

パーキンソン病患者における歩行リズム生成障害のための

リハビリテーションと評価

○太田 玲央 (東京工業大学), 伊藤 将 (東京工業大学), 小川 健一郎 (東京工業大学),
内富 寛隆 (東京工業大学), 磯崎 保徳 (東京工業大学), 小林 洋平 (脳機能研究所,
東京工業大学), 織茂 智之 (関東中央病院), 三宅 美博 (東京工業大学)

Gait Rehabilitation and Evaluation for Rhythm Generation Disorders in Patient with Parkinson's Disease

○Leo OTA (Tokyo Tech), Shou Itou (Tokyo Tech), Ken-ichiro Ogawa (Tokyo Tech), Hiroataka Uchitomi (Tokyo Tech), Yasunori Isozaki (Tokyo Tech), Yohei Kobayashi (Brain Functions Lab., Tokyo Tech), Satoshi Orimo (Kanto Central Hospital) and Yoshihiro Miyake (Tokyo Tech)

Abstract: Rhythm is an important factor in walking. The magnitude of stride interval (SI) variability of Parkinson's disease (PD) patients was large and long-range correlations of SI of PD patients was low. Magnitude of SI variability can be quantified by coefficient of variation (CV) and long-range correlations of SI can be quantified by scaling exponent α . In this study, we examined which of CV or α can mainly discriminate 1) between presence and absence of gait disorder (GD) in PD patients, and 2) between mild and moderate GD, using linear discriminant analysis. Forty-five PD patients and 17 healthy elderly people walked around 200 meters without any support. The severity of GD was defined by modified Hoehn-Yahr scale (mH-Y). People with mH-Y 2.5 were defined as mild GD, and people with mH-Y 3 or 3.5 were defined as moderate GD. SI was measured by foot switches. As a result, CV mainly contributed on classification of presence and absence of GD, and α mainly contributed on classification of mild GD and moderate GD. Consequently, Combination of CV and α can become an evaluation platform for gait rhythm of PD patients.

Keywords: Walking rhythm generation, Parkinson's disease, WalkMate

1 緒言

人間の日々の行動における最も基本的な要素は歩行である。人間の歩行の大きな特徴として、変動する環境の中でも安定した歩行を行うことができるということが挙げられる。その示唆的な例は協調歩行であろう。人間が並んで歩くとき、一方にとって他方の歩行は動的な環境と見なすことができる。それにも関わらず二人が協調歩行を実現できるのは、歩行という運動が基本的には周期的な運動だからである。この前提の下、個人の歩行ダイナミクスの中にお互いの歩行リズムを引き込ませるメカニズムが備わっていれば、協調歩行が実現できると考えられる。それゆえ、歩行においてはリズムが重要な要素となる。それと共に、歩行におけるもう一つの特徴にリズムのゆらぎがある。人間の歩行は厳密には一定のリズムで行われているのではなく、その歩行リズムは常に揺らいでいる。健常者の歩行リズムのゆらぎは $1/f$ ゆらぎに近いゆらぎ特性を持つことが知られている。このことから、人間の歩行リズムを特徴づける量として次の二つの力学的指標が考えられる。一つは、歩行リズムの変動の大きさを表す変動係数 (Coefficient of Variation : CV) である。そしてもう一つは、歩行リズムのゆらぎ特性を表すトレンド除去ゆらぎ分析

(Detrended Fluctuation Analysis : DFA)におけるスケーリング指数 α である。

このような特徴を有する歩行リズムを生成する個体内の歩行ダイナミクスに関する障害 (歩行リズム生成障害) を起こす病気として、パーキンソン病 (PD) が知られている。PD は進行性の神経変性疾患であり、多くの PD 患者で加速歩行などの歩行障害が見られる。PD 患者の持続的な歩行リズム生成障害は現在二つの側面から報告されている。一方は歩行リズムの変動の大きさが增大するという症状である [1,2]。もう一方は歩行リズムのゆらぎ特性が変化する症状である [3-5]。

これらに関しては、それぞれの症状に焦点を当てた歩行リハビリテーションがある。前者はリズム聴覚刺激 (RAS) 歩行トレーニング [6]、後者は WalkMate 歩行トレーニング [7] である。RAS 歩行トレーニングでは、PD 患者に対して外部から一定テンポのリズム音を聴覚刺激として入力する [6]。これにより PD 患者の歩行リズムの変動に改善が見られた。つまり、RAS 歩行トレーニングを行うことにより、CV は減少し、 α はあまり変化しなかった [5,8]。一方、WalkMate 歩行トレーニングでは、PD 患者の歩行リズムと相互に引き込むリズム音を聴覚刺激として入力する [9]。これにより PD 患者の歩行周

期のゆらぎ特性に改善が見られた[9]. 即ち, 4日間の WalkMate 歩行トレーニングを行った結果, α の値は持続的に向上したが, CV の値はあまり変わらなかった[10].

以上のことから, RAS 歩行トレーニングと WalkMate 歩行トレーニングの各々が PD 患者の歩行障害の異なる側面を改善している可能性があると言える. 従って, 歩行リズムの変動を評価する CV と歩行リズムのゆらぎ特性を評価する α を組み合わせることで, PD 患者の歩行リハビリテーションにおける包括的な評価プラットフォームを確立できる可能性がある. しかし, このような歩行リズムを生成する個体内の歩行ダイナミクスの力学的指標である CV と α が実際の PD 患者の臨床症状とどのような関係にあるのかは明らかでない. 現在 PD 患者は, 世界で約 400 万人おり, 今後の高齢化社会に向けて各国でさらなる数の増加が見込まれるため, 臨床の現場における歩行リハビリテーションの評価が求められている.

本研究の目的は, PD 患者の歩行障害を評価するためのプラットフォームを構築することである. そのため本研究では歩行リズムの変動を評価する変動係数 CV と歩行リズムのゆらぎ特性を評価するスケーリング指数 α の二つの力学的指標に注目し, それらの量を組み合わせて歩行リズムを生成する個体内の歩行ダイナミクスを表す特徴量と考える. そして, 現在実際に使用されている PD 患者の歩行障害に関わる臨床的評価とどのように関連するかを確認する.

研究方針としては, PD 患者の運動症状を CV と α から構成される特徴ベクトルを用いて分類できるかどうかを検証した. 特に PD 患者の歩行障害を調べるために姿勢反射障害に注目し, その有無を判別した. さらに, 姿勢反射障害の有る群に焦点を当て, PD の重症度の判別を行った. 本研究では, 歩行障害の臨床症状の評価基準として改変 Hoehn-Yahr scale [11,12]に注目し, その臨床症状を CV と α の組み合わせで分類できるかどうかを検証した.

2 方法

2.1 実験参加者

本研究では実験参加者として, PD 患者 45 名(男性 21 名, 女性 24 名, 平均年齢±標準偏差: 69.8±8.2 歳)と健常高齢者 17 名(男性 10 名, 女性 7 名, 年齢: 70.2±2.8 歳)が参加した. PD 患者の平均罹患期間±標準偏差は, 4.7±3.9 年であった. これらの参加者に対して改変 Hoehn-Yahr scale (mH-Y)は, mH-Y I - II (mH-Y 1 - 2)が 19 名, mH-Y II 1/2 (mH-Y 2.5) が 11 名, mH-Y III - III 1/2 (mH-Y 3 - 3.5)が 15 名であった. 実験中全ての患者はドーパミン治療 on 状態であった. いずれの参加者も杖や歩行器なしで歩行できた. 本実験は, 関東中央病院倫理委員会に承認された. 全ての実験参加者は実験前に書面にてインフォームドコンセントを得た.

2.2 歩行課題と歩行周期の計測

実験参加者は, 好みの歩調で約 200m のコースを歩行した. 我々は, 各参加者に対して 1 回ずつ歩行リズムの計測を行い, 歩行周期の時系列を得た. 歩行周期は, 足が接地してから同側の足が接地するまでの時間間隔として定義した. 歩行リズムを検出するために, 靴の下に取り付けられたフットスイッチ (OT-21BP-G, Ojiden, Japan) が使用された. 歩行周期のデータ長は 154±23 個で, 小型 PC (CF-W5, Panasonic, Japan) に接地情報が無線送信機 (S-1019M1F, Smart sensor technology, Japan) で送信された. 標本周波数は 100Hz であった. 歩行周期の左右間の有意差が観察されなかったため, 左足データが使用された (平均: $p=0.97$, CV: $p=0.82$, α : $p=0.92$, Welch two sample t -test). 左足データにノイズの多いデータがみられた 1 例のみ, 右足データが使用された. また, 歩行安定期を分析するため, 歩行の過渡期である最初の 10 歩と最後の 5 歩は除外された.

2.3 変動係数(CV)

我々は, 参加者の歩行周期の変動の大きさを評価するための力学的指標として変動係数 CV に注目した. CV は, 時系列データのばらつきの大きさを表す. これは, 平均値で正規化された標準偏差である. つまり, $CV = SD / Mean \times 100$ [%]. 健常者の CV は 1 - 2.5% 程度で, PD 患者の CV は 2.5 - 4% 程度である[1].

2.4 トレンド除去ゆらぎ分析(DFA)

我々は, 参加者の歩行周期のゆらぎ特性を評価するための力学的指標として, トレンド除去ゆらぎ分析 DFA におけるスケーリング指数 α に注目した. スケーリング指数 α は時系列データの長時間相関として定量化される[13]. これは比較的短い時系列データに対しても, 適用可能であることが確認されているため, 我々はこの分析を使用した[14].

スケーリング指数 α が 0.5 に近いときは, 元の時系列データがホワイトノイズから生成されていることを示している. 一方, α が 1 に近いときは, 時系列データは, $1/f$ ゆらぎ特性を持ち, カオスダイナミクス, もしくはノイズを受けるリミットサイクルダイナミクスから生成されていることが示唆されている[4,15,16]. PD 患者は, 0.5 - 0.85 付近となることが報告された[5]. 健常若年者の α は好みの速度で歩行した際に 0.8 - 1.2 付近になることが報告されている[4]. 健常高齢者では, CV の値は変化しないが, α の値が 0.7 - 0.8 程度に低下することが報告されている[4].

2.5 線形判別分析

我々は, 二つの力学的指標 CV と α からなる特徴ベクトルに基づく, 線形判別分析を行った. ここでは特に 2 群に分割するために, フィッシャーの線形判別を用いた[17].

判別率を推定するため、一つ抜き交差確認法が使用された。全データ中の正答率(精度), 陽性(症状が重い参加者)のデータ中の正答率(感度), 陰性(症状が軽い参加者)のデータ中の正答率(特異度)が算出された。また, CV と α それぞれの分類に与える影響の大きさを比較するために CV と α を標準化した。そして, 線形判別関数によって定義される境界線と標準化された CV 軸とのなす角度を求めた。

2.6 PD 患者における歩行障害の分類

本研究では PD の重症度の一つである mH-Y に注目した [12,18]. 元の H-Y は, レンジが 1 から 5 で 1 刻みであったが, mH-Y ではそれに, 0, 1.5, 2.5, 3.5 が追加された。姿勢反射障害を有する PD 患者では, 突進現象や加速歩行などの歩行障害を伴う事が多いので, 姿勢反射障害の有無を見る pull テストの結果により, 患者を 3 群に分けた。即ち, pull テストで問題のない mH-Y2 以下の患者群, ごく軽度の異常がある mH-Y2.5 の患者群 (軽度歩行障害群, mild GD), 明らかな姿勢反射障害のある mH-Y 3, 3.5 の患者群 (中等度歩行障害群, moderate GD) である。

この前提の下, PD 患者における歩行障害の有無の分類について検証した。即ち, mH-Y2 以下の患者群 (no GD) と mH-Y 2.5 以上の患者群 (GD) を分類した。次に歩行障害の有る中での重症度の軽重の分類について検証した。即ち, 軽度歩行障害群と中等度歩行障害群を分類した。

3 結果

Fig.1 に実験結果の一例を示す。歩行周期の時系列データと DFA の結果を示している。歩行障害のある PD 患者(Fig.1 A, B)の歩行周期の CV は, 健常者(Fig.1 C, D)の歩行周期の CV と比べて大きい。中等度歩行障害の PD 患者(Fig.1 A)の歩行周期の α は軽度歩行障害の PD 患者(Fig.1 B)の歩行周期の α と比較して低い。健常者の中でも若年者(Fig.1 C)は, 高齢者(Fig.1 D)と比較して歩行周期の α が低い。

3.1 PD 患者の歩行障害の有無の分類

はじめに PD 患者と健常者から構成されるデータを歩行障害の有無について 2 群に分けた。歩行障害の無い群は健常者と PD 患者 mH-Y 1 - 2 で構成され, 歩行障害の有る群は PD 患者 mH-Y 2.5 と PD 患者 mH-Y 3 - 3.5 から構成されている。Fig.2 A に歩行周期の CV と α による特徴空間である (CV, α) 平面におけるデータの分布を示す。横軸が CV, 縦軸が α である。灰色の点は歩行障害が無い群を表し, 黒い点は歩行障害の有る群を表す。Fig.2 A の縦軸 α については, 各群の分布は 0.5 から 1.0 の間に重なって分布している。これは長時間相関を示しているデータが多いことを表す。一方で歩行障害が無い群ほど CV が小さく, 歩行障害の有る群は CV が大きい傾向が見られた。

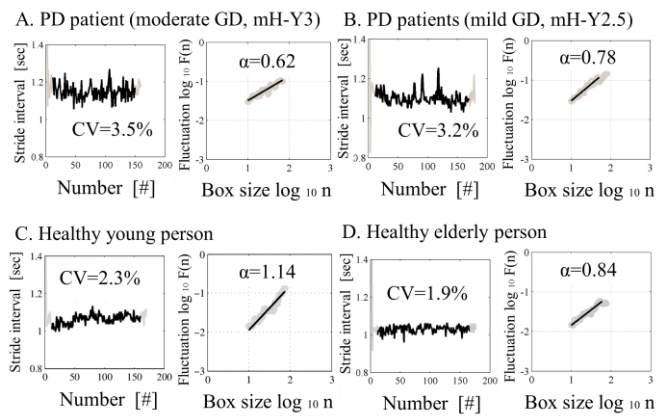


Fig. 1 Samples of stride interval and the fluctuation relative to box size. (A) PD patient with moderate gait disorder (moderate GD, mH-Y 3, age: 76 years old, male), (B) PD patient with mild gait disorder (mild GD, mH-Y 2.5, age: 70 years old, male), (C) healthy young person (age: 25 years old, female), (D) healthy elderly person (71 years old, male)

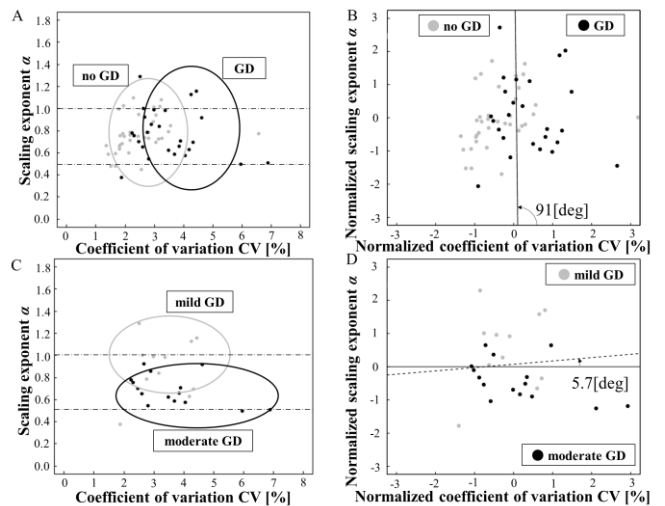


Fig. 2 Result of linear discriminant analysis. Classification of presence or absence of gait disorder (GD) was shown in (A) and (B). [(A) Original data. (B) Normalized data. The solid line represents the boundary between no GD and GD.] Classification of moderate GD or mild GD was shown in (C), (D). [(C) Original data. (C) Normalized data. The dotted line represents the boundary between the mild GD and moderate GD.]

各軸方向のばらつきに関わらず, どちらの軸がより 2 群の分類に寄与しているかを表すために Fig.2 B に標準化したデータの分布を示す。実線が 2 群間の境界線を示している。歩行障害の有る群を陽性, 歩行障害が無い群を陰性と定義すると, 精度は 71%, 感度は 50%, 特異度が 86%であった。Fig.2 B の境界線と横軸である標準化された CV 軸のなす角度は 91 degree であった。このことは, CV 軸と境界線との角度が大きいため, 歩行障害の有無を主に CV によって分類できることを示している。

3.2 歩行障害の重症度における軽重の分類

次に PD 患者の歩行障害の有る群を中等度と軽度の 2 群に分けた。軽度歩行障害群は PD 患者 mH-Y 2.5 で構成され、中等度歩行障害群は PD 患者 mH-Y 3 - 3.5 から構成されている。Fig.2 C に (CV, α) 平面におけるデータの分布を示す。灰色の点は軽度歩行障害群を表し、黒い点は中等度歩行障害群を表す。Fig. 2 C の横軸 CV の分布は 2.5% から 6% の間に重なって分布している。これは、変動の大きさが大きいデータが多いことを表す。一方で縦軸 α の分布は軽度歩行障害群は α が 1 付近であるが、中等度群は α が 0.6 付近であった。

Fig. 2 D に標準化した CV と α の分布を示す。破線が 2 群間の境界線である。軽度歩行障害群を陰性、中等度歩行障害群を陽性と定義すると、精度は 69%、感度は 80%、特異度は 55% であった。Fig. 2 D の境界線と標準化された CV 軸のなす角度は、5.7 degree であった。このことは、CV 軸に対する境界線の角度が小さいため、歩行障害の中での重症度の軽重が主に α によって分類できることを示している。

4 考察

4.1 PD の歩行リズム生成障害の二重性

本研究では、PD 患者の歩行リズムを生成する個体内の歩行ダイナミクスにおいて、歩行リズムの変動を変動係数 CV で評価し、歩行リズムのゆらぎ特性をスケーリング指数 α で評価する分析を行った。具体的には、CV と α を組み合わせて判別分析を行うことで、歩行障害の有無と歩行障害がある中で重症度の軽重の分類が各々、主にどちらの指標によって分類できるかを検証した。その結果、線形判別関数の傾きに注目すると、歩行障害の有無は主に CV で分類できることが示された。一方、歩行障害の現れる患者内での重症度の軽重は主に α によって分類できることが示された。

詳細には、歩行障害の有無の分類の結果、感度は 50% であったものの、特異度が 92% であり、全体の精度が 74% であった。それゆえ、本評価手法は、特に歩行障害の無い群を判別するために有効であると考えられる。歩行障害における重症度の軽重の分類の結果、特異度が 55% であったものの、感度が 80% であり、全体の精度が 69% であった。それゆえ、本評価手法は、特に中等度歩行障害群を判別するために有効であると考えられる。

Fig. 3 は本研究で得られた分類の結果をまとめた図であり、歩行ダイナミクスの力学的指標である (CV, α) と PD 患者の歩行症状の臨床的指標である mH-Y との対応関係を示している。図中の領域 A は CV が小さい値を取る領域であり、この領域には mH-Y が小さな値 (0, 1, 1.5, 2) を取る患者が属する。これらの値でマークされる実験参加者は歩行障害の症状が比較的浅い。一方歩行ダイナミクスの観点からは、この領域に属する患者の歩行リズムの変動が小さい状態にある

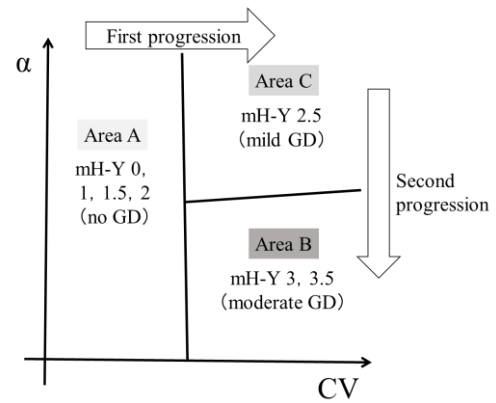


Fig. 3 Concept of evaluation platform of gait rhythm dynamics. X-axis is related to CV of stride interval (SI), and y-axis is related to α of SI. (mH-Y: modified Hoehn-Yahr stage, GD: gait disorder)

ということが分かる。領域 B は CV が大きい値、 α が小さい値を取る領域であり、この領域には mH-Y が大きな値 (3, 3.5) を取る患者が属する。これらの値でマークされる患者は歩行障害の症状が比較的重い。一方歩行ダイナミクスの観点からは、この領域に属する患者の歩行リズムは周期の変動が大きく、かつ 1/f ゆらぎが見られない状態にあることが分かる。

本研究における分類の特徴は領域 C に現れる。領域 C は mH-Y が中程度の値 (2.5) を取る患者が属する。この値でマークされる患者は歩行障害の症状が中程度であり、評価が難しい領域に属すると言える。しかし、本研究によれば、歩行ダイナミクスの二つの力学的指標 (CV, α) を用いることによって、このような中程度の症状の患者を他の症状のレベルの患者と明確に切り分けることができるという利点を持つ。この領域に属する患者の歩行リズムは、歩行ダイナミクスの観点からは、歩行リズムは周期の変動が大きくなる一方で 1/f ゆらぎは維持されている状態にあるということが分かる。従って、PD 患者の歩行を評価する指標としてこのプラットフォームを使用すれば、(CV, α) 平面において歩行障害の有無とその重症度を分類することができるようになる。

また、Fig. 3 から PD の進行に応じて、(CV, α) 平面上において左半平面 (領域 A) → 右半平面 (領域 C または領域 B) という方向に遷移した後に、領域 C → 領域 B という方向に連続的に遷移していく過程が読み取れる。そしてこの過程は PD 自体の症状に起因するものと考えられる。なぜならば、無投薬 PD 患者の歩行においても CV の増加が見られるため、CV の増加は薬物やその副作用が原因ではなく PD の症状自体との関係があると考えられるからである [19]。また、無投薬 PD 患者は投薬 PD と比較して α がやや高いことが示されているが、このことが α を用いた今回の歩行障害の重症度の分類に直接影響するものではないと考えられるからである [20]。この前提の下、健常者から PD の重度の歩行障害へと至る過程において実験参加者の歩行ダイナミクスがどのように変化していくのかについて、以下のような考察が可能である。人

間の歩行メカニズムは、脳神経系のダイナミクス、筋骨格系のダイナミクス、および環境のダイナミクスとの相互作用系として構成される複雑な力学系であることが知られている [21]。このような力学系が見せる振る舞いの特徴は周期の変動と周期の $1/f$ ゆらぎ特性に現れる。周期の変動が小さいことは力学系が見せる振る舞いが単一の振動数スペクトルで特徴づけられる性質のことである。つまり、周期の変動が小さい歩行は単一の時間スケールのダイナミクスにより実現される。そして、周期の変動の大きさを表す指標が変動指数 CV である。それゆえ、 CV は歩行ダイナミクスの安定性の指標であると言える。一方、 $1/f$ ゆらぎ特性とは力学系が見せる振る舞いが振動数の逆数 ($1/f$) に比例する振動数スペクトルで特徴づけられる性質のことである。つまり、 $1/f$ ゆらぎ特性をもつ歩行は様々な時間スケールのダイナミクスにより実現される。そして、ゆらぎ特性を表す力学的指標がスケーリング指数 α である。それゆえ、 α は歩行ダイナミクスの時間方向における適応性 (適応の潜在的な可能性) を表す指標であると言える。このことより、領域 A (CV : 小) における歩行は、周期性を生み出す歩行ダイナミクスとフラクタル性を生み出す歩行ダイナミクスが共存した状態であることが示唆される。次に、領域 C (CV : 大, α : 大) における歩行は、領域 A の歩行ダイナミクスから周期の安定性を生み出す歩行ダイナミクスの影響が弱まり、 $1/f$ ゆらぎ特性を生み出す歩行ダイナミクスに支配される状態に遷移したものと考えられる。そして、領域 B (CV : 大, α : 小) における歩行は、領域 C の $1/f$ ゆらぎ特性を生み出す歩行ダイナミクスも弱まることで、最終的に歩行ダイナミクスそのものが不安定化する状態になることが示唆される。

このように、歩行ダイナミクスの力学的指標である CV と α とを組み合わせることで、歩行障害の二つの側面である歩行の安定性と歩行の適応性とを評価するプラットフォームが構築できることが示唆された。

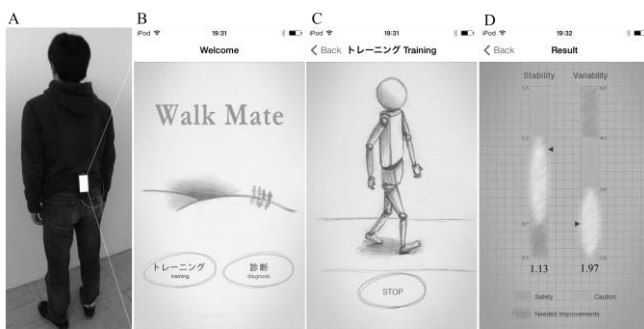


Fig. 4 Overview of portable WalkMate walking training device implemented on iPod touch 5. (A) Portable WalkMate walking training system device is attached to lower back. (B) Touch display showing main screen. (C) Touch display showing training mode. (D) Touch display showing result of gait rhythm evaluation. Left bar shows α , and right bar shows CV .

4.2 リズム歩行リハビリテーション評価への応用

本研究では PD における歩行障害の有無と重症度に注目した。しかしながら、上記の議論から明らかなように、今回得られた (CV , α) に基づく評価プラットフォームは、将来的にはより広い観点から PD 患者のリハビリテーションを評価するための包括的な評価プラットフォームとして適用可能である。例えば、今回確立した評価プラットフォームの上で PD 患者の症状の推移を見ることで、歩行リズムの安定性と適応性とのバランスを定量化することができる。そして症状の推移を評価することで、歩行ダイナミクスそのものの改善を意識したリハビリテーションにつなげていくことが可能となる。この点に鑑み、現在 Fig. 4 のようなスマートフォンを基盤とした WalkMate 歩行支援システムの開発を行っている。スマートフォンを用いることで WalkMate 歩行トレーニングを PD 患者が単独で行うことを可能にする。そして、これにより、今回確立した評価プラットフォームにおいて患者に自身の歩行の状態をフィードバックすることができる。スマートフォンに実装した WalkMate 歩行支援システムは、実際に先行研究と同じく、WalkMate 歩行トレーニングによって α が改善する傾向が確認できた。

以上の課題を含め、今回得られた評価プラットフォームをリハビリテーション評価につなげるために、WalkMate 歩行トレーニングを用いて個体内の歩行ダイナミクスを神経学的観点から明らかにしていくことが求められる。リズム音と人間の歩行リズムとの引き込みに基づいた WalkMate 歩行トレーニングは、特に皮質と基底核との結合を賦活させることによる歩行リズムの改善の評価に応用できることが期待される。

5 結言

従来、PD 患者の歩行障害は歩行リズムの変動を表す変動係数 CV と歩行リズムの揺らぎ特性を表すスケーリング指数 α によって個別に評価されていたが、それらの力学的指標とリハビリテーションにおける臨床的指標との関係が明らかではなかった。そこで、本研究ではその関係を明らかにすることを目的とした。そのため、 CV と α を組み合わせることで PD 患者の臨床的指標である mH-Y を分類した。その結果、歩行障害の有無の分類では CV 、歩行障害のある中での重症度の分類では α の寄与が大きいことが示された。このことは、力学的指標である CV と α の組み合わせにより PD 患者の歩行の状態に対する臨床的評価を行うことができる可能性を示唆する。さらに、PD 患者の歩行リズムと相互に引き込むリズム音を提示する WalkMate 歩行リハビリテーションをスマートフォンに実装して実際に歩行リハビリテーションを行った結果、 α の値に改善が見られた。今後、本研究で構築した評価プラットフォームに基づき、歩行トレーニングにおける評価と妥当性の検証を行うことを予定している。

参考文献

- [1] Hausdorff JM, Cudkovicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL: Gait variability and basal ganglia disorders : stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington 's disease, *Movement Disorders*, 13, 428/437 (1998)
- [2] Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich, T, et al.: Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci*, 212, 47/53 (2003)
- [3] Hausdorff JM, Lertratanakul A, Cudkovicz ME, Peterson AL, Kaliton D, et al.: Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis. *J Appl Physiol*, 88, 2045/2053 (2000)
- [4] Hausdorff JM: Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking, *Hum Mov Sci*, 26, 555/589 (2007)
- [5] Hausdorff JM: Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling, *Chaos*, 19, 026113 (2009)
- [6] Thaut MH, Abiru M: Rhythmic auditory stimulation in rehabilitation of movement disorders: a review of the current research. *Music Perception*, 27, 263/269 (2010)
- [7] Miyake Y: Interpersonal synchronization of body motion and the Walk-Mate walking support robot. *Robot IEEE Trans*, 25, 638/644 (2009)
- [8] Hausdorff JM, Lowenthal J, Herman T, Gruendlinger L, Peretz C, et al.: Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease, *Euro J Neurosci*, 26, 2369/2375 (2007)
- [9] Hove MJ, Suzuki K, Uchitomi H, Orimo S, Miyake Y: Interactive rhythmic auditory stimulation reinstates natural 1/f timing in gait of Parkinson's patients, *PLoS ONE*, 7, e32600 (2012)
- [10] Uchitomi H, Ota L, Ogawa K-i, Orimo S, Miyake Y: Interactive rhythmic cue facilitates gait relearning in patients with Parkinson's disease, *PLoS ONE*, 8, 9, e72176 (2013)
- [11] Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17, 5, 427/442 (1967)
- [12] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, et al.: Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations, *Mov Disord*, 19, 1020/1028 (2004)
- [13] Peng C-K, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL: Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series, *Chaos*, 5, 82/87 (1995)
- [14] Delignieres D, Ramdani S, Lemoine L, Torre K, Fortes M, et al.: Fractal analyses for 'short' time series: A re-assessment of classical methods, *J Math Psychol*, 50, 525/544 (2006)
- [15] Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, et al.: Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging, *Proc Natl Acad Sci*, 99, 2466/2472 (2002)
- [16] Ahn J, Hogan N: Long-range correlations in stride intervals may emerge from non-chaotic walking dynamics, *PLoS ONE*, 8, 9, e73239 (2013)
- [17] Duda RO, Hart PE, Stork DG: *Pattern classification*, 2nd ed., 1/654, Wiley (2001)
- [18] Araki I, Kuno S: Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 429/433 (2000)
- [19] Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM: Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Euro J Neurosci*, 24, 1815/1820 (2006)
- [20] Bartsch R, Plotnik M, Kantelhardt JW, Havlin S, Giladi N, et al.: Fluctuation and synchronization of gait intervals and gait force profiles distinguish stages of Parkinson's disease. *Physica A*, 383, 455/465 (2007)
- [21] Taga G, Yamaguchi Y, Shimizu H: Self-organized control of bipedal locomotion by neural oscillators in unpredictable environment. *Biol Cybern*, 65, 147/159 (1991)