systems in neurodegenerative disease. For example, higher than normal step variability has been shown to indicate carrier status in spinocerebellar ataxias [4, 5]—even before clinical manifestation—and lower than normal postural stability may predict future decline in gait functions or fall risk in multiple sclerosis [6–9], while a motor-cognitive risk syndrome has been defined as predictive of cognitive decline [10]. It remains to be shown, however, if improvement of such predictive motor features by targeted intervention may also prevent progression events. Further, the observation of motor features has a prominent role in personalized treatment decisions in several neurological disorders. For example, the dosing of therapy—from pharmacotherapy to settings of deep brain stimulation for movement disorders or settings of cerebroabdominal shunts in normal pressure hydrocephalus—is individually tailored to reach an optimum of balance between its beneficial effects on motor functions and immediate side effects or long-term complications of therapy [11]. To date, such decision relies on observation by trained professionals and use of standardized assessments by clinical rating scales to document their findings. This helped to describe effects of intervention

or investigate the “natural course” of neurodegenerative diseases and explore their determinants from large scale databases, which, at best, results in valid individual predictors.

### Technology-based objective measures (TOMs) to assess motor function

Instrumented assessment of motor function takes this endeavor even further with the potential to evolve into patient-centered eHealth applications applied on a global scale. Advantages include greater objectivity by reduction of observer bias, yield of inherently quantitative data, expert-independence of assessment, and thus potential for broad and even remote application [12]. In recent years, many technology-based objective measures (TOMs) have been introduced to quantify movement patterns in neurological disorders, ranging from wearable sensors [13–15] to 3D marker-free cameras [16–18]. Many of them may be applied by patients themselves, which would enable access to these TOMs also in resource-poor settings [19]. This development has been noted to shift the need of expertise from data acquisition to the interpretation of data [20, 21]. A convergent line of medical research and technology development may support the interpretation of TOMs, as artificial intelligence approaches aim to effectively integrate multiple and complex data to assist clinical decisions. As an example, automated diagnostic classifiers have been developed from data of a comprehensive instrumental gait assessment battery [22]. Further efforts are made to use such data for predictive and preventive actions [6, 7]. Despite highly active development in this field, independent clinical validations of such approaches are still scarce [23], and their assumptions can be ill-defined [24].

### The question on generalizability of motor patterns

When considering TOMs for data acquisition at a global level, there is not much data available to confirm generalizability of results between culturally diverse populations. In general, the majority of motion analysis research has been conducted in Caucasian subjects and considerably less focused on, e.g., Asians [25–28]. Few cross-cultural analyses [27, 29] stated differences in normative data for motor function tests obtained in Caucasian [30] or in ethnically diverse US American

populations, e.g., the NIH toolbox validations [31]. Although differences in test settings may explain inter-site variability to some extent, a specific role of different sociocultural backgrounds on motor habits [32, 33] or valuation of motor patterns [34] as well as differences in body stature [26] have been proposed as alternative or additional explanations for disparities between populations of different ethnic or cultural background.

The objective of this study was to exemplarily identify possible cultural differences in motor function by investigating if and how healthy adult cohorts in Japan and Germany would differ in their motor performance assessed using TOMs. Our study design aimed to carefully exclude effects other than location by group matching, identical set of motor tasks, use of standardized instructions, and supervision by one experienced operator, as well as the same technical setup for recording. The short battery of motor tasks used here was developed for the instrumental assessment of motor function in neurological disorders and previously validated in German samples of healthy subjects, people with multiple sclerosis and Parkinson's disease [18, 33–35].

## Methods

### Subjects

Two cohorts of healthy volunteers participated in this study (Table 1). The first cohort included 25 healthy young individuals from the physiotherapy and neurology staff of the Chiba University Hospital, Japan, that were recruited in summer 2018. The second cohort consisted of 25 age, sex, and BMI matched healthy volunteers selected from existing study

**Table 1** Descriptive statistics for sample characteristics of Japanese and German cohorts, reported as mean ( $\pm$  standard deviation) and range, as well as respective inferential statistics regarding cohort differences.

	Japanese cohort	German cohort	Cohen's d	<i>p</i> -value <sup>1</sup>
<i>N</i>	25	25		
Sex				
F	11	12		.776
M	14	13		
Age [years]	30.3 ( $\pm$ 6.2) 23–35	31.5 ( $\pm$ 5.09) 22–39	0.211	.458
Height [cm]	166.8 ( $\pm$ 8.8) 153–185	173.6 ( $\pm$ 9.9) 156–190	0.729	.013
Weight [kg]	60.3 ( $\pm$ 9.4) 48–90	68.8 ( $\pm$ 9.5) 51–88	0.902	.002
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	21.6 ( $\pm$ 1.9) 18.9–27.2	22.8 ( $\pm$ 2.4) 18.9–28.2	0.562	.053

<sup>1</sup> Calculated with Chi<sup>2</sup> for sex differences and student's *t*-test for other parameters

databases at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany. This matching was achieved by, first, selection of HC between the age of 20 and 40 years from the available 80 datasets of German HC. Second, datasets were confined to those with a body mass index (BMI) between 18 and 29 kg/m<sup>2</sup> to match the BMI of the Japanese cohort. In this step, German HC subjects were favored with a smaller (than population average) body height and weight to reduce differences to the Japanese cohort. Finally, male and female HC were selected to arrive at a similar sex ratio as the Japanese group. Despite BMI matching being formally achieved, body stature remained statistically different with German controls being taller and heavier (Table 1).

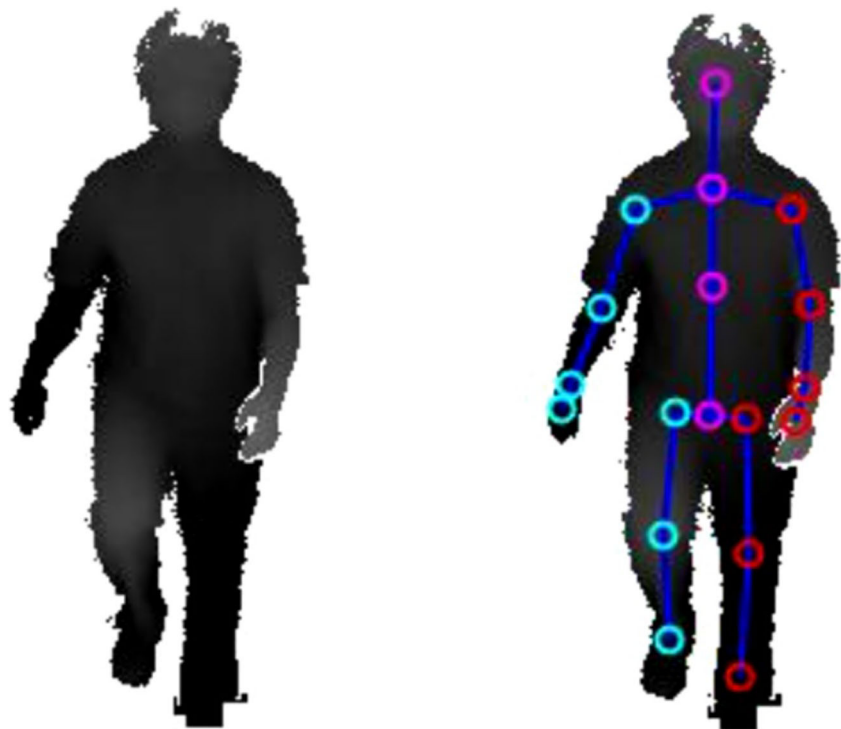
### Motor function assessment

All motor tasks were captured by an instrumented motion analysis system (Motognosis Labs, Version 1.2.0, Motognosis GmbH, Berlin, Germany) using a real-time 3D consumer camera (Microsoft Kinect V2, Microsoft, Redmond, WA, USA) for motion capture. The recorded movement data included depth data streams (Fig. 1a), 3-dimensional time series of 25 artificial anatomic landmarks (Fig. 1b), and RGB video streams using the Kinect SDK V2.0.1400 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

The Perceptive Assessment in Multiple Sclerosis (PASS-MS) protocol was originally developed to analyze motor symptoms in patients with multiple sclerosis (14) (35). It consists of ten different motor tasks to examine upper limb function, gait, and static and dynamic postural control. To focus this study, tasks for the assessment of fine motor control were not included. Therefore, data from the following six tasks were selected (Table 2): short distance gait in self-selected comfortable (SCSW) and maximum speed (SMSW), tandem-gait (SWL), 40-s stepping in place (SIP), standing up and sitting down (SAS), and posturography with open and closed eyes for 20 s each (POCO). For seated assessments, chairs with a backrest, but without armrests, were used. Due to the technical specifications of the sensor, the walk length was limited to about 4m (34). Recording of PASS-MS follows written SOP for setup and test instruction. Identical technical setup and operator training at both study sites were established by one experienced instructor (K.O.).

Subjects were either placed in 2.5m (SIP, SAS, POCO) or in 5m distance (SCSW, SMSW, SLW) to the camera system in a standing or sitting position as specified for each test. Two immediate measurement repetitions were performed for SAS, SCSW, SMSW, and SLW tasks, resulting in three recordings per patient per assessment for these tasks. Recorded data were used to extract 23 spatiotemporal parameters that describe different aspects of motor performance. For SAS, SCSW, SMSW, and SLW, spatiotemporal parameters were reported as an average of all three repetitions.

**Fig. 1** Visualization of recorded depth data (a) and placements of artificial anatomical landmarks (b)



## Statistical analysis

Normality of parameters was explored by inspection of group-wise histograms and by Shapiro-Wilk tests. The Shapiro-Wilk tests showed normal distribution of 13 parameters in Japanese

and 18 parameters in German cohort. The non-normal distribution of short comfortable gait parameters in the Japanese cohort was mainly explained by two data points of participants who featured high gait speed and large step length. Mean, standard deviation (SD), and coefficient of variation (CV)

**Table 2** Descriptions of the six motor tasks taken from the PASS-MS protocol and derived spatiotemporal parameters

Task name	Short instruction	Movement signals	Derived clinical parameter
Stance with closed feet and open and closed eyes (POCO)	Stand with closed feet and open eyes for 20 s. After audio signal, close the eyes for another 20 s	Body sway (movement of spine base relative to closed feet position)	Average 3D absolute angular sway speed [ $^{\circ}$ /s] and 3D sway deflection range [ $^{\circ}$ ] for open and closed phase, as well as their ratios between open eye to closed eye phase of measurement (Romberg ratio)
Short comfortable speed walk (SCSW)	After audio signal, walk directly towards the sensor at comfortable speed	Spatial body movement (spine base movement) and ankle movements in walk direction	Average gait speed [m/s], cadence [steps/min], and average step length [cm]
Short maximum speed walk (SMSW)	After audio signal, walk directly towards the sensor at maximum speed	Spatial body movement (spine base movement)	Average gait speed [m/s]
Short line walk (SLW)	After audio signal, walk on an imaginary line directly towards the sensor with heel touching the toes	Spatial body movement (spine base movement) ML trunk deflection (movement of shoulder center relative to spine base)	Average progression speed [m/s], standard deviation of angular trunk sway in ML direction [ $^{\circ}$ ], and standard deviation of angular arm movements in V direction [ $^{\circ}$ ]
Stand up and sit down (SAS)	After audio signal, stand up and wait for second audio signal, then sit down	Trunk deviation (movement of shoulder center relative to spine base), hand range of motion in AP direction	Time needed for standing up and sitting down [s], deviation of trunk during transitions [cm] in AP, and range of motion of hands in AP direction [cm]
Stepping in place (SIP)	Walk on the spot at comfortable pace for 40 s	AP-V displacement of the knees	Average knee amplitude [cm], amplitude asymmetry [%], arrhythmicity [%], and cadence [steps/min] [35]

ML medio-lateral, AP anterior-posterior, V vertical

were computed for all derived parameters for each group. Independent *t*-test was performed to compare measurements at group level where effect size of differences was reported as Cohen's *d*. Additionally, to account for remaining differences in stature between groups, multiple linear regression models with height and weight as fixed effects were used. Model significance was assumed when  $p < .05$ . Statistical testing was not corrected for multiple comparisons due to the exploratory nature of this work. Calculations were performed using Python 3.5, the *scipy*-package version 0.18.1 and the *statsmodels*-package version 0.10.1. Diagrams were created with *seaborn*-package version 0.7.1 and *Matplotlib*-package version 2.0.0.

## Results

Descriptive statistics of all 23 parameters for both cohorts are given in Table 3. Within-group variance per parameter, as indicated by CV, was of similar magnitude in both groups (range 0.06 to 0.90). The highest CV values were found in measurements of knee amplitude asymmetry while stepping in place (Japanese: .86; German: .90), variability of trunk sway (Japanese: .70; German: .47), and arm movement variability in short line walk (Japanese: .66; German: .65).

Although groups were matched for age, sex, and BMI, the cohorts of Japanese and German healthy adults differed in unadjusted comparison for 9 of our 23 parameters, all with Cohen's  $d > 0.5$  (Table 3). Largest differences were found for transition times and hand movements during stand up and sit down ( $d > .85$ ). Further differences were seen in knee amplitudes of stepping in place, cadence in short comfortable speed walk, and trunk sway and arm movement variability during short line walk (see also Fig. 2).

In order to correct for remaining differences in body stature between cohorts, multiple linear regression models were used. In these models, significant group effects remained only for parameters of SAS and SIP task performance (Table 4). In SAS, the Japanese cohort showed overall less use of arms when standing up from sitting position and faster transition times and smaller ranges of trunk and arm motion, for the transition to sitting. Trunk range of motion in both transitions and hand use during stand up were additionally influenced by body height ( $p$ -value  $< .05$ ). In SIP, the German cohort featured smaller knee amplitudes. A visualization of a typical performance from each group is provided for these tasks as de-personalized video material in the supplementary material 1.

Difference in measures of cadence during short comfortable speed walk disappeared after correction for body height and weight. For step length and gait speed during short comfortable speed walk as well as gait speed during short maximum speed walk, results suggested an influence of the

individual's body height, but no independent effect of group was seen.

A weak effect of body weight was seen for the comfortable gait speed and variability of arm movement during tandem walk, a parameter thought to indicate active counterbalance. For static stance with open and closed eyes, a test of postural control, no effect of group, and no influence of body height or weight were observed.

It should be noted that rather small amounts of variance were explained by each linear model, with the highest  $R^2$  in hand deflection during SAS (up:  $R^2 = .36$ ; down:  $R^2 = .46$ , both  $p < 0.001$ ). Comparison of standardized beta coefficients showed similar magnitudes of influences by group and body height in stand up as well as sit down hand deflection range.

## Discussion

In this study, motor performances of young healthy adults from Germany and Japan were explored during six motor tests which are frequently used for the quantitative assessment of gait and balance functions. While the amount of sway in quiet standing was expectedly low in both cohorts and unaffected by individuals' height and weight, performances in the other five tasks showed group-related differences (stand up and sit down, stepping in place) or influences of body weight (tandem walk) or body height (short comfortable and maximum speed walk).

### Matching of different populations—inevitable bias of ethnic differences in body stature

Possible sources of variance were carefully considered and minimized by study design in order to isolate a possible effect of the study site. Data acquisition in both sites used consistent technical setup, standard test instructions, and assessment procedures. The operators were trained by the same instructor, who also supervised measurement recordings at both sites. Further, cohorts were matched for age, sex, and BMI.

Cohorts were confined to young adult age only (20–40 years old), as aging is a well-known factor for various motor outcomes [30, 36]. This way, age was excluded as a confounder for between-group comparisons, and no relevant differences would be expected in leg strength or general physical capacity in this age group. With respect to body stature, despite efforts of matching for BMI, population differences in body height and weight could not be fully eliminated due to ethnic differences. The body mass index in Asian populations has a lower normative range compared to populations of western origin [37]. To compensate for this, the German sample was selected to represent a similar body type. Hence, German subjects with smaller than national average BMI and height were favored. Still, full matching was not feasible, and a

**Table 3** Descriptive statistics of 23 spatiotemporal parameters derived from six different motor tasks, presented for German ( $N=25$ ) and Japanese ( $N=25$ ) cohort

		Japanese mean (SD)	Japanese CV	German mean (SD)	German CV	<i>t</i> -test <i>p</i> - value	Cohen's d
Stance with closed feet (POCO)	3D deflection range (open eyes) [°]	1.01 (0.55)	0.54	0.80 (0.41)	0.50	.135	-0.43
	3D sway speed (open eyes) [°/s]	0.22 (0.08)	0.39	0.19 (0.05)	0.27	.297	-0.30
	3D deflection range (closed eyes) [°]	1.10 (0.41)	0.37	1.03 (0.56)	0.53	.609	-0.15
	3D sway speed (closed eyes) [°/s]	0.31 (0.09)	0.29	0.26 (0.10)	0.37	.065	-0.53
	Romberg ratio of 3D deflection range	1.32 (0.65)	0.49	1.43 (0.74)	0.51	.563	0.16
	Romberg ratio of 3D sway speed	1.55 (0.48)	0.31	1.37 (0.46)	0.33	.199	-0.37
Short comf. speed walk (SCSW)	Gait speed [m/s]	1.16 (0.14)	0.12	1.16 (0.18)	0.16	.923	-0.03
	Step length [cm]	67.19 (7.86)	0.12	69.41 (8.06)	0.12	.327	0.28
	Cadence [steps/min]	116.1 (7.3)	0.06	110.8 (10.7)	0.10	<b>.049</b>	-0.57
Short max. speed walk (SMSW)	Gait speed [m/s]	1.79 (0.18)	0.10	1.73 (0.16)	0.09	.185	-0.38
Short line walk (SLW)	Progression speed [m/s]	0.37 (0.09)	0.24	0.34 (0.07)	0.19	.164	-0.40
	Variability of angular trunk sway (ML) [°]	1.32 (0.92)	0.70	1.94 (1.0)	0.47	<b>.026</b>	0.65
	Variability of arm movements [°]	3.44 (2.26)	0.66	5.64 (3.67)	0.65	<b>.015</b>	0.71
Stand up and sit down (SAS)	Stand up transition time [s]	1.34 (0.19)	0.14	1.50 (0.18)	0.12	<b>.004</b>	0.86
	Stand up trunk deflection (AP) [cm]	14.2 (2.84)	0.20	14.7 (2.80)	0.19	.608	0.15
	Stand up hand deflection (AP) [cm]	7.24 (3.0)	0.42	11.7 (4.3)	0.37	<b>.000</b>	1.19
	Sitting down transition time [s]	1.36 (0.23)	0.16	1.61 (0.25)	0.15	<b>.001</b>	1.03
	Sitting down trunk deflection (AP) [cm]	11.8 (2.58)	0.22	14.6 (2.98)	0.20	<b>.001</b>	1.01
	Sitting down hand deflection (AP) [cm]	5.6 (2.43)	0.43	10.2 (2.88)	0.28	<b>.000</b>	1.72
Stepping in place (SIP)	Cadence [steps/min]	108.8 (14.3)	0.13	104.3 (19.0)	0.18	.351	-0.27
	Knee amplitude (AP) [cm]	23.6 (5.13)	0.22	19.8 (6.53)	0.33	<b>.025</b>	-0.65
	Amplitude asymmetry [%]	6.73 (5.77)	0.86	10.78 (9.72)	0.90	.079	0.51
	Arrhythmicity [%]	8.97 (3.34)	0.37	8.58 (4.29)	0.50	.719	-0.10

$p < 0.05$  marked in bold

*SD* standard deviation, *CV* coefficient of variation, *AP* anterior-posterior, *ML* medio-lateral

systematic bias remained with taller stature in German subjects that may contribute to between-group differences.

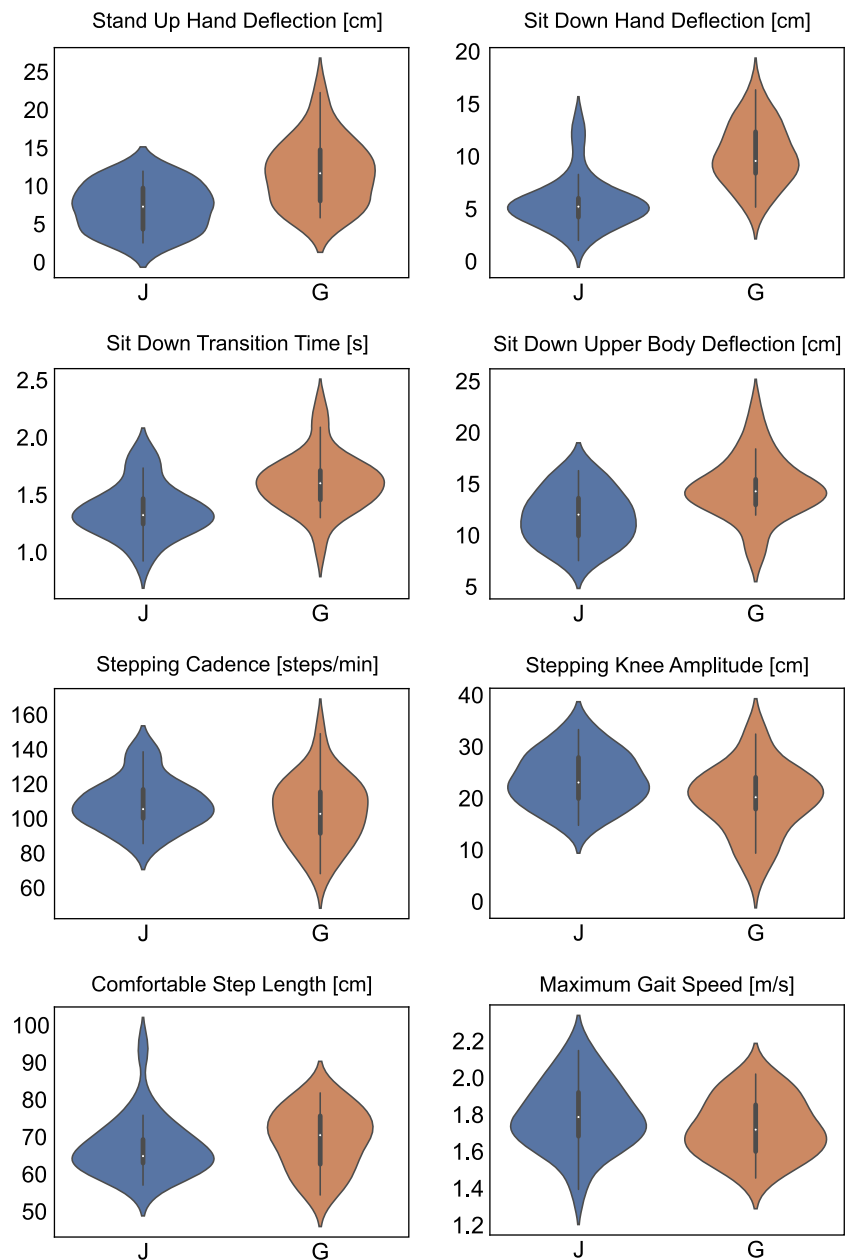
In fact, stature-related influences on motor performance were seen for several parameters, specifically for spatial parameters of gait function. The slightly shorter step length in Japanese individuals in the test of short walk at comfortable speed was explained by group differences in body height alone. This is in line with the known relation of step length to body height [38], which seems to apply to German and Japanese subjects equally. Similarly, an effect of height was also seen for gait speed in both measurement conditions. Generally, the gait speed observed in our study was consistent with previous data on short comfortable and maximum speed walks [31, 36] published from European cohorts. Existing reports of cultural differences in gait behavior [26, 29] did not compensate for (unreported) differences in stature and body height which limits comparability but would explain their findings.

However, even after correction for differences in body stature, Japanese and German healthy adults differed in performance of stand up and sit down as well as stepping in place task.

### Differences not explained by difference in body stature

In stand up and sit down task, Japanese subjects, at group level, featured much faster performance and less antero-posterior trunk deflection for stand-to-sit transitions and generally much less use of arms during transitions compared to German subjects. The standardized beta coefficients showed influences of similar magnitude for group and body height on these arm movements. Interestingly, group differences in stand-to-sit transition time was not explained by stature bias. Transitions from or to sitting positions are some of the most common motor tests performed in geriatric screening (e.g., as

**Fig. 2** Violin plots of eight spatiotemporal parameters that showed statistical significant differences ( $p < .05$ ) in independent  $t$  test between Japanese (J) and German (G) cohorts



part of the timed up and go [39] or as sit-to-stand test [40]) and are considered to reflect different aspects of physical functions such as leg strength, postural control, and general physical fitness. The most commonly used read-out is the time needed for the sit-to-stand transition (stand up time) [41], for which only few normative data are available for younger age groups. Performance times in a small UK sample ( $n = 15$ , mean age 26 years  $\pm$  6 years SD) [42] were 1.43s and thus very similar to our observations, while somewhat slower performance (2.42s) was reported from a small Italian cohort ( $n=13$ , mean age 35 years  $\pm$  5 years SD) [43] which may be explained by differences in age, instruction bias, cultural bias, or even chance, given the small sample sizes.

When analyzing stepping in place behavior, groups differed in knee movement amplitudes of stepping, where the German cohort performed smaller movements in comparison to the Japanese cohort while maintaining comparable cadence. While the Japanese cohort consistently featured amplitudes above 15cm, 20% of German subjects showed amplitudes smaller than 15cm. As the assessment of stepping in place is rather used in persons with Parkinson's disease with time-based measures as the typical read-out, no normative data or reference exist for this parameter. Own results in a small (German) cohort of people with Parkinson's disease report even lower knee amplitudes in this test (mean: 12.5cm, standard deviation: 7.4 cm), indicative of hypokinesia [35].



**Table 4** Multiple linear regression models to analyze differences between Japanese and German young healthy adults (group effect) with correction for individuals' body height and weight

	Overall			Group			Height			Weight		
	F test	p-value	R <sup>2</sup>	p-value	Std. beta	CI	p-value	Std. beta	CI	p-value	Std. beta	CI
Stance with closed feet (POCO)	0.248	0.085	0.210	0.20	0.20	(-0.12; 0.51)	0.170	-0.31	(-0.76; 0.14)	0.346	0.22	(-0.24; 0.68)
3D sway speed (open eyes) [°/s]	0.350	0.068	0.290	0.17	0.17	(-0.15; 0.48)	0.157	-0.32	(-0.77; 0.13)	0.185	0.31	(-0.15; 0.78)
3D deflection range (closed eyes) [°]	0.913	0.011	0.787	0.04	0.04	(-0.28; 0.37)	0.755	-0.07	(-0.54; 0.39)	0.962	-0.01	(-0.49; 0.47)
3D sway speed (closed eyes) [°/s]	0.139	0.112	0.056	0.30	0.30	(-0.01; 0.61)	0.202	-0.28	(-0.72; 0.16)	0.156	0.33	(-0.13; 0.78)
Romberg ratio of 3D deflection range	0.949	0.008	0.637	-0.08	-0.08	(-0.40; 0.25)	0.879	0.04	(-0.43; 0.50)	0.955	-0.01	(-0.49; 0.47)
Romberg ratio of 3D sway speed	0.560	0.043	0.164	0.22	0.22	(-0.09; 0.54)	0.828	-0.05	(-0.51; 0.41)	0.560	0.14	(-0.33; 0.61)
Short comf. speed walk (SCSW)	0.119	0.118	0.994	0.00	0.00	(-0.31; 0.31)	<b>0.019</b>	0.53	(0.09; 0.97)	<b>0.041</b>	-0.47	(-0.93; -0.02)
Step length [cm]	<b>0.001</b>	0.296	0.884	-0.02	-0.02	(-0.29; 0.25)	< <b>0.001</b>	0.76	(0.36; 1.15)	0.099	-0.34	(-0.74; 0.07)
Cadence [steps/min]	<b>0.011</b>	0.211	0.446	0.11	0.11	(-0.18; 0.40)	0.907	-0.02	(-0.44; 0.39)	0.079	-0.38	(-0.81; 0.05)
Gait speed [m/s]	<b>0.014</b>	0.203	0.061	0.28	0.28	(-0.01; 0.57)	<b>0.006</b>	0.60	(0.18; 1.02)	0.182	-0.29	(-0.72; 0.14)
Progression speed [m/s]	0.582	0.041	0.219	0.20	0.20	(-0.12; 0.52)	0.805	-0.06	(-0.51; 0.40)	0.854	0.04	(-0.43; 0.52)
Variability of angular trunk sway (ML) [°]	0.073	0.139	0.056	-0.30	-0.30	(-0.60; 0.01)	0.172	-0.30	(-0.73; 0.13)	0.191	0.30	(-0.15; 0.74)
Variability of arm movements [°]	<b>0.017</b>	0.196	0.050	-0.29	-0.29	(-0.59; -0.00)	0.065	-0.39	(-0.81; 0.03)	<b>0.045</b>	0.44	(0.01; 0.88)
Stand up transition time [s]	<b>0.002</b>	0.273	0.068	-0.26	-0.26	(-0.54; 0.02)	0.219	0.25	(-0.15; 0.65)	0.507	0.14	(-0.27; 0.55)
Stand up trunk deflection (AP) [cm]	<b>0.018</b>	0.194	0.672	0.06	0.06	(-0.23; 0.36)	<b>0.012</b>	0.55	(0.13; 0.97)	0.547	-0.13	(-0.56; 0.30)
Stand up hand deflection (AP) [cm]	< <b>0.001</b>	0.363	<b>0.001</b>	-0.47	-0.47	(-0.73; -0.21)	<b>0.016</b>	0.46	(0.09; 0.84)	0.177	-0.26	(-0.65; 0.12)
Sitting down transition time [s]	<b>0.005</b>	0.243	<b>0.007</b>	-0.40	-0.40	(-0.69; -0.12)	0.388	0.18	(-0.23; 0.58)	0.999	0.00	(-0.42; 0.42)
Sitting down trunk deflection (AP) [cm]	<b>0.001</b>	0.285	<b>0.004</b>	-0.41	-0.41	(-0.69; -0.14)	<b>0.040</b>	0.42	(0.02; 0.81)	0.253	-0.23	(-0.64; 0.17)
Sitting down hand deflection (AP) [cm]	< <b>0.001</b>	0.460	< <b>0.001</b>	-0.65	-0.65	(-0.89; -0.41)	0.151	0.25	(-0.09; 0.59)	0.278	-0.19	(-0.55; 0.16)
Cadence [steps/min]	0.074	0.138	0.866	-0.03	-0.03	(-0.33; 0.28)	0.933	-0.02	(-0.45; 0.42)	0.105	-0.37	(-0.82; 0.08)
Knee amplitude (AP) [cm]	<b>0.033</b>	0.171	<b>0.012</b>	0.39	0.39	(0.09; 0.68)	0.087	0.37	(-0.06; 0.80)	0.514	-0.14	(-0.58; 0.30)
Amplitude asymmetry [%]	0.386	0.063	0.104	-0.26	-0.26	(-0.58; 0.06)	0.997	0.00	(-0.45; 0.45)	0.918	-0.02	(-0.49; 0.44)
Arrhythmicity [%]	0.678	0.032	0.936	0.01	0.01	(-0.31; 0.33)	0.285	-0.25	(-0.71; 0.21)	0.637	0.11	(-0.36; 0.59)

Reported beta coefficients are standardized; p<.05 marked bold  
CI Confidence Interval

## Cultural bias as a possible explanation

Since the test setting was supervised by the same experienced instructor (K.O.) at both sites, we consider the observed differences in performance to be an expression of cultural bias which could be retrospectively explained by different socio-cultural backgrounds. In Japanese culture, standing up is often executed as common courtesy without much reluctance, i.e., when a higher ranked person is entering a room. This is usually not the case in western society and not practiced in Germany. Therefore, Japanese participants may have adopted a different motor habit specifically in execution of this task and not in others such as the short or line walks. The more marching-like behavior observed in Japanese adults while stepping in place might be explained by mandatory sport and marching training in Japanese schools which is not part of educational practice in Germany.

With respect to a possible relevance of cultural bias for distinct motor tasks and spatiotemporal parameters, the amount of variance explained ( $R^2$ ) was generally small in our models. However, an independent effect of group was demonstrated even in these comparatively small cohorts, which reflects an overt performance difference that is easily observed (see [supplemental video material](#)).

## Importance of standardized task instruction

Although confounding effects were either tried to be minimized by study design or compensated for during statistical testing, nonlinear effects might still be present. For example, standard instruction of motor tasks had to be translated from German to English to Japanese in cooperation with trained Japanese health professionals, but without standard cross-cultural validation [44], which may have added variance in connotations. As possible alternative explanations, the role of individual motor strategies [45] or effects of attention or fatigue on motor performance [46] might also be considered in a further study. As outlined in many reviews on quantitative motor outcomes [27], standardized reporting of test setting, test instructions, and sample characteristics is crucial for the proper interpretation of test results, specifically in the application of normative values. This is most relevant when TOMs are used to screen for predictive motor features or manifestation of disease or to demonstrate effectiveness of preventive medicine.

## Implication of our findings for PPPM

Since one of the main aspects of PPPM is to provide personalized medical services, the understanding and modelling of a patient's situation is an essential aspect [47]. This should include the awareness about systematic bias in results of

diagnostic observation or investigation. The existence of the presented biases in motor function implies that population-specific normative datasets should be preferred as reference for the individual interpretation of technology-based objective measures.

Interestingly, this need has not been addressed in recent publications of large normative datasets [31, 48]. With the availability of individual normative reference values, e.g., by population-specific databases, by transformation to confounder-independent variables, or even use of previous data acquisitions as personalized reference in follow-up investigations, motor function may become more common as screening or monitoring tool. The presented similarities, i.e., lack of such biases, in motor function patterns between Japanese and German young adults may indicate higher individual variability outweighs population-specific differences.

## Summary and conclusion

With this study, we aim to increase the awareness of potential cultural and/or ethnic biases in the instrumental assessment of motor functions. In the context of an increasingly global health perspective in research, such biases need also be considered in multi-national data acquisition and analysis. Specifically for the use of such data to train machine learning models, unrecognized biases may increase the error rates or decrease generalizability [49, 50]. In conclusion, new technologies for personalized monitoring of motor function are promising in many regards, but they should be analyzed regarding underlying confounding effects including culture or ethnicity to prevent biased results.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00236-3>.

**Acknowledgements** We would like to thank all participants as well as the JSPS and DAAD for organization and funding of JSPS Summer Program during which the assessment of the Japanese cohort took place.

**Author contribution** Conceptualization: TSH, AUB, FP, SH, SK, KO  
 Data curation: KO, TE, MS  
 Formal analysis: KO, HMR, TE  
 Funding acquisition: HZ, AUB, FP, SH, SK  
 Investigation: KO, TE, MS, THS  
 Methodology: KO, TE, TSH, AUB, SH, SK  
 Project administration: FP, TSH, HZ, SH, SK  
 Resources: RK, HZ, SH, SK, TSH  
 Software: KO, SMM, HMR  
 Supervision: SK, FP, TSH, SH, AUB, MS  
 Validation: TE, HMR, TSH  
 Visualization: KO, HMR  
 Writing – original draft preparation: KO, TE, TSH  
 Writing – review and editing: KO, TE, MS, HMR, RK, GC, SMM, MM, HZ, AUB, FP, SH, SK, TSH

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. KO received a grant for a research stay in Chiba within the joined JSPS/DAAD summer program. There was no other funding related to this work.

**Data Availability** Anonymized spatiotemporal parameters may be provided upon reasonable request.

**Code availability** Code for statistical and data analysis will be provided upon request.

## Declarations

**Ethics approval** Ethical approval for the study-related acquisition of 3D motor recordings, data analysis, and publication of results was obtained from the respective IRB separately at each site (Berlin and Chiba).

**Consent for participation** All subjects provided written informed consent for study-related assessment prior to participation.

**Consent for publication** All subjects consented to publication of results as long as this would not disclose individual findings; that is, consent did not cover public sharing of study data.

**Competing interests** KO, SMM, and AUB are shareholder of Motognosis GmbH and named as inventors on patent applications describing perceptive visual computing for tracking of motor dysfunction. HMR is employed at Motognosis GmbH. All other authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Golubnitschaja O, Baban B, Boniolo G, Wang W, Bubnov R, Kapalla M, et al. Medicine in the early twenty-first century: paradigm and anticipation - EPMA position paper 2016. *EPMA J*. 2016;7:1–13. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0072-4>.
- Santos García D, de Deus FT, Suárez Castro E, Borrué C, Mata M, Solano Vila B, et al. Non-motor symptoms burden, mood, and gait problems are the most significant factors contributing to a poor quality of life in non-demented Parkinson's disease patients: results from the COPPADIS study cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;66:151–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.031>.
- Heesen C, Haase R, Melzig S, Poettgen J, Berghoff M, Paul F, et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:356–62. <https://doi.org/10.1111/ane.12881>.
- Rochester L, Galna B, Lord S, Mhiripiri D, Eglon G, Chinnery PF. Gait impairment precedes clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord*. 2014;29:252–5.
- Ilg W, Fleszar Z, Schatton C, Hengel H, Harmuth F, Bauer P, et al. Individual changes in preclinical spinocerebellar ataxia identified via increased motor complexity. *Mov Disord*. 2016;31:1891–900. <https://doi.org/10.1002/mds.26835>.
- Sun R, Hsieh KL, Sosnoff JJ. Fall risk prediction in multiple sclerosis using postural sway measures: a machine learning approach. *Sci Rep*. 2019;9:16154. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52697-2>.
- Pardoel S, Kofman J, Nantel J, Lemaire ED. Wearable-sensor-based detection and prediction of freezing of gait in parkinson's disease: a review. *Sensors (Switzerland)*. 2019;19:5141. <https://doi.org/10.3390/s19235141>.
- Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Pozzilli C. The diagnostic accuracy of static posturography in predicting accidental falls in people with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:45–52. <https://doi.org/10.1177/1545968312445638>.
- Spain RI, St. George RJ, Salarian A, Mancini M, Wagner JM, Horak FB, et al. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture*. 2012;35:573–8. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.11.026>.
- Verghese J, Annweiler C, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Bennett DA, et al. Motoric cognitive risk syndrome multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*. 2014;83:718–26.
- Groiss SJ, Wojtecki L, Sudmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson-s disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2:379–91.
- Espay AJ, Hausdorff JM, Sánchez-Ferro Á, Klucken J, Merola A, Bonato P, et al. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Mov Disord*. 2019;34:657–63.
- Schlachetzki JCM, Barth J, Marxreiter F, Gossler J, Kohl Z, Reinfelder S, et al. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017;12:1–18.
- Maetzler W, Domingos J, Srulijes K, Ferreira JJ, Bloem BR. Quantitative wearable sensors for objective assessment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:1628–37.
- Kubota KJ, Chen JA, Little MA. Machine learning for large-scale wearable sensor data in Parkinson's disease: concepts, promises, pitfalls, and futures. *Mov Disord*. 2016;31:1314–26.
- Galna B, Barry G, Jackson D, Mhiripiri D, Olivier P, Rochester L. Accuracy of the Microsoft Kinect sensor for measuring movement in people with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2014;39:1062–8. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.01.008>.
- Bandini A, Orlandi S, Giovannelli F, Felici A, Cincotta M, Clemente D, et al. Markerless analysis of articulatory movements in patients with Parkinson's disease. *J Voice*. 2016;30:766.e1–766.e11.
- Behrens JR, Mertens S, Krüger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, et al. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22:1596–606.
- Wahl B, Cossy-Gantner A, Germann S, Schwalbe NR. Artificial intelligence (AI) and global health: how can AI contribute to health in resource-poor settings? Handling editor Seye Abimbola. *BMJ Glob Heal*. 2018;3:798. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000798>.
- Espay AJ, Bonato P, Nahab F, Maetzler W, Dean JM, Klucken J, et al. Technology in Parkinson disease: challenges and opportunities on behalf of the MDS taskforce on technology HHS public access author manuscript. *Mov Disord*. 2016;31:1272–82. <https://doi.org/10.1002/mds.26642>.

21. Kroneberg D, Elshehabi M, Meyer A-C, Otte K, Doss S, Paul F, et al. Less is more—estimation of the number of strides required to assess gait variability in spatially confined settings. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:435.
22. Pradhan C, Wuehr M, Akrami F, Neuhaeuser M, Huth S, Brandt T, et al. Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. *J Electromyogr Kinesiol.* 2015;25:413–22. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2015.01.004>.
23. Birkenbihl C, Emon MA, Vrooman H, Westwood S, Lovestone S, Hofmann-Apitius M, et al. Differences in cohort study data affect external validation of artificial intelligence models for predictive diagnostics of dementia - lessons for translation into clinical practice. *EPMA J.* 2020;11:367–76. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00216-z>.
24. Barrett M, Boyne J, Brandts J, Brunner-La Rocca HP, De Maesschalck L, De Wit K, et al. Artificial intelligence supported patient self-care in chronic heart failure: a paradigm shift from reactive to predictive, preventive and personalised care. *EPMA J.* 2019;10:445–64. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00188-9>.
25. Cho SH, Park JM, Kwon OY. Gender differences in three dimensional gait analysis data from 98 healthy Korean adults. *Clin Biomech.* 2004;19:145–52.
26. Ryu T, Soon Choi H, Choi H, Chung MK. A comparison of gait characteristics between Korean and Western people for establishing Korean gait reference data. *Int J Ind Ergon.* 2006;36:1023–30.
27. Kamide N, Takahashi K, Shiba Y. Reference values for the timed up and go test in healthy Japanese elderly people: determination using the methodology of meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11:445–51.
28. Khant N, Dani V, Patel P, Rathod R. Establishing the reference value for “timed up-and-go” test in healthy adults of Gujarat, India. *J Educ Health Promot.* 2018;7:62. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_12\\_18](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_12_18).
29. Al-Obaidi S, Wall JC, Al-Yaqoub A, Al-Ghanim M. Basic gait parameters: a comparison of reference data for normal subjects 20 to 29 years of age from Kuwait and Scandinavia. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40:361–6.
30. Oberg T, Karsznia A, Oberg K. Joint angle parameters in gait: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. *J Rehabil Res Dev.* 1994;31:199–213.
31. Bohannon RW, Wang YC. Four-meter gait speed: normative values and reliability determined for adults participating in the NIH toolbox study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100:509–13.
32. Mulholland SJ, Wyss UP. Activities of daily living in non-Western cultures: range of motion requirements for hip and knee joint implants. *Int J Rehabil Res.* 2001 Sep;24(3):191–8. <https://doi.org/10.1097/00004356-200109000-00004>.
33. Behrens J, Pfiller C, Mansow-Model S, Otte K, Paul F, Brandt AU. Using perceptive computing in multiple sclerosis - the short maximum speed walk test. *J Neuroeng Rehabil.* 2014;11:2016.
34. Otte K, Kayser B, Mansow-Model S, Verrel J, Paul F, Brandt AU, et al. Accuracy and reliability of the Kinect Version 2 for clinical measurement of motor function. *PLoS One.* 2016;11:e0166532.
35. Otte K, Ellermeyer T, Vater T-S, Voigt M, Kroneberg D, Rasche L, et al. Instrumental assessment of stepping in place captures clinically relevant motor symptoms of Parkinson’s disease. *Sensors.* 2020;20:5465. <https://doi.org/10.3390/s20195465>.
36. Grobelny A, Behrens JR, Mertens S, Otte K, Mansow-Model S, Krüger T, et al. Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. *PLoS One.* 2017;12:1–13.
37. GHO | By category | Mean body mass index trends among adults, age-standardized (kg/m<sup>2</sup>) - Estimates by WHO region. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.BMIMEANAREGv?lang=en>. Accessed 6 Oct 2020.
38. Perry J. *Gait analysis: normal and pathological function.* Thorofare: SLACK Incorporated; 1992.
39. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther.* 2006;29:64–8.
40. Kotake T, Dohi N, Kajiwara T, Sumi N, Koyama Y, Miura T. An analysis of sit-to-stand movements. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74:1095–9.
41. Millor N, Lecumberri P, Gomez M, Martínez-Ramirez A, Izquierdo M. Kinematic Parameters to evaluate functional performance of sit-to-stand and stand-to-sit transitions using motion sensor devices: a systematic review. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2011;22:926–36.
42. Leightley D, Yap MH, Coulson J, Piasecki M, Cameron J, Barnouin Y, et al. Postural stability during standing balance and sit-to-stand in master athlete runners compared with nonathletic old and young adults. *J Aging Phys Act.* 2017;25:345–50.
43. Galli M, Cimolin V, Crivellini M, Campanini I. Quantitative analysis of sit to stand movement: experimental set-up definition and application to healthy and hemiplegic adults. *Gait Posture.* 2008;28:80–5.
44. Eremenco SL, Cella D, Arnold BJ. A comprehensive method for the translation and cross-cultural validation of health status questionnaires. *Eval Heal Prof.* 2005;28:212–32.
45. Papa E, Cappozzo A. Sit-to-stand motor strategies investigated in able-bodied young and elderly subjects. *J Biomech.* 2000;33:1113–22.
46. Drebinger D, Rasche L, Kroneberg D, Althoff P, Bellmann-Strobl J, Weygandt M, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Association between fatigue and motor exertion in patients with multiple sclerosis—a prospective study. *Front Neurol.* 2020;11:208. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00208>.
47. Lemke HU, Golubnitschaja O. Towards personal health care with model-guided medicine: Long-term PPPM-related strategies and realisation opportunities within “Horizon 2020.”. *EPMA J.* 2014;5:1–9.
48. Salbach NM, Brien KK, Brooks D, Irvin E, Martino R, Takhar P, et al. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: a systematic review. *Gait Posture.* 2015;41:341–60.
49. Zou J, Schiebinger L. Design AI so that its fair. *Nature.* 2018;559:324–6.
50. Futoma J, Simons M, Panch T, Doshi-Velez F, Celi LA. The myth of generalisability in clinical research and machine learning in health care. *Lancet Digit Health.* 2020;2:e489–92. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30186-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30186-2).

**Publisher’s note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **7. Lebenslauf**

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



## 8. Publikationsliste

### 8.1. Originalpublikationen

**Tobias Ellermeyer**, Karen Otte, Felix Heinrich, Sebastian Mansow-Model, Bastian Kayser, Axel Lipp, Adrian Seidel, Patricia Krause, Katharina Lauritsch, Elona Gusho, Friedemann Paul, Andrea A. Kühn, Alexander U. Brandt, Tanja Schmitz-Hübsch. Ranking of Dystonia Severity by Pairwise Video Comparison. *Mov Disord Clin Pract* 2016; 1 (2):587-595.

Karen Otte, **Tobias Ellermeyer**, Tim-Sebastian Vater, Marlen Voigt, Daniel Kroneberg, Ludwig Rasche, Theresa Krüger, Hanna Maria Röhling, Bastian Kayser, Sebastian Mansow-Model, Fabian Klostermann, Alexander Ulrich Brandt, Friedemann Paul, Axel Lipp, Tanja Schmitz-Hübsch. Instrumental Assessment of Stepping in Place Captures Clinically Relevant Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Sensors (Basel)* 2020; 20(19).

Karen Otte, **Tobias Ellermeyer**, Masahide Suzuki, Hanna M. Röhling, Ryota Kuroiwa, Graham Cooper, Sebastian Mansow-Model, Masahiro Mori, Hanna Zimmermann, Alexander U. Brandt, Friedemann Paul, Shigeki Hirano, Satoshi Kuwabara, Tanja Schmitz-Hübsch. Cultural bias in motor function patterns: Potential relevance for predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA Journal* 2021.

### 8.2. Poster

Tanja Schmitz-Hübsch, Felix Heinrich, **Tobias Ellermeyer**, Sebastian Mansow-Model, Axel Lipp. Tremoranalyse mit videobasierter Bewegungsanalyse (Kinect®) - Evaluation im Vergleich zur kombinierten accelerometrisch-myografischen Tremordetektion. 9. Deutscher Parkinson-Kongress und 5. Deutscher Botulinum-Toxin-Kongress. April 16th-18th 2015.

**Tobias Ellermeyer**, Karen Otte, Felix Heinrich, Sebastian Mansow-Model, Patricia Krause, Bastian Kayser, Katharina Lauritsch, Friedemann Paul, Andrea A Kühn, Alexander U Brandt, Tanja Schmitz-Hübsch. Ranking of dystonia severity by pairwise video comparison – a useful method to select items for automated movement analysis. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 14th-18th 2015.

Felix Heinrich, Tanja Schmitz-Hübsch, **Tobias Ellermeyer**, Sebastian Mansow-Model, Axel Lipp. Video-based tremor analysis via Kinect® System in comparison to accelerometric and electromyographical tremor detection. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 19th – 23th 2016.

**Tobias Ellermeyer**, Katharina Ziegeler, Tobias Deselaers, Julia C. Freytag, Katja A. Dannenberg. Peer-Teaching-Tutorium „Der psychopathologische Befund“. GMA Jahrestagung. September 14th – 17th 2016.

Karen Otte, Tim S. Vater, **Tobias Ellermeyer**, Ludwig Rasche, Gregor Wenzel, Bastian K. Kayser, Sebastian Mansow-Model, Andrea Kühn, Friedemann Paul, Alexander U. Brandt, Axel Lipp, Tanja Schmitz-Hübsch. Instrumental Measurement of Stepping in Place - Detection of Asymmetry and Freezing of Gait. 21th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 4th-8th 2017.

Karen Otte, Felix Heinrich, **Tobias Ellermeyer**, Bastian Kayser, Sebastian Mansow-Model, Friedemann Paul, Alexander U. Brandt, C. Skowronek, Axel Lipp, Tanja Schmitz-Hübsch. Evaluation of visual perceptive computing for Tremor Analysis. 22th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. October 5th-9th 2018.

Hanna Röhling, Karen Otte, Ludwig Rasche, **Tobias Ellermeyer**, Sebastian Mansow-Model, Friedemann Paul, Alexander U. Brandt, Axel Lipp, Tanja Schmitz-Hübsch. Quantitative Analysis of MDS-UPDRS III Finger Tapping and Hand Grip Test using Visual Perceptive Computing. Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen. March 7th-9th 2019.



## 9. Danksagung

Abschließend möchte ich an dieser Stelle allen danken, die mich bei der Vollendung dieser Arbeit unterstützt haben.

Frau PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch danke ich besonders für die Themenstellung, welche mir die Arbeit mit einer spannenden und innovativen Messmethode ermöglicht hat, die hervorragende Betreuung und ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere gilt mein Dank auch Frau Karen Otte für die hervorragende Zusammenarbeit sowohl bei der Durchführung der jeweiligen Studien als auch bei der Interpretation der Daten und des Verfassens der Manuskripte und allen beteiligten Mitarbeitern der Motognosis GmbH für die exzellente Ergänzung der klinischen Arbeit mit technischer Expertise.

Des Weiteren danke ich allen anderen beteiligten Koautoren für ihre unterschiedlichen Beiträge zu den jeweiligen Arbeiten, nicht zuletzt den Kollegen der Chiba Universität, die durch ihre freundliche und motivierte Kooperation eine internationale Zusammenarbeit ermöglicht haben.

In Bezug auf die erste Publikation möchte ich zudem Herrn Felix Heinrich für seine tatkräftige Unterstützung und freundschaftliche Zusammenarbeit bei den klinischen und videobasierten Untersuchungen danken.

Bei meinen Eltern und meiner Freundin möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.