

# Technische Universität München

Neurologische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München

Objektive Klinische Erfassung motorischer Blockaden bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom – Ergebnisse zu Reliabilität, Validität und Responsivität des Freezing Of Gait (FOG) Scores

Jens Martin Zwosta

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl.-Prof. Dr. A. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. T. R. Töle

Die Dissertation wurde am 14.11.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.03.2015 angenommen.

OBJEKTIVE KLINISCHE ERFASSUNG MOTORISCHER  
BLOCKADEN BEI PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHEM  
PARKINSON-SYNDROM –  
ERGEBNISSE ZU RELIABILITÄT, VALIDITÄT UND  
RESPONSIVITÄT DES FREEZING OF GAIT (FOG)  
SCORES

# INHALTSVERZEICHNIS

|  |    |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis.....  | 2  |
| Abkürzungen.....   | 5  |
| Vorwort.....   | 6  |
| 1. Einleitung.....   | 7  |
| 1.1. Bewegungsstörungen.....   | 7  |
| 1.1.1. Terminologie.....   | 7  |
| 1.1.2. Differentialdiagnostische Übersicht.....  | 7  |
| 1.2. Morbus Parkinson und seine Differentialdiagnosen.....                                     | 8  |
| 1.2.1. Ätiologische Klassifikation der Parkinson Syndrome.....                                 | 9  |
| 1.2.2. Idiopathisches Parkinson-Syndrom.....   | 10 |
| 1.3. Gang und Gangstörungen beim Morbus Parkinson.....   | 17 |
| 1.3.1. Klassifikation und Risikofaktoren.....  | 18 |
| 1.3.2. Anatomische und Pathologische Grundlagen.....   | 18 |
| 1.3.3. Beteiligte neurologische Systeme.....   | 19 |
| 1.3.4. Unterschiedliche Pathophysiologische Ansätze (nach [Devos, D.et al.; 2010; S.407])..... | 21 |
| 1.3.5. Therapeutische Ansätze von Störungen des Ganges und des Gleichgewichtes.....            | 22 |
| 1.3.6. Bradyhypokinetische Gangstörung.....  | 23 |
| 1.4. Freezing of Gait beim IPS.....  | 23 |
| 1.4.1. Freezing – Definition.....  | 24 |
| 1.4.2. Nomenklatur.....  | 24 |
| 1.4.3. Epidemiologie.....  | 24 |
| 1.4.4. FOG und Funktionelle Bildgebung – Kortikale Aspekte.....                                | 25 |
| 1.4.5. Hypothese zur Pathogenese - Nucleus Pedunculopontinus.....                              | 27 |
| 1.4.6. Funktionelle Beschreibungen der Gangstörung beim FOG.....                               | 32 |
| 1.4.7. Unterteilung des FOG.....   | 33 |
| 1.4.8. Therapien.....  | 33 |
| 1.5. Erfassung des Freezing of Gait.....   | 35 |
| 1.5.1. Anamnestische Diagnostik.....   | 36 |
| 1.5.2. Untersuchung.....   | 38 |
| 1.5.3. Apparative Diagnostik.....  | 39 |
| 1.5.4. Vor- und Nachteile der vorhandenen Messinstrumente.....                                 | 39 |
| 1.6. FOG-Score.....  | 40 |
| 1.6.1. Anforderung an einen Test für FOG.....  | 40 |
| 1.6.2. Entwicklung.....  | 40 |
| 1.6.3. Aufbau des Kurses.....  | 40 |
| 1.6.4. Durchführung.....   | 42 |
| 1.7. Relevante statistische Grundlagen der Testbeurteilung.....                                | 42 |
| 1.7.1. Itemanalyse.....  | 42 |
| 1.7.2. Gütekriterien.....  | 42 |
| 1.7.3. Konzept der Effektstärke.....   | 45 |
| 1.8. Hypothesen und Ziele dieser Dissertation.....   | 45 |
| 1.8.1. Verwendetes Material.....   | 45 |
| 1.8.2. Hypothesen.....   | 46 |

---

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.8.3. | Zielsetzungen .....                                | 46 |
| 2.     | Methoden.....                                      | 47 |
| 2.1.   | Kollektive .....                                   | 47 |
| 2.1.1. | Kollektiv A- Erstbeschreibung .....                | 47 |
| 2.1.2. | Kollektiv B- Intervention Physiotherapie .....     | 47 |
| 2.1.3. | Kollektiv C- Intervention Levodopa-Testdosis ..... | 48 |
| 2.2.   | Datenerhebung.....                                 | 48 |
| 2.2.1. | Ort- Schön Klinik München Schwabing .....          | 48 |
| 2.2.2. | Verwendete Instrumente .....                       | 48 |
| 2.2.3. | Dokumentation .....                                | 49 |
| 2.3.   | Statistische Methoden.....                         | 49 |
| 2.3.1. | Deskriptive Kollektivbeschreibung.....             | 49 |
| 2.3.2. | Itemanalyse.....                                   | 49 |
| 2.3.3. | Objektivität .....                                 | 50 |
| 2.3.4. | Reliabilitätsnachweis .....                        | 51 |
| 2.3.5. | Validitätsnachweis .....                           | 52 |
| 2.3.6. | Weitere Gütekriterien.....                         | 52 |
| 2.3.7. | Effektstärke .....                                 | 53 |
| 2.3.8. | Levodopa Kurzzeiteffekt .....                      | 54 |
| 3.     | Ergebnisse .....                                   | 55 |
| 3.1.   | Deskriptive Datenanalyse .....                     | 55 |
| 3.1.1. | Kollektiv A- Erstbeschreibung .....                | 55 |
| 3.1.2. | Kollektiv B- Intervention Physiotherapie .....     | 55 |
| 3.1.3. | Kollektiv C- Intervention Levodopa-Challenge.....  | 58 |
| 3.2.   | Ergebnisse zur Itemanalyse .....                   | 61 |
| 3.2.1. | Schwierigkeitsanalyse .....                        | 61 |
| 3.2.2. | Itemtrennschärfe .....                             | 62 |
| 3.2.3. | Dimensionalität.....                               | 62 |
| 3.3.   | Ergebnisse zur Objektivität.....                   | 63 |
| 3.3.1. | Durchführungsobjektivität.....                     | 63 |
| 3.3.2. | Auswertungsobjektivität.....                       | 64 |
| 3.3.3. | Interpretationsobjektivität .....                  | 64 |
| 3.4.   | Ergebnisse zur Reliabilität.....                   | 64 |
| 3.4.1. | Innere Konsistenz.....                             | 65 |
| 3.4.2. | Retest-Korrelation.....                            | 66 |
| 3.4.3. | Intra-rater Reliabilität .....                     | 66 |
| 3.4.4. | Paralleltest-Korrelation.....                      | 67 |
| 3.5.   | Ergebnisse zur Validität .....                     | 67 |
| 3.5.1. | Inhaltsvalidität .....                             | 67 |
| 3.5.2. | Kriteriumsvalidität .....                          | 68 |
| 3.5.3. | Konstruktvalidität .....                           | 68 |
| 3.6.   | Ergebnisse weiterer Gütekriterien .....            | 69 |
| 3.6.1. | Skalierbarkeit .....                               | 69 |
| 3.5.2. | Normierung.....                                    | 69 |

---

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 3.5.3. | Vergleichbarkeit.....   | 70  |
| 3.5.4. | Ökonomie .....  | 70  |
| 3.5.5. | Nützlichkeit .....  | 70  |
| 3.5.6. | Fairness .....  | 70  |
| 3.5.7. | Nicht-Verfälschbarkeit .....  | 70  |
| 3.5.8. | Zumutbarkeit .....  | 70  |
| 3.7.   | Ergebnisse zur Effektstärke .....   | 71  |
| 3.7.1. | Intervention Physiotherapie .....   | 71  |
| 3.7.2. | Intervention Levodopa.....  | 71  |
| 3.8.   | Ergebnisse zum Kurzeiteffekt von Levodopa auf Freezing of Gait .....                              | 71  |
| 3.8.1. | Qualitative Levodopa-Effekte .....  | 71  |
| 3.8.2. | Quantitative Levodopa-Effekte.....  | 72  |
| 3.8.3. | Itemanalyse in Abhängigkeit der OFF-FOG Phänomenologie.....                                       | 72  |
| 4.     | Diskussion.....   | 74  |
| 4.1.   | Der FOG-Score ist objektiv, reliabel und valide .....   | 74  |
| 4.1.1. | Kurze Darstellung des Erreichten.....   | 74  |
| 4.1.2. | Was ist innovativ, was war bekannt und wurde bestätigt .....                                      | 75  |
| 4.1.3. | Kritik und weitere Einordnung des FOG-Scores.....   | 76  |
| 4.2.   | Levodopa verbessert Freezing of Gait .....  | 79  |
| 4.2.1. | Kurze Darstellung des Hier erreichten Ergebnisses .....   | 79  |
| 4.2.2. | Was Ist zu Dopaminergen Einflüssen auf FOG bekannt und Wie lässt sich unser Ergebnis einordnen 79 |     |
| 4.3.   | Was wir über Freezing of Gait gelernt haben.....  | 83  |
| 4.3.1. | Bekannte Konzepte über den Zusammenhang Levodopa zu Freezing of Gait .....                        | 83  |
| 4.3.2. | Ein Neues Konzept für den Zusammenhang von Levodopa und FOG .....                                 | 85  |
| 4.3.3. | Ausblick .....  | 87  |
| 5.     | Zusammenfassung.....  | 89  |
|        | Dank.....   | 90  |
|        | Anhang .....  | 91  |
|        | Abbildungsverzeichnis: .....  | 105 |
|        | Tabellenverzeichnis:.....   | 106 |
|        | Formelverzeichnis: .....  | 107 |
|        | Literaturverzeichnis.....   | 108 |

## ABKÜRZUNGEN

|        |  |       |  |
|--------|--|-------|--|
| ANCOVA | Co-Varianzanalyse  | PET   | Positronenemissionstomographie   |
| ARAS   | Aufsteigendes retikläres aktivierendes System  | PNP   | Polyneuropathie  |
| AR-JP  | Autosomal-rezessives juveniles Parkinson-Syndrom                                     | PPFG  | Primär Progressives Freezing of Gait   |
| BOLD   | <i>Blood oxygen level dependent; Bildsignal des MRT</i>                              | PPN   | Nucleus pedunculopontinus  |
| CBD    | Kortikobasale Degeneration   | PPNc  | Nucleus pedunculopontinus; Pars compacta   |
| COMT   | Catechol-O-Methyltransferase   | PPNd  | Nucleus pedunculopontinus; Pars dissipatus   |
| DA     | Dopaminagonist   | PSP   | Progressive Supranukleäre Blickparese  |
| DAT    | Dopamintransporter   | rCBF  | <i>regional cerebral blood flow; regionale Durchblutung</i>  |
| DBS    | <i>deep brain stimulation; Tiefe Hirnstimulation</i>                                 | REM   | Rapid Eye Movement   |
| DD     | Differentialdiagnose   | RS    | Tractus reticulospinalis   |
| DLPFC  | Dorsolateral präfrontaler Kortex   | RtS   | Tractus reticulospinalis   |
| DSC    | Tractus spinocerebellaris posterior  | RuS   | Tractus rubrospinalis  |
| ES     | Effektstärke   | SAE   | Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie   |
| fMRI   | <i>functional magnetic resonance imaging; funktionelle Magnetresonanztomographie</i> | SD    | <i>standard deviation; Standardabweichung</i>  |
| FOG    | Freezing of Gait   | SE    | <i>standard error; Standardfehler</i>  |
| FOG-Q  | Freezing of Gait Questionnaire   | SMA   | Supplementär motorisches Areal   |
| GABA   | $\gamma$ -Amino-Buttersäure  | SNc   | Substantia nigra, pars compacta  |
| Gpe    | Globus pallidus externus   | SNr   | Substantia nigra, pars reticulata  |
| Gpi    | Globus pallidus internus   | SPECT | Single Photon-Emissions-Computertomographie  |
| IBZM   | <sup>123</sup> Iodo-Benzamid   | SPM   | <i>Statistical parametric mapping; Analysemethode funktioneller Zusammenhänge bei bildgebenden Verfahren</i> |
| IPS    | Idiopathisches Parkinsonsyndrom  | SSP   | <i>stereotactic surface projections; Verfahren zur Interpretation der Bildgebung bei SPECT</i>               |
| KI     | Konfidenzintervall   | STN   | Nucleus subthalamicus  |
| MAO-B  | Monaminoxidase-B   | TS    | Tractus tectospinalis bzw. colliculospinalis   |
| mg     | Milligramm   | VLI   | Nucleus ventralis lateralis des Thalamus   |
| MP     | Morbus Parkinson   | VIM   | Nucleus ventralis intermedius des Thalamus   |
| MPD    | Methylphenidat   | VS    | Tractus vestibulospinalis  |
| MSA    | Multisystem-Atrophie   | VSC   | Tractus spinocerebellaris anterior   |
| MSA-C  | Multisystem-Atrophie; zerebellärer Typ   | ZNS   | Zentrales Nervensystem   |
| MSA-P  | Multisystem-Atrophie; Parkinson Typ  |       |  |
| MW     | Mittelwert   |       |  |
| NIRS   | Nahinfrarotspektroskopie   |       |  |
| NFOG-Q | New freezing of gait Questionnaire   |       |  |
| NPH    | Normaldruckhydrozephalus   |       |  |
| OFC    | Orbitofrontaler Kortex   |       |  |
| PD     | Parkinson disease  |       |  |

## VORWORT

Die vorliegende Arbeit basiert in Teilen auf Vorarbeiten der Arbeitsgruppe um Dr. Urban Fietzek und Professor Anders Ceballos-Baumann an der Schön Klinik München Schwabing, die den FOG-Score entwickelt und ihn als neues Instrument zur Evaluation des FOG vorgestellt hat [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012]. Die hierzu erfassten Daten bilden das Kollektiv A-Erstbeschreibung. Der FOG-Score wurde inzwischen in einer Interventionsstudie zum Nachweis des Effektes von Physiotherapie bzw. Cueing auf FOG bei IPS eingesetzt. Diese Daten bilden Kollektiv B- Intervention Physiotherapie [Urban M. Fietzek, MDet al.]. Zur Betrachtung des Einflusses einer dopaminergen Intervention wurden eigene Daten im Kollektiv C- Intervention Levodopa-Challenge erhoben [Fietzek, U. M.et al.; 2013a].

Zur Validierung des FOG-Scores wurden die Daten gepoolt und gemeinsam evaluiert.

---

# 1. EINLEITUNG

Die Einleitung zeigt zunächst eine Übersicht über Bewegungsstörungen. Näher wird dann auf den Morbus Parkinson (*syn. idiopathisches Parkinsonsyndrom; IPS*) eingegangen und dessen charakteristisches Gangbild spezifiziert. Im Weiteren wird das Phänomen Freezing, insbesondere Freezing of Gait (*FOG*), beschrieben und Methoden zu dessen Erfassung. Bevor abschließend die durch diese Arbeit zu beantwortenden Hypothesen gestellt werden, wird der FOG-Score hinsichtlich seiner Konzeption, seiner Entwicklung, seines Aufbaus und seiner Durchführung aufgearbeitet.

## 1.1. BEWEGUNGSSTÖRUNGEN

Dem Ablauf motorischer Vorgänge liegt ein komplexes System neuronaler Strukturen zu Grunde. Dieses beeinflusst vor allem den harmonischen Ablauf, das Tempo und das optimale Zusammenspiel komplexer Bewegungsabläufe.

### 1.1.1. TERMINOLOGIE

Störungen der Initiation oder der Durchführung von willkürlichen und unwillkürlichen motorischen Abläufen werden in der Neurologie unter dem Syndrom Bewegungsstörungen zusammengefasst. Hinter den cerebrovaskulären Erkrankungen und den epileptischen Störungen zählen sie zu den häufigsten Erkrankungen in der Neurologie. 1912 beschrieb Kinnier Wilson<sup>1</sup> die Basalganglien als wichtigsten Bestandteil des sog. extrapyramidal-motorischen Systems, welches als motorisches Zentrum parallel und unabhängig zum pyramidalen System arbeitet. Neben den Basalganglien und dem pyramidalen System sind allerdings Thalamus, Kleinhirn und weitere Strukturen an Planung und Ausführung von Bewegungen beteiligt. Weiter findet man intensive Verschaltungen der Basalganglien mit pyramidalen Strukturen im frontalen Kortex.

### 1.1.2. DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ÜBERSICHT

Die diagnostische Einordnung einer Bewegungsstörung erfolgt anhand der Anamnese und der neurologischen Untersuchung. Da bei vielen Bewegungsstörungen der primäre Ort der Funktionsstörung nicht bekannt bzw. nicht zweifelsfrei lokalisierbar ist, geht die Frage nach der Phänomenologie der Frage nach der neuroanatomischen Lokalisation der Funktionsstörung voraus.

Bewegungsstörungen lassen sich konzeptionell in Hyperkinesen und in Hypokinesen unterteilen. In diesem dualistischen Konzept nehmen die Ataxien oder zerebellären Bewegungsstörungen eine Sonderstellung ein. Ataktische Störungen werden vor allem mit dem Kleinhirn in Verbindung gebracht [Ceballos-Baumann, A. O.; 2005 XV, 424 S.].

#### 1.1.2.1. Hyperkinesen

Hyperkinesen sind Bewegungen, die nicht intendiert oder gewünscht auftreten. Psychische Einflüsse auf Hyperkinesen sind ausgeprägt und können diese, wenn sie die Ausdrucksmotorik oder Kommunikation betreffen, noch komplizieren. Man unterscheidet folgende Syndrome:

---

<sup>1</sup> Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937), britischer Neurologe, Erstbeschreiber und Namensgeber des Morbus Wilson; führte den Begriff „extrapyramidal“ ein.



| <b>Hyperkinesen</b>  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akathisie</li> <li>• Athetose</li> <li>• Ballismus</li> <li>• Dyskinesie</li> <li>• Dystonie</li> <li>• Manierierismus</li> <li>• Myoklonus</li> <li>• Restless-legs-Syndrom</li> <li>• Spasmus hemifacialis</li> <li>• Tics</li> </ul> |

Tabelle 1: Alphabetische Übersicht zu Hyperkinesen nach [Berlit, P.; 2006a XVII, 1409 S.].

#### 1.1.2.2. Hypokinesen

Zu den Hypokinesen gehören vordergründig die akinetisch-rigiden Syndrome oder die Parkinson-Syndrome. Typisch für diese Diagnose ist neben der Bradykinese bzw. der Akinese, auch Rigor, Haltungsinstabilität oder ein Ruhetremor. Wegen seiner Häufigkeit und klinischen Relevanz ist die bedeutendste hypokinetische Erkrankung das IPS. Hiervon abzugrenzen sind sekundäre oder atypische Parkinson-Erkrankungen. Man unterscheidet folgende hypokinetische Syndrome:

| <b>Hypokinesen</b>   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Parkinson-Syndrome</li> <li>• Sekundäre Parkinson-Syndrome</li> <li>• Frontale Gangstörungen</li> <li>• Andere Gangstörungen, etwa bei PNP</li> <li>• Psychomotorische Verlangsamung, etwa bei Depression</li> <li>• Paresen</li> <li>• Motorischer Neglect</li> <li>• Apraxie</li> </ul> |

Tabelle 2: Übersicht zu Hypokinesen nach [Berlit, P.; 2006a XVII, 1409 S.]

## 1.2. MORBUS PARKINSON UND SEINE DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Der Morbus Parkinson als neurodegenerative Erkrankung ist charakterisiert durch den Untergang dopaminergischer Zellen der Substantia nigra und einer Ansammlung von  $\alpha$ -Synuklein in bestimmten Zellen des Hirnstamms, des Rückenmarks und kortikaler Areale [Braak, H. et al.; 2003; S.517]. Krankheitsbeginn ist meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die Manifestationsrate steigt bis etwa zum 75. Lebensjahr an und nimmt dann wieder leicht ab. Es besteht ein Lebenszeitrisiko von 1,5 % [Rijk, M. C. de et al.; 1995; S.2143]. In Deutschland sind circa 300.000-400.000 Menschen erkrankt. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zur Pflegebedürftigkeit beträgt heute mehr als 20 Jahre. Neben dem Hauptrisikofaktor Alter spielen vermutlich prädisponierende Gene für  $\alpha$ -Synuklein oder Glucocerebrosidase eine wichtige Rolle. Grundbaustein der medikamentösen Therapie ist die Dopamin-Ersatztherapie, die vor allem die motorischen Probleme mindert. Für die Lebensqualität mitentscheidend sind Begleiterkrankungen wie Depression, Schlafstörungen oder Schmerzen. Die häufigste Todesursache sind Folgeerkrankungen wie Pneumonie bei respiratorischer Insuffizienz [Lees, A. J. et al.; 2009; S.2055].

### 1.2.1. ÄTIOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER PARKINSON SYNDROME

Leitsymptom aller Parkinson-Syndrome ist die Bewegungsverlangsamung, dabei lassen sich drei Komponenten differenzieren:

- Bewegungsverlangsamung - Bradykinese
- Verminderung der Bewegungsamplitude und Spontanbewegung - Hypokinese
- Hemmung der Bewegungsinitiierung - Akinese

Der Begriff der Parkinson-Krankheit, gleichzusetzen mit Morbus Parkinson, IPS oder Primärem Parkinson-Syndrom ist von sekundären Parkinson-Syndromen und Parkinsonsyndromen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen zu unterscheiden [Ceballos-Baumann, A.; 2009; S.61], wobei die klinische Abgrenzung der einzelnen Syndrome sich mitunter in den ersten Erkrankungsjahren als schwierig gestalten kann. Differentialdiagnostisch sind folgende Erkrankungen abzugrenzen [Ceballos-Baumann, A. O.; 2005 XV, 424 S.]:

- Parkinson-Syndrome bei neurodegenerativen Erkrankungen
- bei Multisystematrophie (MSA)
- bei progressiver supranukleärer Blicklähmung (PSP)
- bei seniler Demenz vom Alzheimer-Typ
- bei Kortikobasale Degeneration (CBD)
- bei Lewy-Körperchen Demenz
- bei Huntington-Krankheit vom Westphal-Typ
- Pantothenatkinase assoziierte Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn
- Neuroakanthozytose
- frontale Gangstörungen
- Normaldruckhydrozephalus
- Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
- Sekundäre Parkinson-Syndrome
  - z.B. medikamentös induziert (Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin artige Med.)
  - infektiös (postenzephalitisch)
  - bei entzündlichen Affektionen (MS, SLE)
  - metabolisch (Wilson-Speichererkrankung)
  - bei Intoxikationen (CO, Mn)
  - bei Raumforderungen

Degenerative Erkrankungen mit im Vordergrund stehender Parkinson-Symptomatik können zwei Pathomechanismen zugeordnet werden. Die erste Gruppe bilden die Tauopathien, bei denen es zu einer Anreicherung bzw. Hyperphosphorylierung des Mikrotubuli-assoziierten Proteins Tau kommt. Die zweite Gruppe sind die Synukleinopathien, die sich durch eine intrazelluläre Anreicherung des synaptischen Proteins  $\alpha$ -Synuklein auszeichnen.

|   |   |
|---|---|
| <b>Degenerative<br/>Synukleinopathien</b> | IPS                                     |
|   | MSA                                     |
|   | Demenz mit Lewy-Körperchen              |
|   | Hereditäre/Familiäre Parkinson-Syndrome |
| <b>Degenerative Tauopathien</b>           | PSP                                     |
|   | FTD, CBD                                |

Tabelle 3: Ätiologische Zuordnung der Parkinson-Syndrome

### 1.2.2. IDIOPATHISCHES PARKINSON-SYNDROM

Seit der Erstbeschreibung vor fast 200 Jahren durch James Parkinson<sup>2</sup> in seiner Arbeit „An Essay on the Shaking Palsy“ mussten die Neurologen lernen, dass Parkinson keine Krankheitsentität beschreibt, sondern vielmehr ein Syndrom [Parkinson, J.; 1817 66 s]. Charcot<sup>3</sup> erweiterte die Vorstellungen zur Parkinsonerkrankung und differenzierte den Ruhetremor vom Intentionstremor.

#### 1.2.2.1. Definition und Diagnosekriterien

Zur Definition verwendet man derzeit die Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. Hierbei benötigt man zur Diagnosestellung neben einem obligaten Vorliegen einer Brady- bzw. Hypokinesie noch mindestens eines der drei folgenden Kardinalsymptome [Hughes, A. J. et al.; 1992; S.181]:

- Rigor
- 4-6 Hz Ruhetremor
- Störung der Stellreflexe, die nicht durch eine visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Ursache erklärt werden kann

Weitere Kriterien, die für das Vorliegen eines IPS sprechen, sind das Fehlen bestimmter Ausschlusskriterien, wie etwa fehlende L-Dopa-Response oder frühe Demenz, und das anamnestische Auftreten mindestens dreier prospektiv positiver Kriterien, wie etwa Verlauf über 10 Jahren, einseitiger Beginn bzw. asymmetrische Ausprägung, gute L-Dopa-Response und fehlende autonome Funktionsstörungen [Hughes, A. J.; 1997; S.13]. Weitere Ausschlusskriterien für ein IPS liegen vor, wenn die Erkrankungen bzw. Symptome einen apoplektiformen Verlauf zeigen, ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine Enzephalitis vorlag, eine Remission eintritt oder wenn Neuroleptika-Einnahme bei Beginn der Symptome in der Anamnese zu evaluieren ist.

Das IPS lässt sich phänotypisch je nach dominantem Symptom in vier Verlaufsformen unterteilen: Akinetisch-rigider-, Äquivalenz-, tremordominanter- und monosymptomatischer Ruhetremor-Typ [van Rooden, S. M. et al.; 2010; S.969]. Der tremordominante Typ zeigt einen günstigeren Verlauf, wohingegen Patienten mit früher posturaler Instabilität, verbunden mit Gangstörung und axialer Bradykinese, der sog. PIGD (*postural instability and gait disorder*)-Typ der Krankheit, prognostisch eher mit Einschränkungen rechnen müssen [Jankovic, J. et al.; 1990; S.1529].

#### 1.2.2.2. Kardinalsymptome

Zu den klassischen Kardinalsymptomen des IPS zählen Bradyhypokinesie, Rigor, Tremor und Störung der posturalen Reflexe. Diese Gruppe fasst die motorischen Symptom-Komponenten der Erkrankung Parkinson zusammen. Sie treten nicht akut auf, sondern zeichnen sich vielmehr durch einen schleichenden und unspezifischen Beginn aus. Durch diesen unspezifischen Beginn und dem langsamen, variablen und progredienten Verlauf ist eine frühe Diagnose schwierig.

Von Bradyhypokinesie spricht man insbesondere bei Bewegungsverarmung. Bewegungsamplitudenreduktion und -verlangsamung zeigen sich bereits in frühen Krankheitsstadien bei der Ausführung repetitiver Bewegungen. Viele Patienten beklagen einen Geschicklichkeitsverlust

<sup>2</sup> James Parkinson (1755-1824); britischer Arzt, Apotheker und Paläontologe; Autor von „An Essay on the Shaking Palsy“; Namensgeber des Morbus Parkinson.

<sup>3</sup> Jean-Martin Charcot (1825-1893); französischer Neurologe und Mitbegründer der modernen Neurologie; Erstbeschreiber der amyotrophen Lateralsklerose und der neurogenen Arthropathie; Etablierte die Multiple Sklerose und die Parkinson-Krankheit als eigenständige Krankheitsbilder; Schüler Charcots: z.B. Sigmund Freud, Joseph Babinski oder Georges Gilles de la Tourette.

als initiales Symptom. Weiter sind Mikrographie, Hypomimie, Hypophonie oder eine verkürzte Schrittlänge Zeichen der beginnenden Bradyhypokinese.

Rigor charakterisiert die Tonuserhöhung der Muskulatur bei passiver Bewegung. Rigor lässt sich durch aktive Bewegung, der nicht untersuchten Extremität, bannen und kann durch das Vorhandensein eines Tremors rhythmisch unterbrochen werden, was zum sog. Zahnradphänomen führt.

Tremor beschreibt das unbewusste rhythmische Oszillieren einer Extremität und liegt bei weniger als 50% der Patienten als initiales Symptom vor. Ruhetremor gilt als parkinsontypisch, muss aber nicht zwangsläufig beim IPS auftreten [Ceballos-Baumann, A. O.; 2005 XV, 424 S.; Raethjen, J.et al.; 2009; S.400].

Parkinson-Patienten zeigen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht eine Reduktion reflektorischer posturaler Reflexe, die in Spätphasen der Erkrankung oft vollständig ausfallen und somit auch die Sturzgefährdung der Patienten erhöhen [Ebersbach, G.et al.; 2002; S.162; Wenning, G. K.et al.; 1999; S.947].

### **1.2.2.3. Nicht-motorische Symptome**

Nicht-motorische Symptome (NMS) können in jedem Krankheitsstadium auftreten, nehmen jedoch im Verlauf der Erkrankung an Häufigkeit zu [Muzerengi, S.et al.; 2007; S.450]. NMS haben einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität von IPS-Patienten [Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee; 2002; S.60]. Es existieren Fragebögen, wie der PD NMS Questionnaire, die NMS systematisch erfragen [Martinez-Martin, P.et al.; 2007; S.1623]. Da viele NMS durch die dopaminerge Therapie nicht verbessert werden, spielen vermutlich andere, nicht dopaminerge Signalwege eine Rolle.

NMS können orientierend in 6 Gruppen aufgeteilt werden [Chaudhuri, K. R.et al.; 2006; S.235]:

- Neuropsychiatrische Symptome
- Schlafstörungen
- Autonome Funktionsstörungen
- Gastrointestinale Beschwerden
- Sensorische Symptome
- Weitere Störungen

Zu den neuropsychiatrischen Störungen zählt man neben Depression und dementielle Entwicklung auch Angststörungen, Apathie, Psychosen und visuelle Halluzinationen. Anfänglich führendes neuropsychiatrisches Symptom ist die Depression, welche im Krankheitsverlauf durch die Demenz abgelöst wird. Ihre Inzidenz ist, im Vergleich zu einer gesunden Vergleichspopulation, bei IPS-Patienten um das 6fache erhöht [Emre, M.; 2003; S.229]. Das Auftreten von Demenz ist ein wichtiger Prädiktor für die Pflegebedürftigkeit und ist mit einer kürzeren Lebenserwartung assoziiert. Visuelle Halluzinationen treten als Nebenwirkung der dopaminergen Therapie in enger Korrelation zum kognitiven Status der Patienten auf.

Verstopfung, als vielleicht das häufigste NMS, zählt zu den gastrointestinalen Beschwerden und kann dem IPS Jahre vorausgehen [Emre, M.; 2003; S.229]. Weitere Beschwerden können Übelkeit, Dysphagie mit schwerer Sialorrhoe, Reflux oder Anorexie sein. Sensorische Symptome können sich in Form von Riech- und Geschmacksstörungen, Schmerzen oder Parästhesien manifestieren. Parkinson-assoziierte Schmerzen sind einer dopaminergen Therapie zugänglich [Chaudhuri, K. R.et al.; 2006; S.235]. Etwa 90% der IPS-Patienten leiden im Krankheitsverlauf an Schlafstörungen [Olson, E. J.et al.; 2000; S.331], die die Alltagstauglichkeit reduziert und die motorischen Probleme negativ beeinflussen

kann. Zu den Schlafstörungen gehören Einschlafstörungen, REM-Schlafstörungen, Restless-legs Symptomatik und als Folge massive Tagesmüdigkeit. REM-Schlaf-Störungen können wiederum der motorischen Manifestation der Parkinsonkrankheit vorangehen [Chaudhuri, K. R.et al.; 2008; S.33].

Zu den bei Parkinson prävalenten autonomen Funktionsstörungen zählen orthostatische Dysregulation, Blasenstörungen mit Harndrang oder Inkontinenzsymptomatik und sexuelle Dysfunktion.

#### **1.2.2.4. Neuropathologie**

Neuropathologisch ist das IPS durch den Untergang melaninpigment-haltiger Ganglienzellen der Zona compacta der Substantia nigra (SNc) und neurochemisch durch den daraus resultierenden Dopamin-Mangel im Innervationsgebiet dieser Neuronen charakterisiert.

Das neuropathologische Charakteristikum dieser Erkrankung sind PAS-positive Einschlusskörperchen, die Lewy-Körperchen [Braak, H.et al.; 2005; S.1404]. Ihr lokalisiertes Auftreten in der SNc, in der Substantia inominata, im Locus coeruleus und im dorsalen Vagus-Kern unterscheidet das IPS von der Lewy-Körperchen-Demenz, bei der man ein diffuses Auftreten findet.

Die Einschluss-Körperchen enthalten neben Ubiquitin-haltigen Neurofilamenten vor allem  $\alpha$ -Synuklein-haltige Filamente [Pollanen, M. S.et al.; 1993; S.183]. Die Ausprägungsform der  $\alpha$ -Synuklein-Pathologie, d. h. Lewy-Körperchen treten auch in anderen subkortikalen Kernen oder im limbischen System auf und korrelieren mit der Schwere der dementiellen Störung. Braak<sup>4</sup> und Mitarbeiter unterteilen die pathologisch-anatomischen Veränderungen in fünf Stadien, wobei die ersten drei Stadien lediglich präklinisch zu beobachten sind [Braak, H.et al.; 2005; S.1404].

Der Untergang dopaminerger Neurone wird mit oxidativem Stress und gestörtem intrazellulären Energiemetabolismus in Verbindung gebracht [Fahn, S.et al.; 1992; S.804]. Neurone der SNr zeigen aufgrund einer vermehrten  $Fe^{3+}$ -Einlagerung und einer hohen Konzentration an freien Radikal bildendem Neuromelanins eine erhöhte Suszeptibilität. Zwar konnten Störungen des Komplex I der Atmungskette dargestellt werden, sie können aber nicht allein für den Zelluntergang verantwortlich gemacht werden.

Die Identifikation der Mutation des  $\alpha$ -Synuklein Gens verweist auf eine reduzierte proteasomale Aktivität, die wohl ebenso zur Vulnerabilität dopaminerger Neuronen beiträgt [Michel, P. P.et al.; 2002; S.24]. Weitere Erklärungsansätze sind eine gestörte Neurotransmitter-Balance, in der Glutamat und Acetylcholin Zelltoxizität bewirken [Orb, S.et al.; 2004; S.299]. Vermutlich greifen mehrere Prozesse ineinander und wirken durch ihre Interaktion zelltoxisch.

Unschärf bleibt der Einfluss genetischer Faktoren auf die Ätiologie des IPS. Es findet sich zwar bei familiären Formen häufig ein Gendefekt des Chromosomenabschnittes 4q21-q23, ohne dass dies zu einem einheitlichen Phänotyp führt [Polymeropoulos, M. H.et al.; 1996; S.1197]. Tabelle 4 listet die bekannten Gene auf, die mit L-Dopa responsiven Parkinsonismus assoziiert werden können.

---

<sup>4</sup> Heiko Braak (\*1937); deutscher Anatom; Einteilung der Alzheimer-Erkrankung und des IPS nach patho-anatomischen Gesichtspunkten.

| Gen                    | Pathologie  | Kommentar                               |
|------------------------|---|---|
| <b>Parkinsonismus</b>  |   |   |
| <b>Parkin</b>          | Substantia nigra Degeneration;<br>Normalerweise keine Lewy-Bodies | Rezessiv, früher Krankheitsbeginn       |
| <b>PINK1</b>           | Keine Pathologie bekannt  | Rezessiv, früher Krankheitsbeginn       |
| <b>DJ-1</b>            | Keine Pathologie bekannt  | Rezessiv, früher Krankheitsbeginn       |
| <b>ATP13A2</b>         | Keine Pathologie bekannt  | Rezessiv, früher Krankheitsbeginn       |
| <b>IPS</b>             |   |   |
| <b>alpha-Synuclein</b> | Lewy-Bodies   | Dominant; Punktmutation und Duplikation |
| <b>LRRK-2</b>          | normalerweise Lewy-Bodies   | Dominant                                |
| <b>GBA</b>             | Lewy-Bodies   | Dominant., loss-of-function Mutation    |

Tabelle 4: Genübersicht nach [Lees, A. J.et al.; 2009; S.2055]

### 1.2.2.5. Physiologie und Pathophysiologie

Die Basalganglien haben aufgrund ihrer engen Verbindungen zu absteigenden Bahnen eine modulierende Kontrollfunktion im Ablauf motorischer Handlungen. Die Vereinfachung des IPS auf die nigrostriatale Degeneration erlaubt zwar eine Beschreibung vieler Symptome, gleichzeitig unterschlägt es die Rolle der nicht-dopaminergen Systeme, die an der motorischen Steuerung beteiligt sind [Obeso, J. A.et al.; 2010; S.653].

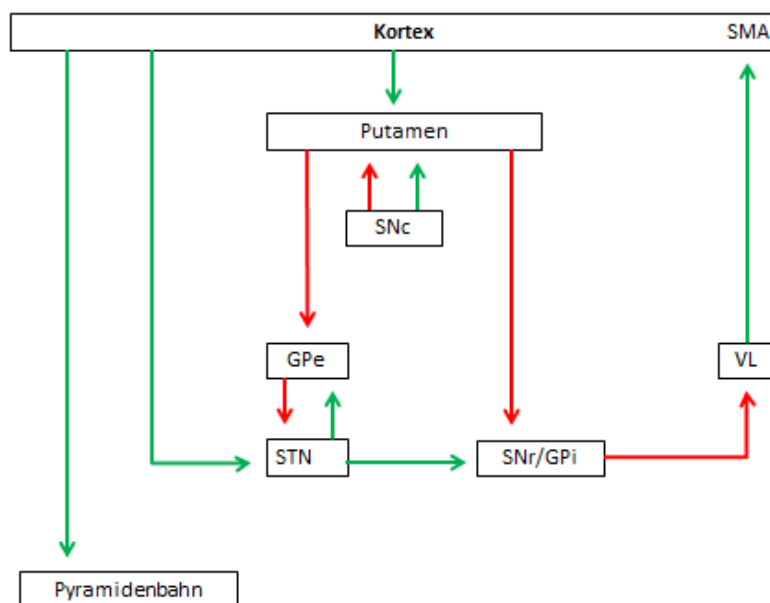


Abbildung 1: Klassische Modellvorstellung<sup>5</sup> der motorischen Informationsverarbeitung in den Basalganglien

Abbildung 1 zeigt vereinfacht die Stufen der Verarbeitung motorischer Informationen in den Basalganglien. Zwischen dem Striatum, dem „Eingang“ der Basalganglien, und dem Globus pallidus internus / Substantia nigra pars reticulata (GPi/SNr), dem „Ausgang“, besteht ein im Gleichgewicht

<sup>5</sup> grün: exzitatorische Verbindungen; rot: inhibitorische Verbindungen

stehendes Rückkopplungssystem, das den direkten striato-pallidalen und den indirekten striato-pallido-subthalamico-pallidalen Signalweg umfasst. Bewegungsstörungen werden so als Resultat einer gestörten Balance dieser beiden Projektionssysteme erklärt [Ceballos-Baumann, A. O.; 2005 XV, 424 S.]. Dopamin wirkt hierbei über den direkten Weg und D1-Rezeptoren exzitatorisch und über den indirekten Weg und D2-Rezeptoren inhibitorisch [Blandini, F. et al.; 2000; S.63].

Im gesunden Zustand entsendet der primär motorische Kortex (*Brodman Areal (BA) 4*) exzitatorische Fasern zum Striatum, überwiegend zum dorsalen Putamen. Von hier ziehen inhibitorische Fasern zum Globus pallidus externus (GPe), das seinerseits wiederum den STN hemmt. Der STN entsendet exzitatorische Fasern zu GPI/SNr. Neben den exzitatorischen STN Afferenzen erhalten GPI/SNr inhibitorische Afferenzen des Putamen. GPI/SNr inhibieren den ventrolateralen Thalamus, der die SMA (*BA 6*) exzitatorisch versorgt und so die motorische Schleife schließt [Alexander, G. E. et al.; 1986; S.357].

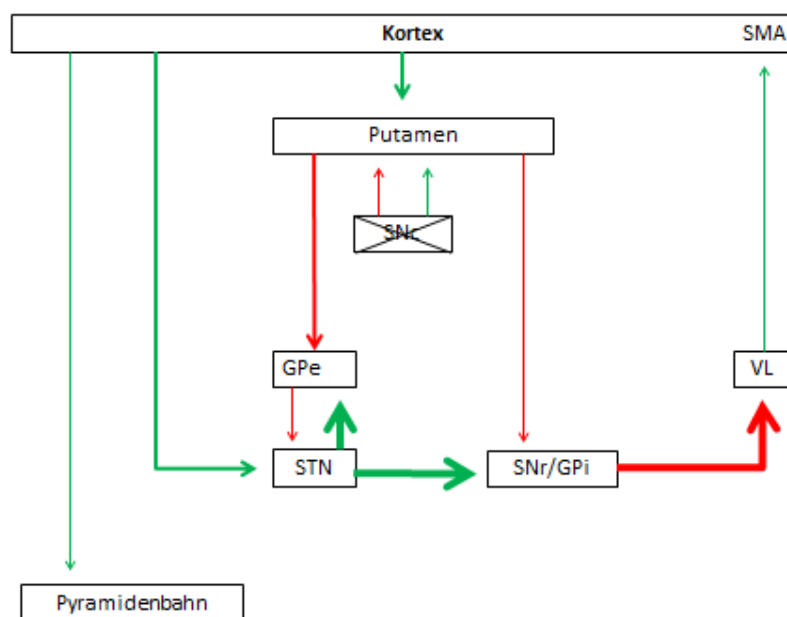


Abbildung 2: Klassische Modellvorstellung beim IPS

Beim IPS verschieben sich aufgrund der dopaminergen Neurodegeneration die Gleichgewichte im direkten und indirekten Pfad. Die D2- vermittelte Hemmung des GPe ist reduziert, was die Aktivität des STN enthemmt (siehe Abbildung 2). Hyperaktivität dieser Nervenzellgruppen finden sich sowohl bei der hypokinetisch-rigiden und tremordominanten Form [Bergman, H. et al.; 2002; S.28; DeLong, M. R. et al.; 2007; S.20]. Parallel ist auf die inhibitorische Aktivität des GPI/SNr enthemmt und bremst die thalamische Aktivität. Dadurch entsteht ein verminderten Input in die SMA und eine Hypoaktivität derselben [Ceballos-Baumann, A. O.; 2005 XV, 424 S.].

#### 1.2.2.6. Zusatzuntersuchungen zur Diagnosestellung

Die Stellung der Diagnose IPS erfolgt aufgrund des Fehlens eines pathognomonischen biochemischen, genetischen oder neuroradiologischen Befund klinisch. Zur differenzialdiagnostischen Einordnung werden zusätzlich bildgebende Verfahren, pharmakologische Tests und neurophysiologische Untersuchungen eingesetzt.

Die strukturell bildgebenden Verfahren MRT und CT dienen zur Abgrenzung von sekundären Läsionen im Rahmen von vaskulären Schäden oder Liquorzirkulationsstörungen und dem Nachweis atrophischer

Veränderungen, wobei sich beim IPS keine Auffälligkeiten darstellen lassen [Ceballos-Baumann, A. O.; 2005 XV, 424 S.]. Die PET mit  $^{18}\text{F}$ -Dopa kann den Verlust präsynaptischer dopaminerger Nervenendigungen im Striatum darstellen und erlaubt eine präklinische Diagnosestellung [Turjanski, N. et al.; 1993; S.1563]. Die SPECT mit IBZM stellt eine veränderte striatale Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren Belegung dar. Sie wird als differentialdiagnostisches Instrument aufgrund der niedrigen Trennschärfe nur in seltenen Fällen verwendet [Schwarz, J. et al.; 1992; S.556].

Für die Diagnose des IPS ist ein Ansprechen auf dopaminerge Stimulation Voraussetzung. Um dieses Ansprechen zu testen, kann eine L-Dopa- oder Apomorphin Belastung durchgeführt werden [Eggert, K. M.; 2008 X, 69 S.]. Verwendet werden hierzu orale Dosen von 100-400mg L-Dopa mit kombinierten Decarboxylasehemmer oder 1-10 mg Apomorphin in aufsteigender Dosis subkutan unter Domperidon-Schutz. Der Test hat eine hohe positive Prädiktion für die Diagnose (Sensitivität 81,8 %; Spezifität 81,8%) [Asayama, S. et al.; 2013].

#### 1.2.2.7. Therapie

Die Therapieansätze des IPS sind gänzlich symptomatisch. Diskutiert und aktuell beforscht wird ein neuroprotektiver Effekt von Nikotin und Koffein. Beide Substanzen sollen die striatale Dopaminfreisetzung stimulieren und die Monoaminoxidase (MAO), die den oxidativen Stress erhöht, inhibieren [Quik, M. et al.; 2000; S.223].

Für die pharmakologische Therapie steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung. Das zentrale therapeutische Medikament ist die Dopamin-Vorstufe Levodopa (syn. *L-Dopa*). Andere pharmakologische Prinzipien sind Dopamin-Agonisten, Anticholinergika, Glutamatantagonisten, COMT-Hemmer und MAO-B-Inhibitoren. Für einen initialen Einsatz der Dopaminagonisten sprechen das Hinauszögern der Entwicklung von motorischen Wirkschwankungen und experimentelle Ergebnisse, die L-Dopa eine Verstärkung des oxidativen Stresses und damit eine beschleunigte Krankheitsprogression zuschreiben. Gleichzeitig zeigen klinische Daten, dass mit L-Dopa das günstigste Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen erreicht wird [Berlit, P.; 2006b XVII, 1409 S; Schrag, A. et al.; 2002; S.253]. Da eine Monotherapie mit L-Dopa bei über 50% der Patienten nach 5 Jahren zu Symptomen des L-Dopa-Spät syndroms führen (siehe 1.2.2.8), therapiert man mit Kombinationen der verfügbaren Antiparkinsonika, was zu aufwendigen Einnahmeschemata führt, die das Einhalten für Patienten mit dementieller Entwicklung, aber auch für Pflegepersonal, problematisch gestalten. Neuere Konzepte inkludieren Darreichungsformen wie Pflaster und Medikamentenpumpen.

Das Nebenwirkungsspektrum der Antiparkinsonika umfasst periphere dopaminerge Wirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie und Schwindel. Dopaminagonisten sind zudem mit dem Auftreten von Schlafattacken, Knöchelödeme und Impulskontrollstörungen verkompliziert [Berlit, P.; 2006b XVII, 1409 S].

Mit Fortschreiten der Erkrankung rücken aktivierende Therapien in den Vordergrund, die physiotherapeutische, logopädische, ergotherapeutische und neuropsychologische Ansätze umfassen.

Seit Beginn der 90er-Jahre erleben neurochirurgische Therapieverfahren, und insbesondere die DBS eine Renaissance. In Deutschland sind zwar stereotaktische Verfahren zugelassen, die Evidenz für Effektivität und die geringe Gewebsdestruktion sprechen aber für die DBS. Es gibt folgende Verfahren.

- Thalamotomie (*VIL und VIM*) und DBS des Thalamus (*VIM*) zur Tremorbehandlung [Obeso, J. A. et al.; 1997; S.125; Fahn, S. et al.; 2004; S.2498]
- Pallidotomie zur Therapie schwerer Wirkfluktuationen [Lozano, A. M. et al.; 2001; S.413]
- DBS des STN und des GPi [Herzog, J. et al.; 2010; S.669; Krack, P. et al.; 2003; S.1925]



### 1.2.2.8. Spätsyndrom oder L-Dopa-Langzeitsyndrom

Mit dem Fortschreiten der Krankheit zeigen sich zusätzliche motorische und nichtmotorische Symptome. Zu den motorischen Komplikationen gehören motorische Fluktuationen und Dyskinesien, weiterhin Gangstörung mit Bewegungsblockaden und andere axiale Störungen. Jüngere Arbeiten zeigen bei langjährigen Patienten eine erhöhte Sturzwahrscheinlichkeit [Hely, M. A. et al.; 2005; S.190]. Patienten erleben die größte Einschränkung ihres täglichen Lebens im Stadium des Spätsyndroms im Verlust ihrer Gehfähigkeit.

Folgende Symptome lassen sich abgrenzen:

- L-Dopa-Wirkungsfluktuationen in der Beweglichkeit
  - Dosisbezogen, vorhersehbar
    - Wearing off
    - End-of-dose-Akinese
    - Nächtliche/ frühmorgendliche Akinesie
  - Nicht-dosisbezogen, unvorhersehbare, chaotische Schwankungen
    - Paroxysmales ON-OFF-Phänomen
  - Dyskinesien, hyperstimulatorische Dyskinesien
  - Peak-dose-Dyskinesien, On-Choreoathetose
  - Hypostimulatorische Dyskinesien
  - Nächtliche Dystonie
  - Frühmorgendliche Dystonie
  - OFF-Phasen-Dystonie
  - Biphasische Dyskinesien, An-Abflut-Dyskinesien
- Gangstörungen
  - Stürze
  - Freezing of gait, Bewegungsblockaden
  - Psychosen, Delir, dementielle Entwicklung

Mehrere Erklärungsansätze wurden vorgenommen, um die Symptome des Spätsyndroms zu beschreiben. Das Konzept der pulsatilen Rezeptorstimulation postuliert, dass durch den Untergang der dopaminergen Neuronen eine geringere präsynaptische Speicherkapazität für Dopamin resultiert [Thanvi, B. R. et al.; 2004; S.452]. Zusammen mit der kurzen Halbwertszeit von 90 min des L-Dopa führt dies zu einer pulsatilen Stimulation der Dopaminrezeptoren der striatalen GABAergen Neurone. Dieses Zusammenspiel vermag das typische Erstsymptom des Spätsyndroms, das wearing-off Phänomen, erklären. Eine Folgeaktion der GABAergen Neurone des Striatums ist die Sensitivierung ihrer Dopamin- und Glutamatrezeptoren, was zu einer Dysbalance zwischen direktem und indirektem Signalweg führt [Kovoor, A. et al.; 2005; S.2157] (siehe Abbildung 3: Klassische Modellvorstellung zu L-Dopa induzierten Dyskinesien). Bei Patienten mit einer solchen Überaktivität konnte man vermehrt das Auftreten von Dyskinesien belegen [Chase, T. N. et al.; 2000; S.1136-42].

Mit der Kopplung der Wirkung der L-Dopa Einzeldosis an die Blutspiegelkonzentration kommt es nach 5-6 Erkrankungsjahren häufig bereits einige Zeit nach Medikamenteneinnahme zur erneuten Akinese, die sog. End-of-dose Akinese [Nutt, J. G. et al.; 1995; S.1613]. Im weiteren Verlauf treten andere Formen von Motorfluktuationen auf, wie etwa das paroxysmale ON-OFF Phänomen. Dies ist zu verstehen als ein sehr schneller Wechsel zwischen Phasen guter und schlechter Beweglichkeit ohne dabei in zeitlichem Bezug zur Medikamenteneinnahme zu stehen. Zusätzlich können Dyskinesien das Zustandsbild der Patienten bestimmen, die meist als peak-dose Phänomen während der maximalen Wirksamkeit von L-Dopa auftreten.

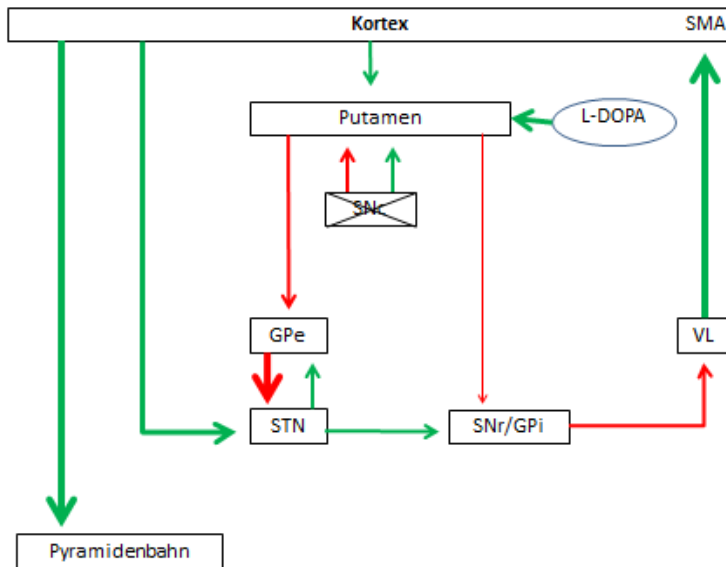


Abbildung 3: Klassische Modellvorstellung zu L-Dopa induzierten Dyskinesien

Kempster et al. untersuchten die Beziehung von Alter zu anderen Symptomen des Parkinson-Spätstadiums [Kempster, P. A. et al.; 2010; S.1755]. Sie legten ihr Augenmerk auf vier Lebensereignisse: häufige Stürze, visuelle Halluzinationen, Demenz und häusliche Pflegebedürftigkeit. Sie teilten ihr Kollektiv nach Alter zum Todeszeitpunkt und nach Alter zum Erkrankungsbeginn in jeweils fünf Gruppen auf. Diese zehn Gruppen wurden dann hinsichtlich der Erkrankungsdauer und dem zeitlichen Auftreten der Meilensteine untersucht. Dabei zeigte sich für alle untersuchten Gruppen, dass die Meilensteine unabhängig von Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer in einem engen zeitlichen Intervall vor dem Tod auftreten. Visuelle Halluzination ist meist das erste Spätstadium. Weiter zeigen die Autoren, dass zwar ein früher Krankheitsausbruch mit einer längeren Erkrankungsdauer einhergeht, dass aber gleichzeitig das erreichte Alter nicht mit der Dauer der Erkrankung korreliert.

Nutt et al. untersuchten bereits vorher den Einfluss von Apomorphin auf das Langzeit-Ansprechverhalten (*long duration response; LDR*) von L-Dopa bei IPS-Patienten mit Wirkfluktuationen [Nutt, J. G. et al.; 2000; S.247]. Dabei wurden sieben Patienten an drei aufeinanderfolgenden Tagen anstelle von L-Dopa mit Apomorphin behandelt und hinsichtlich ihrer Ganggeschwindigkeit und Fingertapping-Geschwindigkeit untersucht. Apomorphin war in der Lage, das Ausmaß der LDR aufrecht zu erhalten, woraus die Autoren schlussfolgern, dass die LDR ein postsynaptischer Effekt sein könnte und unabhängig von der präsynaptischen Dopamin-Speicherung.

### 1.3. GANG UND GANGSTÖRUNGEN BEIM MORBUS PARKINSON

Der aufrechte Gang des Menschen ist beabsichtigt, automatisch und reflektorisch aktiviert [Stolze, H. et al.; 2008; S.485]. Neben einem funktionierenden peripheren Nervensystem sind zentrale Rhythmusgeber im Rückenmark (CPG, *central pattern generator*) zur Generierung einfacher Aktivitätsmuster der Muskeln notwendig [Duysens et al.; 1998; S.131]. Diese CPG unterliegen der Kontrolle zentraler Systeme des Hirnstammes - hier insbesondere der Ncl. Pedunculopontinus - des Kleinhirnes, der Basalganglien, des Hippocampus und parietaler und motorischer Kortex. Der frontale Kortex ist für Ganginitiierung und Koordination entscheidend.

Gang ist zudem von Haltung, Balance und Bewegung abhängig. Dieses Zusammenspiel misslingt zunehmend im Alter, 10-15 % der über 60 Jährigen sind ganggestört [Stolze, H.et al.; 2008; S.485]. Die normale Gehgeschwindigkeit nimmt ab dem 65. Lebensjahr um 1% pro Jahr ab [Elble, R. J.et al.; 1992; S.71]. Um jedoch der Definition einer Gangstörung zu genügen, muss die Störung das Maß der normalen altersbedingten Funktionsreduktion übersteigen. Gangstörungen führen zu Verlusten an Mobilität und Autonomie. Gangstörungen sind aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung oder als Ursache von Komplikationen mit einer erniedrigten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert [Fietzek, U. M.; 2007; S.903]. Gangstörungen sind in den späteren Stadien des IPS das am meisten einschränkende Symptom der IPS-Patienten [Morris, M. E.et al.; 2001; S.347; Bennett, D. A.et al.; 1996; S.71].

### 1.3.1. KLASSIFIKATION UND RISIKOFAKTOREN

Eine weithin akzeptierte Einteilung der Gangstörungen folgt der Klassifikation von J.G. Nutt und C.D. Marsden [Nutt, J. G.et al.; 1993; S.268], die sich an dem von H. Jackson begründeten hierarchischen Modell des Nervensystems orientiert, da eine Einteilung nach phänomenologischen Ursachen unzureichend erschien. Die Klassifikation unterteilt Gangstörungen gemäß der hierarchischen Ebenen des ZNS (Siehe Tabelle 5: Einteilung der Gangstörungen). Hier interessant sind die sog. *higher-level gait disorders*. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und klinischen Relevanz sind die Typen des subkortikalen Dysequilibrium, des frontalen Dysequilibrium und der frontalen Gangstörung unter dem Begriff *frontale Gangstörung* zu subsumieren [Stolze, H.et al.; 2008; S.485].

| <b>Gangstörungen</b>  |  |   |
|---|--|---|
| <b>Unterer Ebene</b>  | <b>Mittlerer Ebene</b>   | <b>Höchster Ebene</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthritischer Gang</li> <li>• Myopathischer Gang</li> <li>• Sensorische Ataxie</li> <li>• Vestibuläre Ataxie</li> <li>• Visuelle Ataxie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemiparetische Gangstörung</li> <li>• Paraparetische Gangstörung</li> <li>• Cerebelläre Gangstörung</li> <li>• Gangstörung bei Parkinson-Erkrankung</li> <li>• Choreatische Gangstörung</li> <li>• Dystone Gangstörung</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ängstliche Gangstörung</li> <li>• Subkortikales Dysequilibrium</li> <li>• Frontales Dysequilibrium</li> <li>• Frontale Gangstörung</li> <li>• Isolierte Gangstörung</li> <li>• Psychogene Gangstörung</li> </ul> |

Tabelle 5: Einteilung der Gangstörungen

Da zum normalen, schnellen und flüssigen Gehen ein auf allen Funktions- und Organisationsebenen intaktes Nervensystem notwendig ist, verwundert es nicht, dass hohes Lebensalter und dementieller Abbau als Risikofaktoren für Gangstörungen gelten. Störungen kognitiver Funktionen nehmen in unterschiedlicher Weise Einfluss auf Gangstörungen [Springer, S.et al.; 2006; S.950]. Weitere wichtige Risikofaktoren sind Alkoholabusus und Polypharmakotherapie [Stolze, H.et al.; 2008; S.485].

### 1.3.2. ANATOMISCHE UND PATHOLOGISCHE GRUNDLAGEN

In den 70er und 80er Jahren wurden an Vierbeinern Hirnstamm-Areale und -Funktionskreisläufe gefunden, die bei einer direkten Stimulation Gang und Haltungsveränderungen induzierten [Shik, M. L.et al.; 1976; S.465; Armstrong, D. M.; 1988; S.1]. Infolge dieser experimentellen Ergebnisse wurde vermutet, dass der Gang von Kortex-Basalganglien-Hirnstamm-Funktionskreisläufen, die die *central*

*pattern generators (CPGs)* des Rückenmarks beeinflussen, reguliert wird [Garcia-Rill, E.; 1986; S.47]. Durch moderne Bildgebungsstudien wurde es möglich, die Erkenntnisse von Vierbeinern auf den Menschen zu übertragen, zusätzlich konnte ein humanes supraspinales Lokomotions-Netzwerk identifiziert werden. Dieses Netzwerk besteht aus dem frontalen Kortex, den Basalganglien, das zum Hirnstamm zählende Tegmentum und dem Zerebellum. Dieser Funktionskreislauf reguliert Ganginitiierung, Gangterminierung, Richtungswechsel, Ganggeschwindigkeit und dreidimensionale Orientierung mit Hindernisbewältigung [Bakker, M.et al.; 2007; S.1323].

Mit diesen Erkenntnissen entstand ein hierarchisches Modell der Gangkontrolle. Dabei sendet der prämotorische und supplementär-motorische Kortex Lokomotionssignale über die Basalganglien zu den Hirnstammzentren. Das Tegmentum erhält multisensorische Informationen aus dem Kleinhirn. Posteriore parahippocampale Gyri sind durch visuell getriggerte räumliche Informationen aktiviert und mesencephalische Lokomotions-Zentren interagieren mit cerebellären Lokomotions-Arealen [Nutt, J. G.et al.; 2011; S.734].

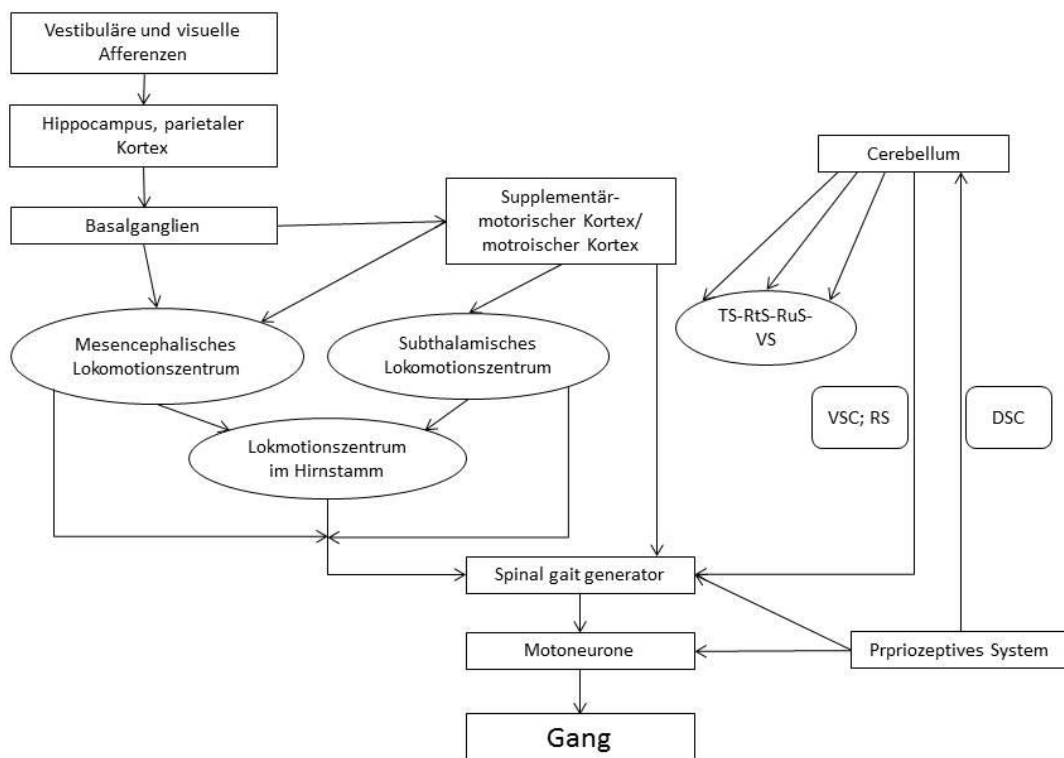


Abbildung 4: Übersicht zur Gangkontrolle [Devos, D.et al.; 2010; S.407]

### 1.3.3. BETEILIGTE NEUROLOGISCHE SYSTEME

Die zyklisch-repetitiven Schrittbewegungen benötigen präzise miteinander agierende Systeme. Hierbei kann man drei große Systemgruppen unterscheiden. Afferente Systeme liefern Informationen über die exakte Position und Lage des Körpers im Raum. Sie sind die Informationsgrundlage des integrativen Systems, welches die eingehenden Informationen interpretiert und passende motorische Programme zur Aufrechterhaltung von Balance und Gang selektiert. Abschließend dienen dann efferente Systeme der Informationsweiterleitung zu den Erfolgsorganen.

| <b>Störungen des Sensoriums</b> |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Sensorische Modalität</b>    | <b>Störung</b>                              | <b>Gangbild</b>                                  |
| Visuell                         | Auge, Augenmuskeln                          | unsicher, vorsichtig                             |
| Vestibulär                      | Peripher: Labyrinth, N. vestibularis        | schwankend, zu einer Seite abweichend            |
|                                 | Zentral: vestibuläre Kerngebiete und Bahnen | schwankend, ataktisch, zu einer Seite abweichend |
| Propriozeptiv                   | Periphere Neuropathie, Hinterstrangbahn     | Ataktisch  |

Tabelle 6: Störungen des sensorischen Systems; nach [Müngersdorf, M.et al.; 1999; S.W83-93]

| <b>Störungen des integrativen Systems</b> |  |
|---|--|
| <b>Struktur mit integrativer Funktion</b> | <b>Symptom bei Störung</b>                                   |
| Frontallappen                             | Demenz, Primitivreflexe                                      |
| Subkortikale weiße Substanz               | Reflexsteigerung, Pyramidenbahnzeichen, Pseudobulbärparalyse |
| Basalganglien                             | Rigor, Akinese   |
| Thalamus                                  | Sensorische Störungen  |
| Mittelhirn                                | Okulomotorische Störungen                                    |

Tabelle 7: Störungen des integrativen Systems; nach [Müngersdorf, M.et al.; 1999; S.W83-93]

| <b>Störungen des efferenten motorischen Systems</b> |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>Teil des efferenten motorischen Systems</b>      | <b>Gangstörung</b>                  |
| Kortikospinale Bahnen                               | Spastischer, zirkumduzierender Gang |
| Proximaler peripherer Nerv oder Nervenwurzel        | Paretischer Gang ("Steppergang")    |
| Distaler peripherer Nerv                            | Paretischer Gang ("Steppergang")    |
| Muskelschwäche (Myopathie)                          | Paretischer Gang ("Watschelgang")   |

Tabelle 8: Störungen des motorischen Systems; nach [Müngersdorf, M.et al.; 1999; S.W83-93]

Neben oben genannten Komponenten des peripheren und zentralen Nervensystems, spielt die Funktion der spinalen Segmentebene eine bedeutende Rolle für den normalen, unbeeinträchtigten Gang. Auf dieser Ebene existiert ein sog. *spinal pattern generator*, der auch ohne afferenten Input rhythmische Aktivierungsmuster der Beinmuskeln hervorrufen kann [Dietz, V.; 2003; S.1379]. Weitere wichtige anatomische Strukturen für stereotypische und automatisierte Bewegungen sind der im Hirnstamm gelegene Nucleus pedunculopontinus (siehe 1.4.5.1) und der frontale Kortex [Nutt, J. G.et al.; 1993; S.268]. Da häufig klinisches Bild und anatomische Läsion nicht direkt in Zusammenhang stehen, implementieren moderne Konzepte zunehmend die Ursache von Gangstörungen in einer neuronalen Dysfunktion bestimmter Systeme aus Neuronen. Die Funktionen dieser Neuronenverbände sind folgende Komponenten:

- Lokomotion, inklusive Initiierung und Unterhaltung des rhythmischen Trittmusters
- Halten des Gleichgewichts mittels vestibulärer, propriozeptiver, visueller und taktiler Synergien

- Fähigkeit den bewegten Körper mittels Exekutivfunktionen mit kognitiven und affektiven Dimensionen an die Umgebung anzupassen

Alleine eine Fehlfunktion einer dieser verschiedensten Komponenten ist ausreichend zum Auslösen einer Gangstörung. Zur klinischen Diagnostik und zur Einordnung von Gangstörungen zählen beispielsweise das Aufstehen, Stehen, die Posturale Stabilität, die Ganginitiierung, die Lokomotion und erschwerte Gangmanöver wie etwa Drehungen oder Hindernisse überwinden.

#### **1.3.3.1. Lokomotion**

Lokomotion erfordert eine präzise sequentielle Bewegungssteuerung. Ein Schrittzklus entspricht der Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Fersenkontakten desselben Beines und unterteilt sich in Standphase mit Bodenkontakt und Schwungphase. Die Schrittlänge ist charakterisiert als der während eines Schrittzklus zurückgelegte Weg. Stand- und Schwungphase laufen für beide Beine gegenläufig ab, mit einer kurzen Phase eines bipedalen Fußkontaktes am Boden [Stolze, H.et al.; 2008; S.485; Müngersdorf, M.et al.; 1999; S.W83-93]. Initial wird der Körperschwerpunkt nach lateral auf einen Fuß verlagert, damit sich der andere Fuß heben kann. Dann verlagert sich der Körperschwerpunkt nach vorne, sodass sich der Körper für den führenden Fuß propulsiv bewegen kann. Ein Startsignal ist notwendig, um die Lokomotion in Gang zu setzen, die sich dann als rhythmische, alternierende Bewegungen der Beine fortsetzt [Dietz, V.; 2003; S.1379]. Gangstörungen treten somit als Ganginitiierungsstörung oder als Gangerhaltungsstörung auf.

#### **1.3.3.2. Gleichgewicht**

Durch synergistische Muskelbewegung werden das Aufstehen und der aufrechte Stand ermöglicht. Zu deren Erhalt benötigt der Körper ständig Informationen aus dem vestibulären, propriozeptiven, taktilen und visuellen System. Durch Schwerpunktsverlagerungen, Extremitätenbewegungen und externen Störungen wird das Körpergleichgewicht ständig ausgelenkt. Einfache Kompensationsmechanismen wie etwa die Elastizität der Sehnen, Muskeln und Gelenke fangen kleinere Störungen ab, sind aber unzureichend zum Erhalt des aufrechten Standes. Zusätzlich erforderlich sind aktive Muskelkontraktionen, die durch Erfahrung und Vorwissen gebahnt werden und durch interagierende visuelle, propriozeptive und vestibuläre Informationen generiert werden. Diese Haltungsreflexe oder Stellreaktionen sind wesentlicher Aspekt unseres Gleichgewichts. Bei nicht ausreichenden Stellreaktionen werden Schutzreaktionen unwillkürlich aktiviert. Diese sind jedoch willkürlich unterdrückbar und trainierbar [Jobges, M.; 2004; S.1682].

#### **1.3.3.3. Gang und Denken**

Gehen galt lange Zeit als automatisierte motorische Leistung, die keine höheren geistig-mentalenen Leistungen in Anspruch nimmt [Woollacott, M.et al.; 2002; S.1]. Dabei ist ein sicherer und effektiver Gang nicht allein vom sensomotorischen Apparat abhängig, sondern benötigt das Mitwirken von Exekutivfunktionen mit kognitiven und affektiven Dimensionen. Ältere Menschen verlieren häufig diese Fähigkeiten. Konsequenz ist ein verlangsamter und schrittvariabler Gang als Folge der reduzierten Automatizität des Ganges [Springer, S.et al.; 2006; S.950]. Entsprechend beeinträchtigen psychoaktive Substanzen häufig das Gangbild [Leipzig, R. M.et al.; 1999; S.40].

#### **1.3.4. *UNTERSCHIEDLICHE PATHOPHYSIOLOGISCHE ANSÄTZE (NACH [DEVOS, D.ET AL.; 2010; S.407])***

Die initiale Gangstörung des Patienten mit IPS entsteht als Folge der Bradyhypokinese und ist daher dopamin-sensitiv. Im Laufe der Parkinson-Erkrankung erreicht die Dopa-Ersatztherapie zunehmend unbefriedigende Ergebnisse für den Gang, so dass nicht ausschließlich dopaminerge Mechanismen als

Erklärung der Gangstörung gelten können. Die sich entwickelnde Dopamin-Resistenz ist möglicherweise mit der Degeneration der an der Gangkontrolle oder indirekt daran beteiligten Strukturen erklärt, wozu PPN und präfrontaler Kortex, bzw. subkortikale und kortikale propriozeptive Systeme oder visuell sensorische Systeme zählen.

Dopamin assoziierte Gangstörungen sind konzeptionell entweder hypodopaminerg oder hyperdopaminerg ausgelöst [Devos, D.et al.; 2010; S.407]. So erleben manche Patienten FOG lediglich im Medikamenten-OFF, und die Therapie mit L-Dopa kann Frequenz und Schwere des FOG reduzieren [Fahn, S.et al.; 2004; S.2498]. Eine Therapie mit einem Dopamin-Agonisten hingegen kann das Auftreten von FOG vermehren, insbesondere bei hoher D1-Affinität [Ahlskog, J. E.et al.; 1992; S.560]. FOG im hyperdopaminergen Zustand ist extrem selten [Espay, A. J.et al.; 2012; S.454].

Der hyperaktive STN aktiviert Pallidum, SNr und PPN über glutamaterge Bahnen [Blanco-Lezcano, L.et al.; S.23; Schmidt, W. J.; 1998; S.5]. Die Pars dissipatus des PPN steht somit über entsprechende Verbindungen auch in Bezug zur Initiierung von Bewegungsprogrammen [Pahapill, P. A.et al.; 2000b; S.1767; Akert, K.et al.; 1979; S.103]. Die experimentelle Behandlung mit einem NMDA Antagonisten ((R)-HA-966) zeigte nachweislich eine Reduktion der Parkinson-Symptome bei mit Reserpin behandelten Ratten [Carroll, C. B.et al.; 1995; S.55].

Der PPN besteht aus einer vorwiegend cholinergen Pars compacta und einer Pars dissipatus und ist am Schlaf-Wach-Rhythmus, am Bewusstsein [Reese, N. B.et al.; 1995; S.105] und an der Kontrolle des Ganges und der Haltung beteiligt [Pahapill, P. A.et al.; 2000b; S.1767]. Die PPNc spielt eine entscheidende Rolle im negativen Feedback-Mechanismus des Rückenmarks und des limbischen Systems zu den Basalganglien und zum Thalamus (siehe Abbildung 8). Weiter sind diese Neuronen speziell für das Aufrechterhalten von Lokomotion verantwortlich [Hirsch, E. C.et al.; 1987; S.5976]. Ein Zellverlust dieser Region führt folglich stets zu einer Gangstörung und oder zu posturaler Instabilität. Die DBS des PPN bzw. die Therapie mit zentral wirksamen Cholinesteraseinhibitoren führte in Einzelfällen zu Verbesserungen des Ganges, bzw. einer Reduktion des Summen-Scores des FOG-Questionnaire [Jenkinson, N.et al.; 2004; S.2621; Pahapill, P. A.et al.; 2000a; S.1767].

Weiter sind reduzierte Liquor Serotonin-Konzentration mit Gang- und Haltungsstörungen assoziiert [Tohgi, H.et al.; 1993; S.71; Iacono, R. P.et al.; 1997; S.451], wofür möglicherweise die dichte serotonerge Innervation des Striatums aus den Raphe-Kernen verantwortlich ist. Bemerkenswert ist, dass selektive Serotonin-Agonisten über die Aktivierung von Autorezeptoren zu einer verminderten extrazellulären Serotonin-Konzentration führen [Knobelman, D. A.et al.; 2000; S.1111].

Nachweislich gehen im Locus coeruleus, der größten Region noradrenerger Neurone, im Verlauf des IPS bis zu 70% der Neurone verloren, was auf eine Beteiligung an motorischen Dysfunktionen hinweisen könnte [Rommelfanger, K. S.et al.; 2007; S.13804]. Untersuchungen mit der NA-Vorstufe L-threo-DOPS [Narabayashi, H.et al.; 1984; S.497] und dem gemischt dopaminerg-noradrenerg wirkenden Methylphenidat [Devos, D.et al.; 2007; S.470; Moreau, C.et al.; 2012; S.589] zeigten, dass beide in der Lage sind, Gangparameter positiv zu beeinflussen.

### *1.3.5. THERAPEUTISCHE ANSÄTZE VON STÖRUNGEN DES GANGES UND DES GLEICHGEWICHTES*

Störungen des Ganges und des Gleichgewichtes führen zu Stürzen mit den sich daraus ergebenden Folgeschäden. Unterschiedliche physiotherapeutische Therapiestrategien haben ihre Wirksamkeit bewiesen und ihren Weg in die Leitlinien-Therapien gefunden [Keus, S. H. J.et al.; 2007; S.451; Tomlinson, C. L.et al.; 2012; S.e5004]. Eine Optimierung der dopaminergen Medikation ist wichtig, wobei der Einsatz von Levodopa kontrovers diskutiert wird: Einerseits verbessert Levodopa den

antizipatorischen Handlungsabgleich vor der Ganginitiierung, andererseits erhöht es die posturale Instabilität auf externe Reize [Horak, F. B. et al.; 1996; S.2380]. Weit mehr problematisch erscheint jedoch der Einsatz von Dopamin-Agonisten, da diese einerseits zu einer erhöhten Tagesmüdigkeit führen und zusätzlich die Aufmerksamkeit reduzieren können. Weiter beeinflussen Dopamin-Agonisten die orthostatische Blutdruckregulation negativ [Giladi, N.; 2008; S.482]. Da die Behandlung der Gangstörungen im Verlauf zunehmend schwieriger wird, finden sich in der Literatur auch experimentelle Therapien wie die DBS des PPN [Khan, S. et al.; 2012; S.1090; Stefani, A. et al.; 2013; S.68].

### 1.3.6. BRADYHYPOKINETISCHE GANGSTÖRUNG

Die hypokinetische Gangstörung des IPS ist assoziiert mit einer Unteraktivität der SMA, des rechten Precuneus und der linken zerebellären Hemisphäre sowie einer Überaktivität des linken temporalen Kortex, der rechten Insel, des linken Cingulus und der zerebellären Vermis [Hanakawa, T. et al.; 1999; S.1271].

Brady-hypokinetische Gangstörungen gehen mit einer allgemeinen Bewegungsverlangsamung sowie einer verringerten Bewegungsamplitude einher. Charakteristischerweise treten sie in Folge von Schädigungen der Basalganglien oder des Frontallappens auf.

Das Gangbild ist kleinschrittig und verlangsamt mit einer schlurfenden Anmutung. Die Schrittlänge ist dabei bei erhaltener Kadenz verkürzt. Auffällig ist das oft fehlende oder verminderte Mitschwingen der Arme, asymmetrisch oder symmetrisch [Bötzel, K. et al.; 2010; S.115]. Im Verlauf wird die Schrittbasis breiter und die bilaterale Standphase eines Schrittzklus länger. Typisch fällt es IPS-Patienten leichter, auf unebenem Boden zu laufen, da sie dabei zusätzlich das intakte pyramidalmotorische System durch die bewusste Konzentration auf die Bewegung nutzen können [Patten, J.; 1996 [400]p].

## 1.4. FREEZING OF GAIT BEIM IPS

Motorische Blockaden sind bei Parkinson-Syndromen und anderen neurodegenerativen Prozessen nicht selten, jedoch wenig verstanden und therapeutisch herausfordernd. Wechsler<sup>6</sup> beschrieb 1927 erstmals detailliert Starthemmungen bei PD Patienten und Schwab<sup>7</sup> erwähnte 1954 Blockaden während der Gangphase, die er jedoch als Teil der Akinese missdeutete. Mittlerweile gelten solche motorischen Blockaden als eine eigene Form von Gangstörungen [Giladi, N. et al.; 2008; S.423]. Sie treten nicht nur im Krankheitsverlauf auf, sondern können teilweise schon zu Krankheitsbeginn beobachtet werden [Lamberti, P. et al.; 1997; S.297]. Durch die mit diesen Blockaden verbundene Einschränkung der Selbstständigkeit, bis hin zur Pflegebedürftigkeit, und Sturzgefahrzunahme sind jene in letzter Zeit immer mehr in den Brennpunkt der Parkinsonforschung geraten [Devos, D. et al.; 2007; S.470].

<sup>6</sup> Wechsler, David (1896-1981); US-amerikanischer Psychologe rumänisch-jüdischer Herkunft; Entwickler der Wechsler-Skalen (Grundlage neuerer Intelligenztests); Forschungsbereiche: Intelligenzmessung

<sup>7</sup> Schwab, Robert S. (1903-1972); US-amerikanischer Neurologe, benutzte erstmals Neostigmin in den USA zur Behandlung von Myasthenia gravis, gründete erstes EEG Labor weltweit; Editor von „EEG and Clinical Neurophysiology“; demonstrierte den positiven Effekt von Apomorphin bei IPS-Patienten; Forschungsbereiche: Parkinson, Epilepsie, Myasthenia gravis



### 1.4.1. FREEZING – DEFINITION

Freezing ist eine plötzlich eintretende, episodische Störung essentieller Komponenten der Bewegungsausführung. Es sind meist Patienten mit fortgeschrittenen Parkinson-Syndromen betroffen und es zeigt sich eine deutliche Häufung von Stürzen. Freezing tritt meist im häuslichen Umfeld auf, ist an Umwelteinflüsse gekoppelt und tritt nicht konstant in einer Untersuchungsbedingung auf. Freezing ist heterogen in seiner Gestalt und kann mit bradykinetischen oder akinetischen Zuständen verwechselt werden. Es betrifft meist das Gehen, dann Freezing of Gait (FOG) genannt, kann aber auch andere motorische Abläufe wie Sprechen oder Schreiben betreffen [Narabayashi, H. et al.; 1984; S.497; Vercruyse, S. et al.; 2012; S.1644]. FOG ist typischerweise durch das Gefühl des am Boden kleben Bleibens charakterisiert.

Definitionsgemäß muss die Unterbrechung des Gehens mindestens eine Sekunde dauern, um als FOG Episode gezählt zu werden [Fahn, S.; 1995; S.53]. Die meisten Episoden sistieren innerhalb von 30 Sekunden [Schaafsma, J. D. et al.; 2003; S.391].

Typisch für FOG und Teil der aktuellen Definition ist die Überwindbarkeit durch externe Hilfsreize (engl. cues), mit denen gestörte interne motorische Steuerungen kompensiert werden können. FOG wird durch Defizite der Aufmerksamkeit verstärkt [Giladi, N. et al.; 2006; S.173].

Eine aktuelle Definition einer Expertengruppe beschreibt FOG als episodisches, für Sekunden andauerndes, im Rahmen eines Parkinson-Syndroms oder einer *higher-level gait disorder* auftretendes Unvermögen zur Generierung effektiver Schrittbewegungen [Giladi, N.; 2008; S.482]. FOG entsteht bei Drehungen und in der Startphase des Gehens, kann jedoch auch durch räumliche Enge, Stress und Ablenkung provoziert werden. Fokussierte Aufmerksamkeit und externe Stimuli können helfen, FOG-Episoden zu überwinden.

### 1.4.2. NOMENKLATUR

Schwab nutzte 1954 erstmals den Begriff *Freezing* zur Beschreibung der Problematik des Umschaltens von einer motorischen Aufgabe zur Nächsten. Narabayashi<sup>8</sup> benutzte um 1980 den Term *Freezing*, um eine Störung zu beschreiben, die charakterisiert ist durch Armut und Verlangsamung von Initiierung und Ausübung von gewollten Bewegungen und darüber hinaus das Aufeinanderfolgen motorischer Aufgaben, bei Abwesenheit von Paralyse, erschwert. Nachdem für solche Störungsformen schon viele Bezeichnungen wie *pure akinesia*, *pure freezing syndrome* oder *gait ignition failure* existiert haben, schlugen Giladi et al. 1992 den Term *motor blocks* vor, um eine Bezeichnung für die verschiedenen Freezing-Typen zu kreieren. Man kehrte allerdings zum Begriff Freezing zurück, da dieser stark in der Forschung verwurzelt war.

### 1.4.3. EPIDEMIOLOGIE

Freezing wird bei mehreren hypokinetischen Bewegungsstörungen beobachtet, jedoch nicht bei Störungen, die nicht in Beziehung zum extrapyramidal-motorischen System stehen. Durch seine Assoziation zu parkinsonoiden Erkrankungen und extrapyramidal-motorischen Störungen wird *Freezing* als fünftes Kardinalsymptom des Parkinsonismus benannt [Fahn, S.; 1995; S.53]. FOG sollte als eigenständiges klinisches Symptom der Parkinson Erkrankung gesehen und von anderen bradykinetischen oder akinetischen Symptomen abgegrenzt werden [Fahn, S.; 1995; S.53; Bartels, A.

---

<sup>8</sup> Narabayashi, Hirtaro (1922-2001); japanischer Neurochirurg;  
Forschungsbereich: stereotaktische Neurochirurgie, 1951 weltweit erste Pallidotomie

L. et al.; 2008; S.461]. Beim IPS entwickeln bis zu 60%-80% [Hely, M. A. et al.; 2008; S.837] der Betroffenen nach längerem Krankheitsverlauf FOG, häufiger tritt es nur bei atypischen und vaskulären Parkinson-Syndromen auf [Bloem, B. R. et al.; 2004; S.871]. Als Risikofaktor für die Entwicklung von FOG gilt eine initiale Gangstörung mit Fehlen des typischen Ruhetremors bei Diagnosestellung und sich entwickelnder Gleichgewichtsprobleme (PIGD-Typ der Krankheit) [Giladi, N.; 2001; S.191]. Im Laufe ihrer Erkrankung sind Patienten mit Freezing generell häufiger von anderen axialen Symptomen, wie posturaler Instabilität oder Dysarthrie, betroffen.

Werden Parkinson-Patienten in der Frühphase ihrer Erkrankung über 5 Jahre entweder mit Ropinirol oder Levodopa behandelt, zeigt sich, dass in der Ropinirol Gruppe häufiger eine Verschlechterung des Freezing of Gait Verhaltens auftritt (Ropinirol 32%; Levodopa 25%). Zudem tritt dieser Nachteil, bis 25 % der Patienten betroffen sind, in der Ropinirol Gruppe früher auf (Ropinirol nach 166 Wochen, Levodopa nach 207 Wochen) [Rascol, O. et al.; 2000; S.1484]. Ein ähnliches Ergebnis ist beim Dopamin-Agonisten Pramipexol zu beobachten. Auch hier reduziert die frühe Levodopa-Therapie, im Vergleich zu einer frühen Pramipexol-Therapie, das Risiko für Freezing of Gait signifikant (Pramipexol 37,1%, Levodopa 25,3%;  $p = 0,01$ ; Hazard Ratio 1,7) [2000; S.1931].

Klinisch wird ein gehäuftes Auftreten von FOG während der OFF-Phasen beobachtet [Bartels, A. L. et al.; 2003; S.584]. FOG ist kein rein Morbus Parkinson spezifisches Symptom, vielmehr tritt es auch in sekundären Parkinson-Syndromen auf. Browner et al. fassen die FOG-Häufigkeiten in den unterschiedlichen Syndromen zusammen [Browner, N. et al.; 2010; S.345].

| Studienarbeit    | Syndrom                                   | FOG Häufigkeit in % |
|------------------|---|---------------------|
| Muller et al.    | Multisystematrophie                       | 54 %                |
| Gurevich et al.  | Multisystematrophie                       | 75%                 |
| Muller et al.    | Kortikobasale Degeneration                | 25%                 |
| Muller et al.    | Progressive supranukleäre Blickparese     | 53%                 |
| Factor et al.    | Primär progressives FOG                   | 100%                |
| Giladi et al.    | Vaskuläres Parkinsonsyndrom               | 57%                 |
| Winikates et al. | Vaskuläres Parkinsonsyndrom               | 60%                 |
| Muller et al.    | Lewy-Body Demenz                          | 54%                 |
| Giladi et al.    | Higher-level gait disorder                | 20-40%              |
| Giladi et al.    | Normaldruckhydrozephalus                  | 56%                 |
| Giladi et al.    | Medikamenten-induziertes Parkinsonsyndrom | 9%                  |

Tabelle 9: Übersicht FOG Häufigkeit in Sekundären Parkinson-Syndromen aus [Browner, N. et al.; 2010; S.345]

#### 1.4.4. FOG UND FUNKTIONELLE BILDGEBUNG – KORTIKALE ASPEKTE

Mit modernen bildgebenden Verfahren können in vivo Darstellungen des Hirnmetabolismus oder des Blutflusses sowie funktionell gestörte Hirnareale lokalisiert werden [Bartels, A. L. et al.; 2008; S.461]. Tabelle 10 benennt die wichtigsten Arbeiten.

| Autor           | Technik   | Untersuchung   | Ergebnisse  |
|-----------------|---|--|---|
| Matsui et al.   | 123I-IMP-SPECT in Ruhe, 3D-SSP Analyse                        | rCBF-Messung bei FOG und NO-FOG Patienten  | Reduzierter rCBF im <b>bilateralen orbitofrontalen Kortex</b> bei Patienten mit FOG.  |
| Hanakawa et al. | HMPAO-SPECT nach Laufband, SPM Analyse                        | Gang-induzierte rCBF-Messung bei IPS Patienten und Gesunden  | Reduzierte Aktivität des <b>linken medialen frontalen Kortex, des rechten Precuneus und des rechten Cerebellums</b> bei IPS-Patienten. Gesteigerter rCBF in der <b>cerebellären Vermis, der rechten Insula, dem linken temporalen Kortex und dem linken Gyrus cingulus.</b> |
| Hanakawa et al. | HMPAO-SPECT nach Laufband, SPM Analyse                        | Gang-induzierte rCBF-Messung bei IPS Patienten und Gesunden  | Gesteigerte Aktivität <b>im posterioren parietalen Kortex und Cerebellum</b> in beiden Gruppen. Größere <b>rechts prämotorische</b> Aktivität bei IPS-Patienten.  |
| Ouchi et al.    | 11C-CFT-PET vor und nach einem 50-minütigen Lauf, ROI Analyse | DAT-Veränderungen nach Lauf bei IPS-Patienten und Gesunden   | Gang-induzierte DAT-Reduktion im <b>Ncl. caudatus und Putamen</b> bei Gesunden und DAT-Reduktion im <b>Ncl. caudatus</b> bei IPS-Patienten.   |
| Bartels et al.  | F-DOPA-PET und FDG-PET, SPM Analyse                           | Dopamin- und Energie-Metabolismus bei FOG und NO-FOG Patienten   | Hypometabolismus in den <b>posterioren kortikalen Regionen</b> , besonders im <b>rechten parietalen Kortex</b> mit <b>rechtem Putamen</b> , FOG-Patienten deutlich stärker betroffen. Geringere FDOPA and FDG Aufnahme des <b>Ncl. Caudatus</b> bei FOG-Patienten.          |
| Lyoo et al.     | FDG-PET, SPM Analyse  | Energie-Metabolismus nach STN DBS bei Patienten mit FOG  | Hypometabolismus der <b>parietalen, temporalen und okzipitalen sensorisch assoziierten Kortices</b> , assoziiert mit einem limitierenden Effekt von STN DBS auf FOG.  |
| Malouin et al.  | H2150-PET mit vorgestellter Gang-Aufgabe                      | rCBF-Messung bei Gesunden während des Standes, der Ganginitiierung, des Gehens und des Gehens mit Hindernissen | Bei behindertem Gehen zeigte sich eine gesteigerte Aktivität in <b>den bilateralen Precunei, der linken SMA, des rechten inferior parietalen Kortex und des linken Gyrus parahippocampalis. Der linke Ncl. caudatus</b> wird durch Ganginitiierung aktiviert.               |
| Jahn et al.     | MRI mit vorgestellte Aufgabe                                  | BOLD Kontraste während des Standes, des Gehens und des Rennens bei Gesunden                                    | Inaktivierung des <b>vestibulären und somatosensorischen Kortex</b> während des Ganges, um ungünstige Interaktionen zu verhindern.  |
| Bakker et al.   | fMRI mit vorgestellter Aufgabe                                | BOLD Kontraste während des Gehens durch eine Enge  | Gesteigerte Aktivität im <b>posterioren parietalen Hirnlappen</b> durch Gang mit gesteigertem visuospatialen Bedarf.  |

|              |  |  |  |
|--------------|--|--|--|
| Sacco et al. | fMRI mit vorgestellter Aufgabe                       | BOLD Kontraste während des Gehens vor und nach einer Tango-Stunde                          | Reduzierte <b>rechts posterior parietale</b> Aktivierung während des Gehens nach einer Tango-Stunde.                                     |
| Miyai et al. | NIRS während des Gehens und des vorgestellten Gehens | Hirnstoffwechsel während des Gehens und dessen Vorstellung mittels oxygeniertem Hämoglobin | Aktivierung der <b>SMA</b> während beider Aufgaben. <b>Primär sensomotorische Regionen</b> nur während der Aufgabe des Gehens aktiviert. |

Tabelle 10: Übersicht ausgewählter Brain Imaging Studien<sup>9</sup> nach [Bartels, A. L. et al.; 2008; S.461]

Zwei wesentliche Ergebnisse kristallisieren sich hierbei heraus. (1) Während des Gehens werden ausgedehnt kortikale Areale aktiviert, wobei sich ein direkt für FOG verantwortliches Areal nicht lokalisieren lässt. Dies lässt den Schluss zu, dass eine Störung des kortiko-subkortikalen Netzwerkes ursächlich für FOG sein könnte. (2) FOG Patienten weisen Defizite in frontalen und parietalen Arealen auf, möglicherweise rechtshemisphärisch dominant.

#### 1.4.5. HYPOTHESE ZUR PATHOGENESE - NUCLEUS PEDUNCULOPONTINUS

Aktuell existiert eine Vielzahl an Erklärungsansätzen zur Entstehung von FOG, die periphere und zentrale Mechanismen benennen. Im Fokus stehen eine fehlerhafte Generierung von Gang-Mustern [Hashimoto, T.; 2006; S.55; Bloem, B. R. et al.; 2004; S.871; Moore, S. T. et al.; 2008b; S.340], Störungen in der zentralen Ansteuerung oder der Automatisierung von Bewegungen [Nutt, J. G. et al.; 2011; S.734; Hallett, M.; 2008; S.439; Snijders, A. H. et al.; 2011; S.59], eine mangelhafte Kopplung von Gang und Haltung [Nutt, J. G. et al.; 2011; S.734; Schepens, B. et al.; 2008; S.2235; Cohen, R. G. et al.; 2011; S.705] oder der Ausfall der Umgebungswahrnehmung [Cowie, D. et al.; 2010; S.2750; Almeida, Q. J. et al.; 2010; S.513].

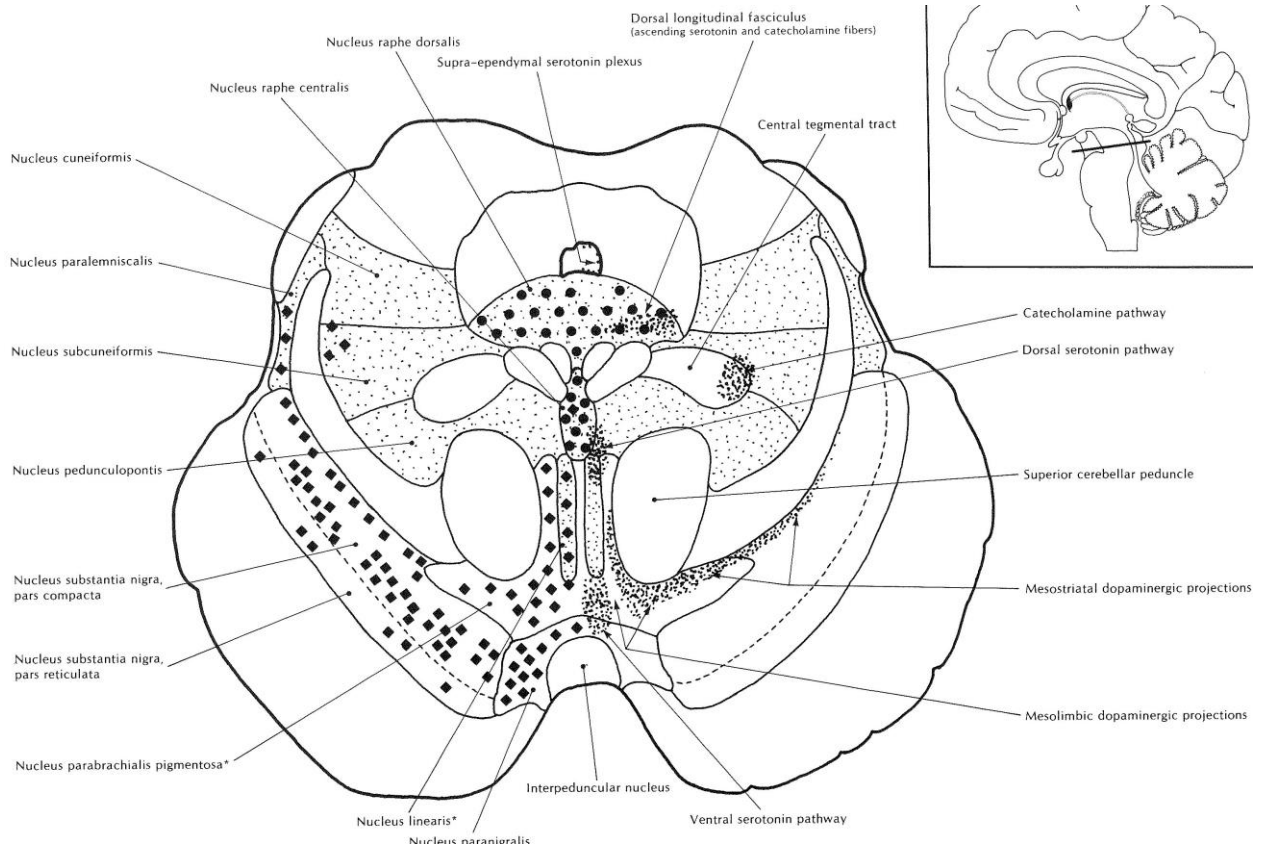
Ursächlich für diese unterschiedlichsten Erklärungsmodelle ist die grosse epidemiologische Streuung von FOG über verschiedene Ätiologien und Krankheitsstadien sowie die unpräzise Definition [Giladi, N. et al.; 1997; S.302]. Letztendlich wäre ein pathophysiologischer Prozess zu erwarten, der bei unterschiedlicher Krankheitsätiologie – IPS, SVE, NPH, MSA u.a. - in dieselbe phänomenologische Symptomatik führt. Da Hypokinese und FOG nicht eng miteinander korrelieren [Bartels, A. L. et al.; 2003; S.584], liegt die Lösung möglicherweise außerhalb des dopaminergen Systems, was den cholinergen PPN ins Spiel bringt, dessen Degeneration mit Gangstörungen in Zusammenhang gebracht werden konnte [Zweig, R. M. et al.; 1989; S.41; Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767; Stefani, A. et al.; 2007; S.1596].

##### 1.4.5.1. Allgemeines zum PPN

Der PPN befindet sich in enger Nachbarschaft zum oberen Kleinhirnstiel im rostralen Hirnstamm. Sein rostrales Ende beginnt genau unter dem Nucleus ruber, dorsal der Substantia nigra. Medial ist der PPN von Fasern des Pedunculus cerebellaris superior begrenzt, lateral und ventral durch den Lemniscus medialis und dorsal von den Nuclei cuneiformis und subcuneiformis. Der PPN ist die kaudalste Struktur des menschlichen Gehirns, die in ausgeprägter Verbindung zu den Basalganglien steht [Shimamoto, S. A. et al.; 2010; S.80]. Er wird gebildet aus einer neurochemisch und morphologisch unterschiedlichen Population aus cholinergen und nicht-cholinergen Neuronen. Klassischerweise teilt man den PPN in

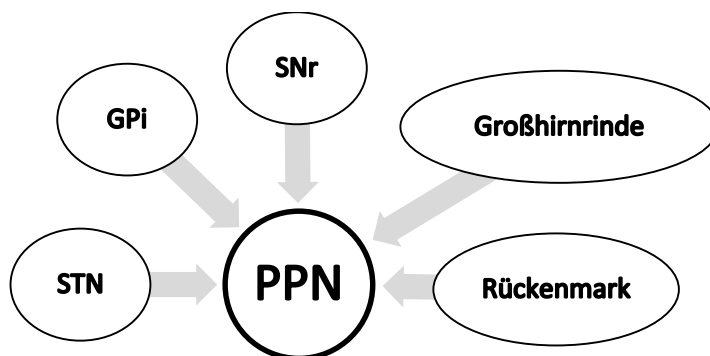
<sup>9</sup> Grün: gesteigerte Aktivität; rot: reduzierte Aktivität

eine Pars compacta und eine Pars dissipatus [Jenkinson, N. et al.; 2009; S.319]. Der PPN ist paarig angelegt und empfängt und sendet kommissurale Kollateralen [Inglis, W. L. et al.; 1995; S.1; Garcia-Rill, E.; 1991; S.363].



**Abbildung 5: Mittelhirn zwischen Colliculus superior und Colliculus inferior; aus [DeArmond, S. J.; 1989 202]**

Als tegmentales pontomesencephales Kerngebiet erhält der PPN afferente Verbindungen von SNr und GPI [Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767]. Weitere afferente Verbindungen kommen aus dem STN, der Großhirnrinde und dem Rückenmark. Die Eingänge aus SNr und GPI sind inhibitorisch GABAerg, die glutamaterge Eingänge aus dem STN gelten als stärkste exzitatorische Afferenz. Die Verbindungen zwischen den Basalganglien und dem PPN betreffen cholinerge und nicht-cholinerge Neurone [Winn, P. et al.; 1997; S.241].



**Abbildung 6: Afferente Verbindungen des PPN; modifiziert nach [Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767]**

Der PPN moduliert zahlreiche Strukturen wie SNc, GPI, STN, Großhirnrinde und Hirnstamm. Weiter existieren Verbindungen zum Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen und Rückenmark. Die Efferenzen

des PPN in die Basalganglien erfolgen durch cholinerge wie nicht-cholinerge Neurone [Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767].

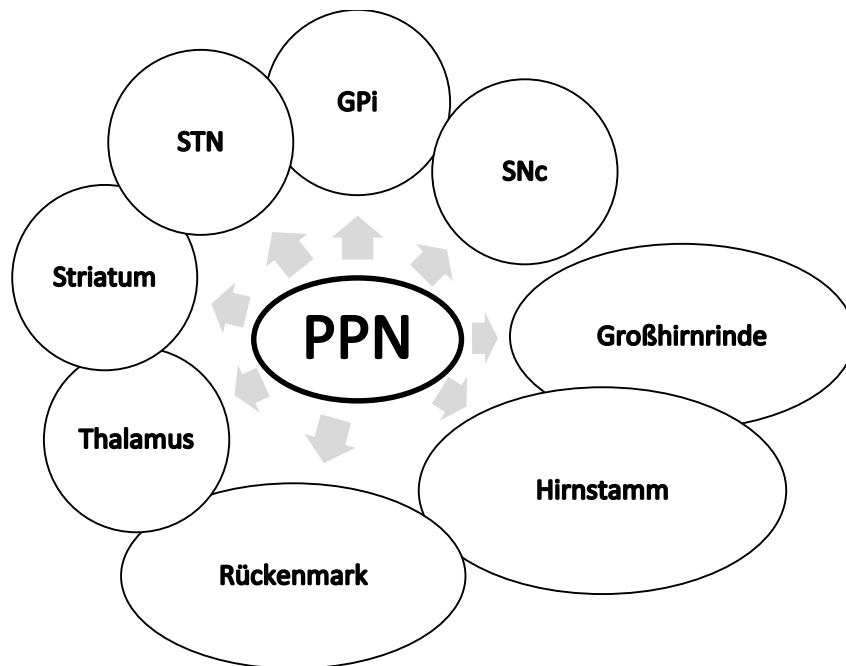


Abbildung 7: Efferente Verbindungen des PPN; modifiziert nach [Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767]

#### 1.4.5.2. Pathophysiologie

Der PPN als mesencephales Lokomotionszentrum kann selbstständig Fortbewegung auslösen und spielt vermutlich aufgrund der Reaktionsfähigkeit seiner Neuronen auf somatosensorische Stimuli, gekoppelt mit seinen cholinergen Projektionen auf den Thalamus und seinen Verbindungen zu SPG, eine bedeutende Rolle in der Modulation von Haltung und Ganginitiierung [Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767]. Drei Neuronenpopulationen scheinen für Lokomotion relevante rhythmische Aktivierungsmuster zu erzeugen [Garcia-Rill, E. et al.; 1988; S.639; Santangelo, G. et al.; 2007; S.2418]. Cholinerge ON Zellen erhöhen beim Start ihre tonische Aktivität. Das tonische Signal der ebenfalls cholinergen OFF Zellen nimmt dagegen zum Start der Lokomotionsepisode ab. Nicht-cholinerge *termed bursters* zeigen wiederum während der Lokomotion eine hohe phasische Aktivierung. ON- und OFF-Zellen spielen somit womöglich für die Modulation der Episodendauer eine Rolle, wohingegen die *termed bursters* eher Schrittfrequenz kodieren und bei der Ganginitiierung Funktionen übernehmen [Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767].

#### 1.4.5.3. PPN und IPS

Die voneinander segregierte Basalganglienschleife erlauben beim Gesunden eine enge Regulation von motorischen, kognitiven und limbischen Funktionen [DeLong, M. R. et al.; 2007; S.20]. Die dynamische Balance der dopaminergen Stimulation dieser Informationswege ist ausschlaggebend für das resultierende motorische Verhalten.

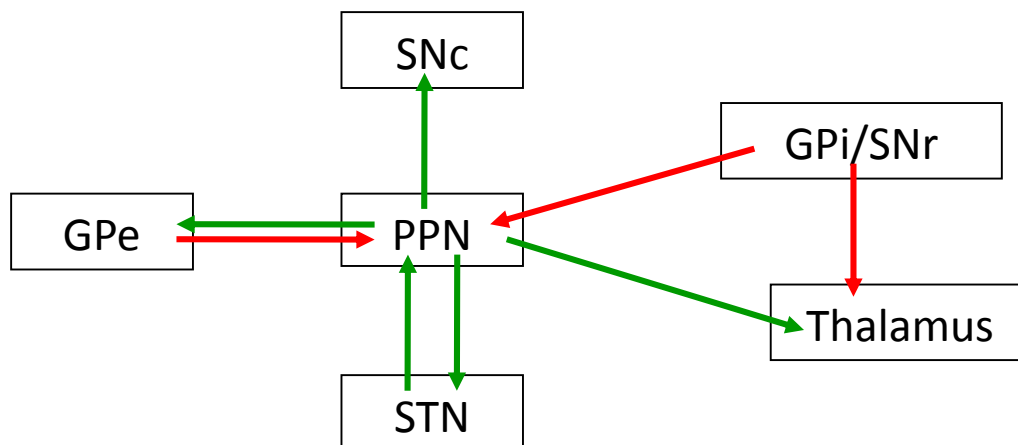


Abbildung 8: Vernetzung<sup>10</sup> PPN und Basalganglien; modifiziert nach [Jenkinson, N.et al.; 2009; S.319]

Am besten charakterisiert ist die motorische Schleife. Wie oben beschrieben kommt es beim IPS infolge des Verlustes der dopaminergen Exzitation striataler Neurone zu einer Imbalance mit resultierender Überaktivität von GPI und SNr und übermäßiger Inhibition des Thalamus und des PPN. STN und PPN stehen wiederum in reziproker exzitatorischer Verbindung, wobei der PPN die Aktivität der SNc und damit die Dopaminausschüttung im Vergleich zum STN (im Ratten- und Affenmodell) stärker steigert. Bei Ausfall des PPN oder der SNc kommt es in beiden Fällen zur Akinese, da bei beiden die Dopaminausschüttung im Striatum reduziert wird und so funktionell ein Parkinson-ähnlicher Zustand entsteht. Der PPN bietet so ein Erklärungsmodell für Parkinson-Symptome wie Schlafstörungen, Haltungs- und Gangschwierigkeiten, die durch die Hemmung der thalamo-kortikalen Schleife nur unzureichend verstanden werden können [Munro-Davies, L. E.et al.; 1999; S.511; Pahapill, P. A.et al.; 2000a; S.1767; Woolf, N. J.et al.; 1986; S.603].

Da sich FOG durch Levodopa oder STN-Stimulation verbessern lässt, kann allgemein gefolgert werden, dass die Basis von FOG-Störungen ein abnormer Basalganglien-Output ist. Dieser Ansatz erklärt nicht, wie FOG bei NPH oder SVE entsteht, da man bei denen davon ausgeht, dass die Basalganglienfunktion weitestgehend intakt ist.

#### 1.4.5.4. Rolle des PPN in Motorik, Gang, Kognition und limbische Gefühlsebene

So zahlreich seine Verbindungen, so umfangreich scheinen auch die Aufgaben des PPN zu sein. Durch Verbindungen zu Strukturen des limbischen Systems spielt er eine Rolle im Belohnungssystem, bei Motivation und Lernverhalten [Alderson, H. L.et al.; 2003; S.311; Keating, G. L.et al.; 2002; S.687; Garcia-Rill, E.; 1991; S.363]. Ebenfalls scheint der PPN an der Steuerung des Schlaf-Wachrhythmus und des REM-Schlafes beteiligt zu sein [Balatoni, B.et al.; 2003; S.304]. Bei Aktivitätsänderungen des PPN treten weiter Auffälligkeiten in der Motorik auf. Es zeigt sich nach Läsionen des PPN eine Akinese, ähnlich dem Parkinson-Syndrom [Jenkinson, N.et al.; 2009; S.319].

Diese unterschiedlichen Funktionen legen nahe, im PPN eine Schaltstelle zwischen limbischen, kognitiven und motorischen Informationen zu vermuten [Winn, P.et al.; 1997; S.241]. Störungen an einer solchen Schaltstelle könnten eine Erklärung bieten, warum Patienten in Phasen kognitiver und sensorischer Überladung verstärkt an FOG leiden [Cools, R.et al.; 2001; S.2503; Amboni, M.et al.; 2008; S.395].

<sup>10</sup> grün: exzitatorische Verbindungen; rot: inhibitorische Verbindungen

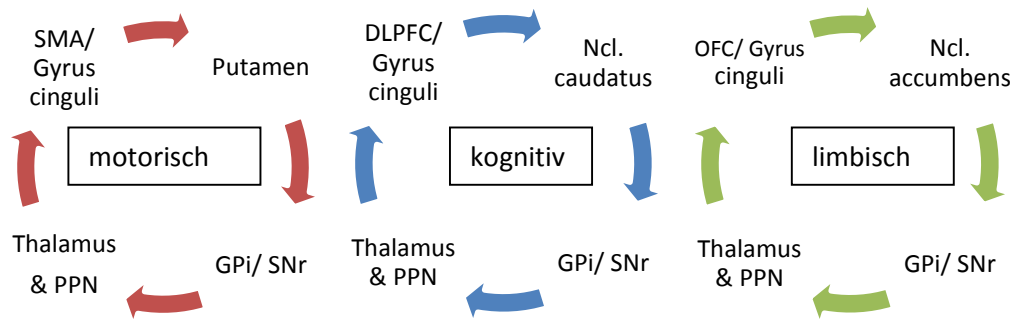


Abbildung 9: gesonderte Informationswege der Basalganglien mit PPN Beteiligung; modifiziert nach [Lewis, S. J. G. et al.; 2009; S.333]

Der PPN hat Verbindungen zu den spinalen CPG [Garcia-Rill, E.; 1991; S.363]. Eine direkte hochfrequente (20–60Hz) bilaterale Stimulation des PPN bei dezerebrierten Affen führt in Studien zum Auftreten von Gangmustern. In weiteren pathologischen Untersuchungen konnte im Tiermodell ein direkter Zusammenhang zwischen dem Untergang von Zellen des PPN und Gangstörungen gezeigt werden [Pahapill, P. A. et al.; 2000b; S.1767; Stefani, A. et al.; 2007; S.1596].

#### 1.4.5.5. PPN und FOG

Untersuchungen an Patienten, die eine direkte PPN-Elektrostimulation erhielten, konnten den Nachweis eines direkten Effektes des PPN auf die Gangmodulation beim Menschen nachweisen [Stefani, A. et al.; 2007; S.1596]. Unterstützend für diese These sind Daten von Makaken, wo einem Tier eine DBS-Elektrode mit einem externen Impulsgenerator in einen PPN implantiert wurde. Eine Inhibition des PPN führte zu einer herabgesetzten motorischen Aktivität und rief einen akinetischen Zustand hervor [Nandi, D. et al.; 2008; S.4]. Zusammen mit dem dopaminergen Defizit könnte daher eine PPN Degeneration Freezing hervorrufen. Diese These wird durch Beobachtungen an einem Patienten gestützt, der bilaterale PPN-Infarkte erlitt und insbesondere von FOG betroffen war [Kuo, S.-H. et al.; 2008b; S.616].

Dem PPN wird eine entscheidende Rolle in der Regulation kortiko-subkortikaler Bahnsysteme zugeschrieben. Eine paroxysmale Deaktivierung des PPN im Rahmen der Überaktivität des GPI/SNr könnte das Auftreten von FOG-Episoden wie folgt auslösen [Lewis, S. J. G. et al.; 2009; S.333]. Die Zahl der Basalganglienausgangskerne, die beim IPS pathologisch limitiert ist, bedingt einen „cross-talk“ zwischen konkurrierenden Eingangssignalen. Bei IPS Patienten könnte so eine hohe Eingangsrate bei reduzierten striatalen Dopaminkonzentrationen die Transmissionsreserven des GPI/ SNr übersteigen. Während es bei einfachen Aufgaben und ausreichenden striatalen Dopaminspiegeln noch gelingen könnte, den direkten Weg zu aktivieren und den indirekten Weg und den GPI als Voraussetzung für normale Bewegung zu inaktivieren, entstünde bei zusätzlichen kognitiven Anforderungen eine Unteraktivität des direkten und eine Überaktivität des indirekten Basalganglienweges [Lewis, S. J. G. et al.; 2009; S.333]. Die daraus resultierende erhöhte GPI-Aktivität mit subsequenter Inhibition des PPN würde dann zur Auslösung der FOG-Episode führen.

Für das Verständnis des Cueing zur Überwindung von Freezing-Episoden relevant ist, dass durch die Fokussierung auf einen externen Stimulus die Basalganglienschleife neu gestartet wird, und so die davor bestehende Überaktivität des GPI auf ein normales Maß gesenkt wird [Robertson, C. et al.; 1990; S.583].

Unklar bleibt in diesem Modell, wie es durch eine Inhibition des PPN zur Unterbrechung der motorischen Aktion kommt. Ein Ansatzpunkt ist, dass dieser vorübergehende Zustand zu einer instabilen Periode erhöhter Synchronizität der Kerngebiete führt, aus der sich die FOG-Episode



entwickelt [Lewis, S. J. G. et al.; 2009; S.333]. Durch äußere Einflüsse über spezifische Signalwege wäre dann ein Neustart des Systems über eine Desynchronisation denkbar. Für ein solches Modell spricht die Korrelation zwischen der Häufung des Auftretens von FOG mit Progression der Krankheit und abnehmenden Dopaminreserven, sowie der Nachweis, dass innerhalb des PPN eine nicht-dopaminerge Neurodegeneration vorliegt, was die Freezing Episoden bei jenen Patienten erklären könnte, die suffizient mit Levodopa behandelt sind, die sog. ON-Freezer.

#### 1.4.5.6. Weitere Ansätze

Ein weiteres Modell zur Beschreibung der Pathophysiologie des FOG ist die *frontal lobe disconnection*. Hier geht man davon aus, dass FOG dann auftritt, wenn der Patient gezwungen wird, rasch zwischen konkurrierenden motorischen Abläufen zu wechseln. In solchen Situationen ist der Patient auf die Exekutivfunktion des frontalen Kortex angewiesen. So lassen sich FOG-Auftreten auch bei anderen Erkrankungen mit frontaler Hirnleistungsstörung erklären, wie etwa bei verschiedenen degenerativen oder vaskulären Erkrankungen. FOG wird hier folglich auch den *frontal gait disorders* zugeschrieben [Nutt, J. G. et al.; 1993; S.268].

Bei der Mehrzahl der von Freezing betroffenen Patienten besteht allerdings eine Erkrankung der Basalganglien mit Hypoaktivierung des medialen fronto-parietalen Kortex, also supplementär motorischen Areale (SMA), die medialen Anteile des prämotorischen Kortex und des sensomotorischen Kortex sowie der cinguläre Kortex [Hashimoto, T. et al.; 2006; S.24]. Da die Überaktivität des GPi letztlich mit einer Hemmung der thalamokortikalen Projektion zum SMA einhergeht, wird somit die für Ganginitierung wichtige Aktivität der SMA reduziert [Hashimoto, T. et al.; 2006; S.24].

Freezing-Episoden, welche in Phasen von zu geringen Dopaminspiegeln auftreten (OFF-Freezing), können als Funktionszusammenbruch des Gangnetzwerks infolge des Dopamindefizites verstanden werden. Bei elektrischer Stimulation des STN führt konsequenterweise die Behandlung und so die Stärkung der indirekten Schleife zu einem therapeutischen Effekt auf das OFF-Freezing [Stolze, H. et al.; 2008; S.485]. Bildgebend findet sich das Korrelat der Dysfunktion in rechtshemisphärischen parieto-lateralen prämotorischen Arealen [Bartels, A. L. et al.; 2008; S.461]. ON-Freezing hingegen spricht per Definition nicht auf Levodopa an, und ist auch durch die DBS wenig beeinflussbar [Giladi, N.; 2008; S.482; Stolze, H. et al.; 2008; S.485].

#### 1.4.6. FUNKTIONELLE BESCHREIBUNGEN DER GANGSTÖRUNG BEIM FOG

Im Abbild funktioneller Untersuchungen ist Freezing definiert als zunehmende Unfähigkeit zur Erzeugung normaler Schrittlängen bei normaler oder gar erhöhter Kadenz [Nieuwboer, A. et al.; 2001; S.1066]. FOG Patienten zeigen während des Gehens eine erhöhte Schritt-zu-Schritt Variabilität [Hausdorff, J. M. et al.; 2003; S.187]. Nanhoe-Mahabier fanden eine verminderte räumliche Variabilität sowie ein Defizit der Koordination zwischen ipsilateralen und diagonal gelegenen Extremitäten sowohl bei Freezern und Non-Freezern. Spezifisch für Freezer war lediglich eine herabgesetzte Schrittlängenvariabilität [Nanhoe-Mahabier, W. et al.; 2011; S.217]. Entsprechend kann FOG als Gangdysrhythmizität bezeichnet werden [Hallett, M.; 2008; S.439]. Weniger plausibel erscheint die Hypothese einer Koaktivierung antagonistischer Beinmuskeln. Solche Koaktivierungen lassen sich besser als Folge der Dysrhythmizität verstehen [Bloem, B. R. et al.; 2004; S.871; Fahn, S.; 1995; S.53].

In einer Untersuchung zur Gangsymmetrie zeigte sich, dass Patienten mit FOG asymmetrischer gehen, dergestalt, dass der Rhythmus der Beinschwingung des einen Beines vom Rhythmus des anderen Beines dissoziiert war. Gleichzeitig bestand kein Unterschied der rhythmischen Bewegungen der

oberen Extremität zwischen den Patientengruppen. Die Gangasymmetrie war auch nicht mit der Asymmetrie sonstiger klinischer Symptome korreliert. Die Autoren der Studie folgerten, dass nicht die Asymmetrie der allgemeinen motorischen Abläufen, sondern das dissoziiertes und asymmetrisches Gehen mit FOG assoziiert sein muss [Plotnik, M.et al.; 2005; S.656]. In einer Folgearbeit wurde bestätigt, dass das Auftreten von FOG mit einem Unvermögen der Gangregulation einhergeht. So hatten FOG-Patienten einen reduzierten Gangrhythmus (coefficient of variation oft the stride time/CV;  $p = 0,002$ ), eine deutlichere Gangasymmetrie (comparing the swing time of each leg/GA;  $p = 0,016$ ) und verminderte Koordination (phase coordination index/PCI,  $p = 0,036$ ). Die Charakteristika werden von den Autoren als mögliche Prädisposition für das Auftreten von FOG benannt, eventuell in Zusammenhang mit einem Trigger oder beim Übersteigen einer Schwelle [Plotnik, M.et al.; 2008; S.444].

Einige Patienten erleben FOG als tremulöse Oszillationen der Beine, was zur Bezeichnung *trembling in place* geführt hat. Diese Oszillationen sind vom typischen 5Hz-Ruhe- oder Aktionstremor des IPS abzugrenzen. Aktuell unbeantwortet bleibt die Frage nach dem Generator dieser Bewegungen. Eine Diskussionslinie benennt erhöhte Feuerungsraten der beteiligten Motoneurone, um die Blockade zu überwinden, wobei das System in eine tremulöse Schwingung versetzt wird [Bloem, B. R.et al.; 2004; S.871].

#### 1.4.7. UNTERTEILUNG DES FOG

Drei Ansätze zur Einteilung von FOG wurden vorgeschlagen, wobei jeder einen anderen Aspekt aufgreift. Die Einteilungen erfolgen nach (1) dem Ansprechen auf Levodopa, (2) der Auslösesituation oder (3) der Phänomenologie der Beinbewegungen.

FOG tritt in Phasen auf, in denen der Patient offensichtlich auf Levodopa im Sinne einer Reduktion der Parkinsonsymptome anspricht (ON-Phase), und auch in Phasen, in denen er unbehandelt ist und entsprechend Parkinsonsymptome aufweist (OFF-Phase). Korrespondierend spricht man von ON-FOG und OFF-FOG.

Entsprechend der Auslösesituation kann man FOG in fünf Subtypen unterteilen [Fahn, S.; 1995; S.53]:

- Freezing beim Starten / *start hesitation*
- Freezing beim Drehen / *turn hesitation*
- Freezing in Engstellen / *narrow space hesitation*
- Freezing in Zielnähe / *destination hesitation*
- Freezing im offenen Raum / *open space hesitation*

Zusätzlich tritt FOG vermehrt in Situationen auf, in denen der Patient mehrere Aufgaben gleichzeitig erledigt (sog. *dual-tasking*) [Giladi, N.et al.; 2006; S.173]

Entsprechend der Phänomenologie der Beinbewegungen wurden drei Subtypen vorgeschlagen [Schaafsma, J. D.et al.; 2003; S.391]:

- FOG mit kleinen, schlurfenden Schritte mit minimalem Weggewinn / *shuffling* bzw. kleine sich beschleunigende Schritte / *hastening* [Nieuwboer, A.et al.; 2001; S.1066]
- FOG als Trippeln auf der Stelle ohne Weggewinn / *trembling in place*
- FOG als vollständige Akinesie ohne jegliche Beinbewegung/ *total akinesia*

#### 1.4.8. THERAPIEN

Das Spektrum der Therapie reicht von Pharmakotherapie über funktioneller Neurochirurgie mit Elektrostimulation bis hin zu Physiotherapie und externer Schrittmachergabe, auch Cueing genannt. Ziel ist es, die Frequenz und Dauer der Freezing-Episoden zu reduzieren, um somit die Einschränkungen im Alltag und die Sturzgefahr zu minimieren [Giladi, N.; 2008; S.482]. Vorwegnehmend ist zu konstatieren, dass sich die Therapie des FOG als schwierig gestaltet, insbesondere bei jenen Formen, die vermeintlich nicht auf Levodopa ansprechen (ON-FOG) [Nieuwboer, A.et al.; 1997; S.125-32; discussion 133-4].

#### **1.4.8.1. Pharmakotherapie**

##### *Dopaminerge Therapie*

Da Freezing-Episoden sehr oft im Bezug zu OFF-Phasen auftreten, sollte das Ziel der Pharmakotherapie, OFF-Phasen zu reduzieren. In der ELLDOPA Studie wurde L-Dopa in drei Studienarmen (150, 300, 600 mg/d) prospektiv mit Placebo auch hinsichtlich des Effektes von L-Dopa auf das Auftreten von Freezing verglichen. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion bei L-Dopa, wobei sich in den drei Armen keine Dosiseffekte boten. Offen bleibt die Frage, inwieweit ein früher Einsatz von L-Dopa das Risiko, an FOG zu erkranken, reduzieren kann. Mit Dopamin-Agonisten behandelte Patienten zeigten in zwei Phase III Studien ein signifikant erhöhtes Risiko, neu an FOG zu erkranken. Da diese Beobachtung die D<sub>2</sub>-spezifischen DA Pramipexol und Ropinorol betraf, könnte der D<sub>2</sub>-Rezeptor für FOG eine Bedeutung haben. Tatsächlich sind diese Rezeptoren auch vermehrt im frontalen Kortex und limbischen System vorhanden. Da Dopaminagonisten auch die Aufmerksamkeit und die orthostatische Regulation negativ beeinflussen können, ließe sich das erhöhte Auftreten von FOG auch auf diese Mechanismen zurückzuführen [Rascol, O.et al.; 2005; S.947].

Der MAO-B-Inhibitor Selegilin war in der DATATOP-Studie mit einem verminderten Neuauftreten von FOG korreliert. Dieses Ergebnis wurde als protektiver Effekt gedeutet [Giladi, N.; 2001; S.191], allerdings nicht in Folge Inhibition der MAO-B, sondern als Effekt des amphetaminartigen Metaboliten [Devos, D.et al.; 2007; S.470]. Katecholaminwiederaufnahme-Inhibitoren wie beispielsweise Methylphenidat haben ebenfalls eine amphetaminartige Wirkung, die sich möglicherweise auf den adrenergen Locus coeruleus oder den cholinergen-glutamergen PPN auswirkt, die wie ausgeführt in die Gangregulation eingebunden sind [Zweig, R. M.et al.; 1989; S.41]. In der LARGO Studie wurde sekundär der Effekt von Rasagilin, Entacapon und Placebo auf den FOG-Questionnaire nach 10 Wochen Behandlung untersucht. Die Studie zeigte einen positiven Effekt von Rasagilin und Entacapon, allerdings in einer klinisch irrelevanten Größenordnung [Rascol, O.et al.; 2005; S.947].

##### *Anti-glutamaterge Therapie*

Das antiglutamaterge Amantadin hat eine bewegungsfördernde und antriebssteigernde Wirkung, seine Effekte auf FOG sind jedoch bislang unzureichend untersucht [Devos, D.et al.; 2007; S.470].

##### *Weitere Therapieansätze*

Andere Therapieoptionen umfassen zentral wirksame Acetylcholinesterase-Inhibitor, die zu einer Reduktion des FOG-Questionnaire Scores führten [Yener, G. G.et al.; 2005; S.607].

Koffein, das über A<sub>1</sub> und A<sub>2a</sub> Adenosinrezeptor antagonistisch wirkt, konnte sich ebenso nicht sicher positiv beweisen [Kitagawa, M.et al.; 2007; S.710].

Injektionen in die Wadenmuskulatur mit Botulinumtoxin hatten in einer Pilotstudie noch Verbesserung erzielt, die folgende Phase II Studie musste aber wegen erhöhter Sturzgefahr abgebrochen werden [Giladi, N.et al.; 1997; S.1085; Gurevich, T.et al.; 2007; S.880].

Versucht wurde auch die Behandlung mit Antidepressiva und angstlösenden Medikamente aufgrund der Assoziation von FOG mit Depression [Giladi, N.et al.; 2001; S.53] und Angst- bzw. Panikzuständen

[Vázquez, A. et al.; 1993; S.14], bisher blieb jedoch ein signifikantes Ergebnisse aus [Giladi, N.; 2008; S.482].

#### 1.4.8.2. DBS

Die DBS des Nucleus subthalamicus (STN) kann Freezing, das in Phasen hypodopaminerg Stimulation auftritt, verbessern. Dies wird durch eine Schrittlängen-Vergrößerung und Gehgeschwindigkeitserhöhung bedingt [Bejjani, B. P. et al.; 2000; S.615]. Die Effektivität der Wirkung bleibt allerdings hinter der Levodopa-Therapie zurück. 10 % der DBS Patienten entwickeln im Anschluss an die OP FOG [Ferraye, M. U. et al.; 2008; S.1431], das wenn es im Medikamenten-ON auftritt, nicht auf die DBS anspricht [Stolze, H. et al.; 2008; S.485]. Moreau et al. schlugen vor, dass man DBS-Patienten mit Gangstörungen, nicht mit 130 Hz sondern reduzierter Frequenz von 60 Hz und erhöhter Spannung stimulieren soll [Moreau, C. et al.; 2008; S.80].

Neuere Arbeiten versuchen mit einer bilateralen PPN-DBS FOG zu behandeln. Acar et al. konnten zeigen, dass die Ganginitiierung sowie dessen Aufrechterhaltung so erleichtert wird [Acar, F. et al.; 2011a; S.214]. Eine Stimulation des PPN führte zudem zu einer erhöhten motorischen Aktivität und wäre somit möglicherweise eine Therapieoption für nicht-dopaminerg beeinflussbarer Symptome [Thevathasan, W. et al.; 2011; S.1248; Acar, F. et al.; 2011b; S.214; Pereira, E. A. C. et al.; 2011; S.1453].

#### 1.4.8.3. Cueing

Seit den 1960iger Jahren werden externe Hinweisreize (*engl. Cue*) in der physiotherapeutischen Behandlung zur Überbrückung motorischer Blockaden eingesetzt, um die Bewegungsinitiierung auszulösen oder die Bewegungsführung zu unterstützen [Keus, S. H. J. et al.; 2007; S.451; Nieuwboer, A. et al.; 1997; S.125-32; discussion 133-4]. Allen *Cueing* Methoden liegt der Gedanke zugrunde, defizitäre Signalwege über Alternativkreisläufe zu umgehen und so zu kompensieren. So können akustische und visuelle Reize über eine Aktivierung zerebellärer und optischer Funktionssysteme das Output der defekten Basalgangliensysteme und motorische Leistungen verbessern [Azulay, J. P. et al.; 1999; S.111; Rossignol, S. et al.; 1976; S.83].

Zu differenzieren ist die Modalität des *Cue*, die visuell, akustisch, taktil oder mental sein kann, und der Modus des *Cue*, der rhythmisch oder intermittierend sein kann. Rhythmische *Cues* können automatisierte Bewegungen und repetitive Abläufe unterstützen, wohingegen intermittierendes *Cueing* oder *one-off Cueing*<sup>11</sup> der Bewegungsinitiierung dient [Schroeteler, F. et al.; 2009; S.693].

Vor allem visuelle und akustische *Cues* wurden bislang untersucht [Keus, S. H. J. et al.; 2007; S.451; Cunnington, R. et al.; 1995; S.935]. Rhythmisches akustisches *Cueing* kann durch Metronome oder als Musik dem Patienten präsentiert werden, wodurch sich Häufigkeit und die Entstehung motorischer Blockaden reduzieren lässt. Visuelle Signale, z.B. Laserpointer oder Anti-Freezing Stock, dienen der Initiierung der Bewegung, z.B. nach längerem Stehen [Schroeteler, F. et al.; 2009; S.693].

## 1.5. ERFASSUNG DES FREEZING OF GAIT

Die standardisierte Erfassung von FOG stellt sich aufgrund des plötzlichen und unvorhersehbaren Auftretens sowie dem komplexen Ansprechen auf Medikamente als schwierig dar [Giladi, N. et al.; 1992; S.384]. FOG ist an sensorischen Input und mentaler Verfassung gebunden und wird dadurch beeinflusst. Die phänotypische Zuordnung des FOG ist auch für geschultes Personal anspruchsvoll. Die

<sup>11</sup> One-off Cueing: mittels Laserpointer oder Anti-Freezing Gehstock; einmaliges Cueing zur Bewegungsinitiierung

Herausforderung in Unterscheidung zwischen *Freezern* und *Non-Freezern* besteht darin, FOG im klinischen Setting standardisiert auszulösen.

### 1.5.1. ANAMNESTISCHE DIAGNOSTIK

Bei der anamnestischen Erfassung der FOG-Symptomatik bei Parkinsonpatienten haben sich bildhafte Fragen, z.B. nach dem sog. Festkleben der Füße am Boden oder dem Trippeln auf der Stelle bewährt. Hilfreich sind auch das Vormachen oder das Vorzeigen charakteristischer Freezing-Episoden. Weiter ist die Abfrage von Stürzen wichtig. Diese erfolgen meist unvorhergesehen nach vorn oder bei Drehung zur Seite. Obwohl Stürze weder mit der Freezing-Dauer noch mit seiner Häufigkeit korrelieren, wird ihr Fehlen oder Vorhandensein für die Evaluation benötigt. Wichtig ist auch die Frage nach der Situation in der FOG auftritt, typischerweise bei Verschiebung der Aufmerksamkeit, Veränderung der Umgebung oder bei dual-tasking Aufgaben. Grundsätzlich ist das Herbeiziehen einer betreuenden Person anzuraten und häufig sehr hilfreich.

#### 1.5.1.1. Allgemeine Fragebögen

Mit allgemeinen Fragebögen sind hier die Fragebögen gemeint, die nicht speziell Freezing-Symptomatik erfassen, sondern der Abfrage sämtlicher motorischen Defizite dienen.

##### UPDRS Frage 14

Die 1987 definierte Unified Parkinson's Disease Rating Scale unterteilt sich in 5 Sektionen. Teil 1) fragt Gedächtnis, Verhalten und Stimmung ab. Teil 2) lässt den Patienten die Aktivitäten seines täglichen Lebens bewerten. Teil 3) ist die Untersuchung der motorischen Symptome durch einen Rater. Teil 4) erfragt die Komplikationen der Therapie und Teil 5) das Hoehn und Yahr Staging [Hoehn, M. M. et al.; 1967; S.427].

Zur Evaluation motorischer Blockaden beinhaltet die UPDRS nur eine Frage an den Patienten (*Item 14*). Da Stürze nicht mit der Häufigkeit und der Dauer von FOG korrelieren, ist die Itemskala der Frage 14 kritisch zu bewerten.

#### Item 14. Freezing when walking

- 0 = None.
- 1 = Rare freezing when walking; may have start hesitation.
- 2 = Occasional freezing when walking.
- 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
- 4 = Frequent falls from freezing.

##### MDS-UPDRS Frage III.11

Die 2008 von der Movement Disorder Society veröffentlichte UPDRS, kurz MDS-UPDRS, enthält neben einer Frage zur anamnestischen Evaluation des FOG (Teil 2, Item 13) nun auch ein Item im Untersuchungsteil (Teil 3, Item 11). Die Item-Skala bewertet neben der Häufigkeit auch den Auslösemechanismus und das Beinbewegungsverhalten während einer Freezing-Episode [Goetz, C. G. et al.; 2007; S.41]. Schwere und Häufigkeit von FOG wird folglich auf eine Dimension reduziert.

### III.11 FREEZING OF GAIT

0: Normal: No freezing.

1: Slight: Freezes on starting, turning or walking through doorway with a single halt during any of these events, but then continues smoothly without freezing during straight walking.

2: Mild: Freezes on starting, turning or walking through doorway with more than one halt during any of these activities, but continues smoothly without freezing during straight walking.

3: Moderate: Freezes once during straight walking.

4: Severe: Freezes multiple times during straight walking.

#### 1.5.1.2. Spezielle Fragebögen

Aufgrund der unzureichenden Abfrage des FOG in den allgemeinen Parkinson-Fragebögen war die Notwendigkeit zur Entwicklung rein auf FOG ausgerichteter Fragebögen gegeben.

##### *FOG-Questionnaire*

Eine Auslese spezifischer Fragen bezüglich FOG wurde durch Giladi et al. zum FOG-Questionnaire (*FOG-Q*) zusammengefasst. Er besteht aus zwei Teilen, wobei ersterer die Schwere der Freezing-Symptomatik und zweiterer den Einfluss von FOG auf das Alltagsleben [Giladi et al.; 2000; S.165] erfragt. Problematisch zu beurteilen ist die willkürliche Zuteilung physikalischer Werte zu einem Skalenwert, so wird beispielsweise die Freezingdauer in 1s, 2-5s, 5-30s und über 30s gruppiert, ohne dass hierfür eine physiologische Erklärung zugrunde liegt. Im klinischen Alltag sind Patienten mit dieser „Präzision“ überfordert.

##### *New FOG-Questionnaire*

Basierend auf dem alten FOQ-Q von Giladi et al. wurde der New FOG-Q von Nieuwboer et al. modifiziert. Er wurde im Vergleich zum alten FOG-Q um einen Bereich erweitert und besteht somit aus 3 Teilen. Die Erweiterung dient dem Ausschluss sog. *Nicht-Freezer*, wobei der Patient diese Einschätzung selbst vornimmt und hierzu nur eine einzige Frage gestellt wird.

Zur Neueinführung zeigten Re-Evaluationen des New FOG-Q nach einer Videostudie von FOG, dass Patienten durch dieses Video ihre Erkrankungsschwere besser einschätzen konnten, aber man konnte hierdurch weder Sensitivität noch Spezifität des Fragebogens steigern [Nieuwboer, A.et al.; 2009; S.459].

Die Validität wurde dem New FOG-Q durch seine Korrelation mit der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr ( $r= 0,3$ ;  $p= 0,03$ ) und der Sturzfrequenz des letzten halben Jahres ( $r= 0,35$ ;  $p= 0,003$ ) bescheinigt [Nieuwboer, A.et al.; 2009; S.459]. Die Reliabilität wurde mittels Doppel-Evaluation eines Caregiver gezeigt ( $r=0,78$ ). Als FOG spezifisches Instrument korreliert der New FOG-Q schlecht mit Parkinson spezifischen Fragebögen, wie etwa dem UPDRS [Nieuwboer, A.et al.; 2009; S.459]. Nachteilig sind die schlechte Klinikpraktikabilität und das fehlende Differenzieren zwischen On- und OFF-Freezing. Weiter kritisch ist die Patientenselbsteinschätzung zu sehen.

#### 1.5.1.3. Andere Fragebögen

Nachfolgend werden Fragebögen beschrieben, die für die Überprüfung der Testgüte des später beschriebenen FOG-Scores von Bedeutung sein werden.

##### *Parkinson's Disease Questionnaire, kurz PDQ-39*

Der PDQ-39 besteht aus 39 Items, die Aspekte des täglichen Lebens abfragen. Dabei beantwortet der Patient die Fragen, welche sich auf den letzten Monat beziehen, auf einer vorgegebenen ordinalskalierten Skala. Nach Beantwortung der Items werden diese zu 8 Subskalen zusammenaddiert. Zur Auswertung werden einerseits bestimmte Werte für jede Subskala und andererseits ein gesamter

Summenscore gebildet. Die Subskalen-Werte reagieren meist sensibler als der Summenscore auf Veränderungen.

#### *Berg Balance Score*

Der Berg Balance Score wurde entwickelt, um ältere Patienten hinsichtlich ihrer Balance während bestimmter funktioneller Aufgaben zu untersuchen. Es wurden 14 Aufgaben zur Beurteilung des Gleichgewichtes zusammengestellt. Jedes dieser 14 Items kann mit einem Score von 0-4 Punkten bewertet werden. Die einzelnen Scores werden abschließend zum Summenscore aufaddiert.

#### *Falls Efficacy Scale*

Die Falls Efficacy Scale ist ein Fragebogen, der die Zuversichtlichkeit eines Patienten, bei 10 alltagsrelevanten Aufgaben nicht zu stürzen, abfragt. Dabei wird eine zehnstufige Skala verwendet. Abschließend wird ein Summenscore gebildet. Ein Wert von über 70 deutet daraufhin, dass der Patient deutliche Angst hat zu stürzen.

### **1.5.2. UNTERSUCHUNG**

Erst mit der Untersuchung des Patienten durch einen Experten ist es möglich FOG objektiv zu beurteilen, idealerweise im ON und OFF sowie in einer standardisierten Untersuchungssituation.

#### **1.5.2.1. Gangfunktionstest: Timed Up and Go**

Ein einfacher Test, um FOG zu detektieren, ist der Timed Up and Go. Der Patient soll sich hierzu von einem Stuhl mit Lehnen erheben, 3 Meter gehen, sich 180° drehen und sich wieder auf den Stuhl setzen. Da FOG die benötigte Zeit zur Ausführung der Aufgaben erhöht, kann man die Zeitverlängerung in Korrelation mit der Schwere des FOG stellen. Der Timed Up and Go ist allerdings nicht spezifisch für FOG, da verschiedenste Gangstörungen die benötigte Zeit verlängern. Weiter benötigt man einen Ausgangswert zum Vergleich. Zeiten unter 20 Sekunden sprechen für eine Unabhängigkeit des Probanden in seiner alltäglichen Mobilität. Probanden mit Zeiten über 30 Sekunden haben Mobilitätseinschränkungen [Snijders, A. H.et al.; 2008; S.468].

#### **1.5.2.2. Parkinson Activity Scale**

Der Parkinson Activity Scale von 2000 ist ein Instrument zur Erfassung der funktionalen Mobilität bei IPS-Patienten durch einen Experten. Der Test umfasst 10 Items zu 4 Alltagssituationen, die abhängig von der Mobilität des Patienten und innerhalb von max. 20 min durchzuführen sind: Sie beinhaltet Aufstehen aus einem Stuhl, einer Analyse des Ganges und die Mobilität im Bett mit und ohne Decke. Interrater-Reliabilität und Validität lieferten für diesen Test nur durchschnittliche Ergebnisse [Keus, S. H. J.et al.; 2009; S.263].

Vorteile des PAS sind die schnelle Durchführbarkeit, die Möglichkeit der Bewertung durch ärztliches und nicht-ärztliches Personal und unterschiedlicher Medikamentenphasen. Schwachpunkte in Bezug zu FOG sind der Testaufbau (nur Starts und Drehungen werden erfasst) und die Testsituation an sich, da FOG in Phasen gesteigerter Konzentration seltener auftritt.

#### **1.5.2.3. Standardisierte Parcours**

Die aktuell favorisierte Methode FOG standardisiert zu untersuchen, ist das Nutzen eines Gangparcours [Snijders, A. H.et al.; 2008; S.468; Schaafsma, J. D.et al.; 2003; S.391]. Dieser sollte die relevanten Auslösemechanismen für FOG enthalten. Da die meisten FOG Patienten Episoden bei Drehungen erleben, sollte der Parcours Drehungen in beide Richtungen beinhalten. Die Drehungen sollten auf der Stelle erfolgen, da mit Radiusverlängerung die Aufgabe einfacher und FOG schwerer auslösbar wird [Schaafsma, J. D.et al.; 2003; S.391]. Der Parcours sollte schnell aber sicher durchlaufen werden, da auch der zeitliche Stress das Auftreten von FOG begünstigt [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012;

Snijders, A. H. et al.; 2008; S.468]. Durch Filmaufnahmen der Fußbewegungen während der Passage des Parcours wird eine Evaluation der Dauer oder des Typs möglich. Von Vorteil sind zwei Personen für die Erfassung, um die Sicherheit des Patienten gewährleisten zu können.

### *1.5.3. APPARATIVE DIAGNOSTIK*

In den letzten Jahren wurde versucht objektive Marker für FOG zu entwickeln.

#### **1.5.3.1. Bildgebende Verfahren**

Strukturelle Bildgebungsverfahren sind für die Erkennung pathologisch veränderter Hirnstrukturen relevant [Kuo, S.-H. et al.; 2008a; S.616]. Funktionelle Darstellungen erlauben Einblicke in die Pathophysiologie des Gehens [Jahn, K. et al.; 2010; S.105]. Für die klinische Erfassung von FOG spielen sie jedoch aktuell keine Rolle.

#### **1.5.3.2. Ganganalysesysteme**

Es existieren eine Reihe von Systemen, um FOG ganganalytisch zu erfassen, u. a. Systeme mit Akzelerometern [Bächlin, M. et al.; 2010; S.436; Moore, S. T. et al.; 2008a; S.340] oder mechanischen Sensoren in Einlegesohlen [Delval, A. et al.; 2010a; S.1684]. Mit solchen Methode lassen sich die Dauern der Freezing-Episoden algorithmisch messen [Moore, S. T. et al.; 2008b; S.340]. Als schwierig erweist sich das Differenzieren zwischen Stehenbleiben und akinetischem FOG.

2010 evaluierten Delval et al., welche quantitativen Parameter des Ganges subtile FOG-Episoden kennzeichnen. Patienten liefen dabei auf einem Laufband und wichen Hindernissen aus, die unerwartet auftraten. Sie wiesen mittels Frequenzanalyse der FOG-Episoden ein qualitatives Muster mit einem Anstieg des dominanten Frequenzbandes (0-3 Hz) kurz vor den Freezing-Episoden, gefolgt von einem Energieverlust im 0-3 Hz Band und einem Energieanstieg im 3-8 Hz Band nach. Verwendet man nun dieses Muster als Grundlage zur Freezing-Detektion und vergleicht es mit den Ergebnissen von professionellen Ratern, so ergibt sich eine Sensitivität von 75-83 % und eine Spezifität von über 95% für kurze FOG-Episoden. [Delval, A. et al.; 2010b; S.1684].

### *1.5.4. VOR- UND NACHTEILE DER VORHANDENEN MESSINSTRUMENTE*

Drei methodenübergreifende Kritikpunkte können bei den genannten Verfahren festgestellt werden. Erstens die Abhängigkeit der Ergebnisse hängt von der Mitarbeit und Präzision der Angaben des Patienten und dessen Betreuers ab. Zweitens bestehe eine schlechte Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch den Mangel an Standardisierung und drittens besteht eine Eindimensionalität der verschiedenen Verfahren.



## 1.6. FOG-SCORE

Die Evaluation von FOG ist äußerst wichtig, da es nicht nur die Mobilität des Patienten einschränkt, sondern auch Stürze provoziert und so allgemein die Lebensqualität reduziert [Lewis, S. J. G. et al.; 2009; S.333; Ziegler, K. et al.; 2010; S.1012]. Ansätze wie Frage 2.14 des UPDRS oder der FOG-Q reichen zur Diagnosestellung und Einschätzung des Schweregrads nicht aus. Beispielsweise evaluiert der UPDRS nicht die Häufigkeit und Dauer des FOG, ebenso macht er keine Aussage zum Auslösemechanismus. Der FOG-Q, als Test zur Selbsteinschätzung des Patienten, evaluiert zwar Dauer und Häufigkeit, jedoch sind kurzfristige therapeutische Effekte schlecht abbildbar. Beide bilden zudem nicht die eventuelle Verstärkung des FOG bei Dual Task-Situationen ab. Andere Testmethoden, die FOG vielleicht besser diagnostizieren, wie druckempfindliche Einlagen oder Schwingungssensoren sind im klinischen Alltag nicht praktikabel und zu teuer. Der FOG-Score hat den Anspruch, ein spezifisches Messinstrument zur Erfassung von Festination und FOG im klinischen Alltag zu sein. Er ist von qualifizierten Untersuchern wie Ärzte oder Physiotherapeuten am Patienten schnell und ohne übermäßigen Aufwand durchführbar und hebt sich von bisherigen Fragebögen dadurch ab, dass er die Freezing-Symptomatik objektiv erfasst.

### 1.6.1. ANFORDERUNG AN EINEN TEST FÜR FOG

Da FOG als multi-dimensionale Störung in Häufigkeit, Dauer und Auftreten variiert, war es bis jetzt noch nicht erreicht worden, einen standardisierten Testaufbau und -ablauf zu etablieren. Aufgrund der bisher unzureichenden Testverfahren war es das Ziel, einen Test zu entwickeln, der schnell durchführbar ist, kostengünstig ist, zeitliche Veränderungen anzeigt und exakte Ergebnisse liefert. Kurz, der neue Test soll praktikabel, reliabel, valide und responsiv sein.

### 1.6.2. ENTWICKLUNG

Der FOG-Score wurde an der Schön Klinik München-Schwabing entwickelt und dort erstmals an Patienten getestet. Es war bereits bekannt, dass die Bewertung des FOG-Phänomens am idealsten in einem standardisierten Gangparcours durchzuführen ist [Snijders, A. H. et al.; 2008; S.468]. Der hier verwandte Parcours greift folglich Drehungen, enge Passagen und Starten auf. Bekannt war auch, dass FOG durch zusätzliche kognitive Aufgaben auszulösen ist [Nieuwboer, A. et al.; 2001; S.1066]. So lag die Entscheidung nahe, zu den verwendeten motorischen Aufgaben mindestens eine kognitive Aufgabe in die Evaluation mit einzubeziehen. Zur Einteilung der Schwere des FOG wurde dem FOG-Score die Phänomenologie des Beinbewegungsverhaltens [Schaafsma, J. D. et al.; 2003; S.391] zugrunde gelegt und in eine vierstufige Skala integriert.

### 1.6.3. AUFBAU DES KURSES

Für die endgültige Form des Gangparcours wurden schließlich die vier wichtigsten alltäglichen Situationen ausgewählt, die FOG provozieren können. Diese sind:

- Startsituation
- 360° Drehung (1x im Uhrzeigersinn, 1x gegen den Uhrzeigersinn)
- Passage einer Engstelle/Tür

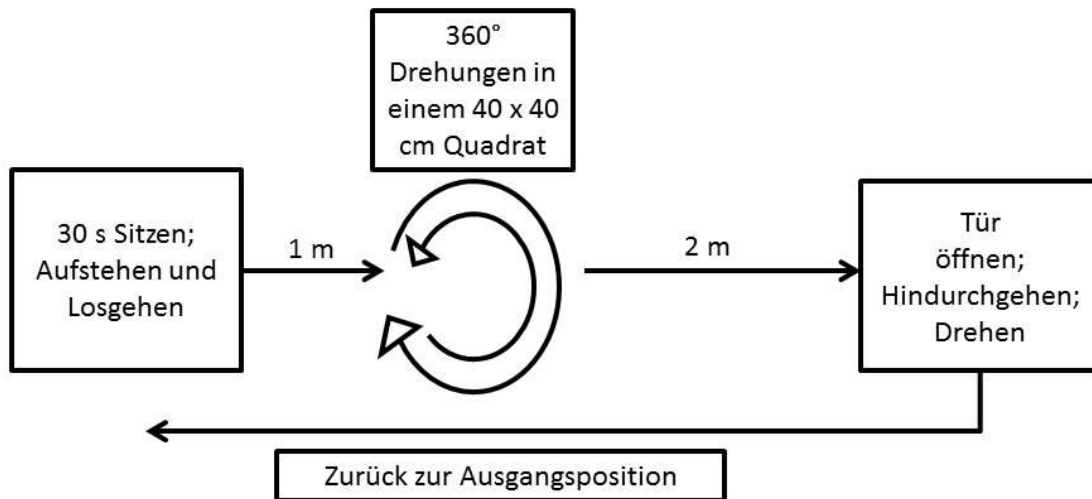


Abbildung 10: Aufbau des FOG-Score nach [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012]

Diese ausgewählten motorischen Aufgaben müssen vom Patienten in einer vorgegebenen Reihenfolge durchlaufen werden und währenddessen vom Beobachter auf einer vierstufigen Skala bewertet werden. Die Skala folgt einem beobachtbaren phänomenologischen Konzept und ermöglicht ein einfaches Unterscheiden.

- 0 = keine Festination; kein Freezing
- 1 = Festination; *shuffling*
- 2 = FOG; *trembling in place*; *total akinesia*; *akinesia freezing*
- 3 = Abbruch; Hilfestellung durch Untersucher; Cueing

Festination bzw. Shuffling sind kleine, unruhige und schnelle Schritte, die dem Patient Probleme beim Vorwärtsgen bereiten, jedoch stets einen Weggewinn bedeuten. Trembling in place meint ein beschleunigtes Bewegen der Beine ohne effektiven Weggewinn. Als ein Stopp in der Lokomotion wird der Begriff total akinesia oder akinesia freezing verstanden. Zusätzlich zu dem Passieren des Gangparcours wurde der Test um drei Tasking-Ebenen erweitert. Der Patient durchläuft den Parcours dreifach, wobei er während jedes Durchganges eine gewisse Aufgabe zu erfüllen hat:

- Durchlauf 1) Nur zügiges Gehen
- Durchlauf 2) Zusätzliche motorische Aufgabe; entspricht tragen eines Tablett mit einem Plastikbecher voll mit Wasser
- Durchlauf 3) Motorische Aufgabe mit zusätzlicher geistiger Aufgabe; entspricht 2) plus das Lösen einer mathematischen Aufgabe

### 1.6.4. DURCHFÜHRUNG

Die Durchführung sollte für den Patienten verständlich sein. Der Patient soll den Parcours dreimal ohne Pausen durchlaufen. Eine Passage besteht aus: 30 Sekunden sitzen, aufstehen, 1m gehen in ein etwa 40 mal 40 cm großes Quadrat, zwei Umdrehungen um die eigene Achse, Verlassen des Quadrat und gehen zu einer 2m entfernten Tür, hindurchgehen, drehen, erneut hindurchgehen und sich wieder auf den Stuhl setzen. Der erste Durchlauf erfolgt ohne zusätzliche Aufgabe (*walking*), der zweite mit dem Tragen eines Tellers auf dem ein halbgefülltes Glas mit Wasser steht (*carrying*). Während des dritten Durchgangs soll der Patient zusätzlich fortlaufend, beginnend bei 100, immer 7 subtrahieren (*carrying and calculating*).

Der Beurteiler vergibt währenddessen insgesamt 12 Wertungen, aus denen ein Gesamtscore zwischen 0 und 36 Punkten erzielt werden kann, der eine Aussage über die Schwere des FOG erlaubt.

## 1.7. RELEVANTE STATISTISCHE GRUNDLAGEN DER TESTBEURTEILUNG

### 1.7.1. ITEMANALYSE

Die Analyse der Items eines Testes dient der empirischen Überprüfung des Testentwurfes, ist also Voraussetzung für weitere Überprüfung der Gütekriterien des Testes. Man untersucht die Eignung einzelner Items im Hinblick auf das zu evaluierende Ziel. Zur Itemanalyse zählen die Überprüfung der Rohwertdaten auf Normalverteilung, die Berechnung der statistischen Kennwerte Itemschwierigkeit, Trennschärfe und Homogenität sowie die Testung der Dimensionalität.

### 1.7.2. GÜTEKRITERIEN

Um einen Test nach seiner Güte zu beurteilen, muss er Hauptgütekriterien und Nebengütekriterien erfüllen [Lienert, G. A.; 1998 XX, 432 S.].

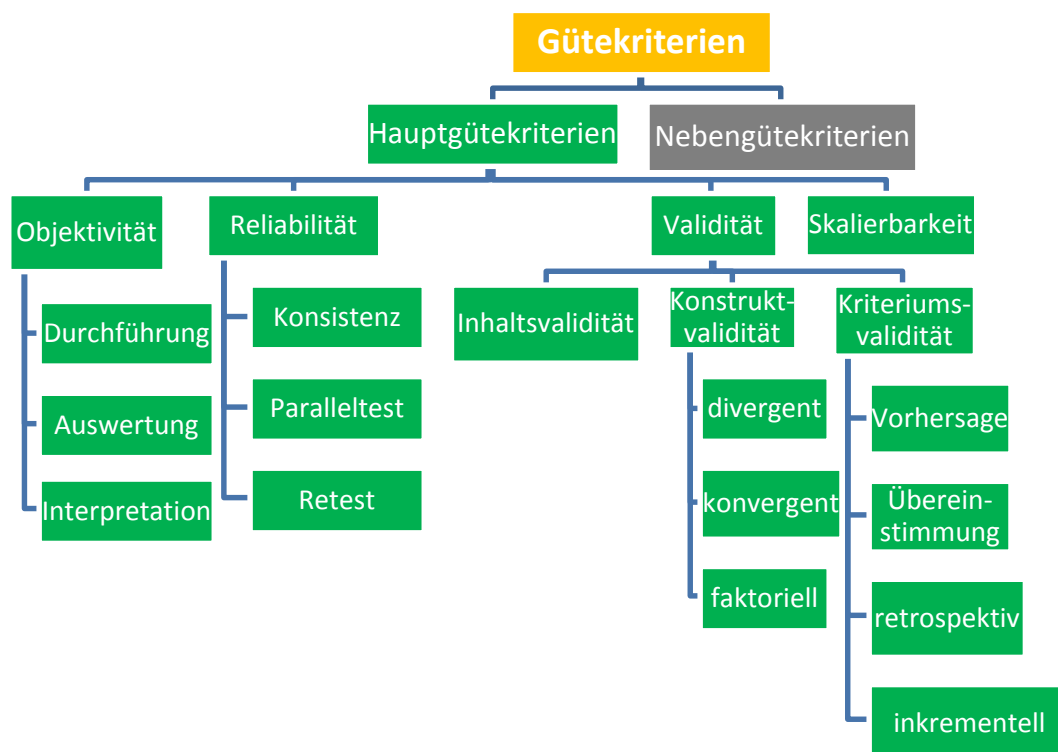


Abbildung 11: Übersicht der Hauptgütekriterien nach [Bühner, M.; 2011 640]

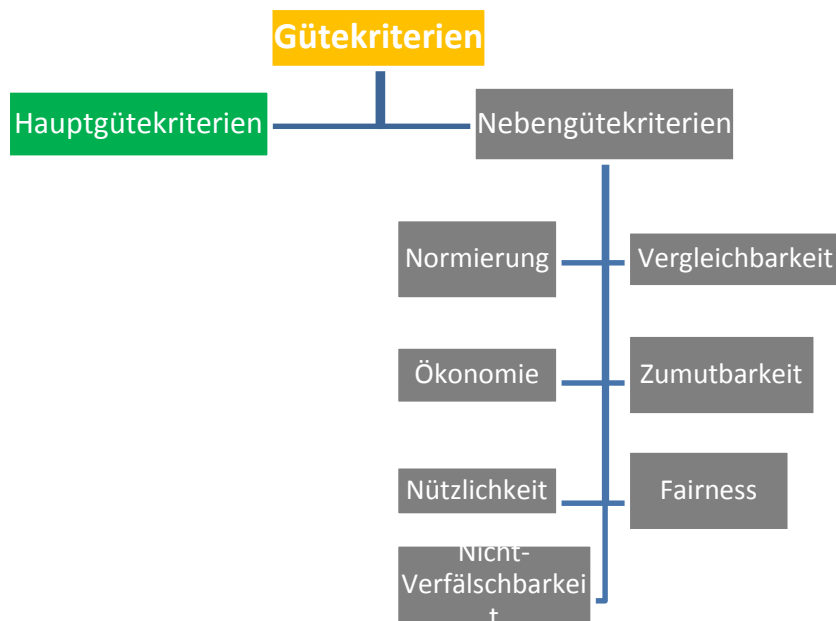


Abbildung 12: Übersicht der Nebengütekriterien nach [Bühner, M.; 2011 640]

#### 1.7.2.1. Objektivität

Objektivität ist der Grad, mit dem Ergebnisse eines Testes unabhängig vom Untersucher sind. Die Durchführung und Auswertung des Tests sowie die Interpretation der Testleistung einer Person variieren bei Vorliegen von Objektivität auch dann nicht, wenn unterschiedliche Testleiter den Test durchführen, auswerten oder interpretieren [Bühner, M.; 2011 640].

Um dies zu gewährleisten, sollte der Test standardisiert mit genauer Patienteninstruktion, klaren Auswertevorschriften und geschulten Untersuchern ablaufen [Bühner, M.; 2011 640]. Man unterscheidet Durchführungsobjektivität, Auswertungsobjektivität und Interpretationsobjektivität.

#### 1.7.2.2. Reliabilität

Reliabilität ist der Grad der Messgenauigkeit eines Testes, unabhängig davon, was der Test vorgibt zu messen. Reliabilität gibt an, wie genau ein Test eine Eigenschaft oder Fähigkeit misst [Bühner, M.; 2011 640].

Die Basis der Überprüfung der Reliabilität sind Korrelationsberechnungen. Für die sog. inneren Konsistenz oder auch aufgewertete Testhalbierungskorrelation werden die Testwerte in zwei gleiche Hälften geteilt und anschließend miteinander korreliert. Zeigt der Test eine Korrelation und somit innere Konsistenz kann man davon ausgehen, dass jedes einzelne Item eigenständiger Testteil ist. Weiter stehen Re-Test-Korrelation oder Paralleltestkorrelation zur Auswahl. Re-Test-Korrelation wird durch Korrelationsanalyse an zwei verschiedenen Testzeitpunkten ermittelt. Sie steht somit für Merkmalsstabilität eines Testes. Paralleltestkorrelation wird durch Analyse der Korrelation zwischen zwei Tests, die unterschiedliche Items zur gleichen Merkmalsanalyse verwenden, geschätzt [Bühner, M.; 2011 640].

#### 1.7.2.3. Validität

Validität ist das Ausmaß, in dem ein Test das misst, was er zu messen beansprucht. Validität gibt folglich an, wie genau ein Test das misst, was er messen soll. Man unterscheidet Inhaltsvalidität, Kriteriumsvalidität und Konstruktvalidität [Grimm, L. G.; 2000 xiii, 437].

Ein Test bzw. jedes einzelne Item eines Tests wird als inhaltsvalide bezeichnet, wenn die Items das Merkmal wirklich und hinreichend präzise erfassen. Mit präzise ist nicht die Messgenauigkeit gemeint,

sondern vielmehr die Präzision, mit der das Item das gesuchte Konstrukt abbildet. Folglich muss das Ziel jedes Item die genaue Abbildung des eigentlichen Konstruktes zum Ziel haben und eben keine Überschneidungsbereiche mit anderen Konstrukten zeigen. Nach Michel und Conrad [Groffmann, K.-J.; 1982-1983 4 vol.] gibt man die Inhaltsvalidität nicht als statistischen Zahlenwert an, sondern bestimmt jene mithilfe logischer und fachlicher Überlegungen und folgert abschließend, inwieweit der Test mit oder ohne Einschränkungen inhaltsvalide ist, oder ob er verworfen werden sollte. In diesem Zusammenhang findet man häufig den Begriff der logischen Validität.

Kriteriumsvalidität handelt vom Zusammenhang der Testleistung mit einem oder mehreren Kriterien, mit denen der Test aufgrund seines Anspruchs korrelieren sollte. Man kann dieses Vorgehen auch als Korrelationsschluss bezeichnen. Die Kriterien, mit denen die Testkennwerte zu korrelieren sind, können einerseits in der Zukunft erhoben werden, dann spricht man von Vorhersagevalidität, andererseits können sie zeitgleich erhoben sein, dann meint man Übereinstimmungsvalidität, oder die Kriterien sind vorher schon ermittelt worden, dann bestimmt man die retrospektive Validität. Von inkrementeller Validität spricht man schließlich, wenn der Test zur Verbesserung der Vorhersage eines Kriteriums über einen anderen Test hinaus beiträgt.

Durch Verwendung und Berechnung der Konstruktvalidität versucht man abzuleiten, wie angemessen ein Test die Eigenschaft bzw. Fähigkeit erfasst, die er messen will. Für viele Autoren fasst die Konstruktvalidität alle Validitätsarten zusammen. Zur Bestimmung der Konstruktvalidität existieren konkrete Strategien zur Quantifizierung. Häufig wählt man den Ansatz, dass man versucht die Korrelationen des vorliegenden Tests mit konstruktverwandten, also konvergenten, und konstruktfernen, also diskriminanten, Tests zu formulieren. Probleme dieses Ansatzes liegen allerdings bereits in der meist mangelnden Inhaltsvalidität der bereits vorhandenen Tests. Weiter kann man versuchen, mittels Faktorenanalyse die Zusammenhänge verschiedener Tests zum eigentlichen Test zu bestimmen und so auf konstruktnahe und konstruktferne Inhaltsbereiche des zu beurteilenden Tests zu schließen [Bühner, M.; 2011 640].

#### **1.7.2.4. Skalierbarkeit**

Skalierung im Kontext der Gütekriterien bedeutet, dass die Bildung eines Testwertes durch eine gültige und klar getrennte Verrechnungsvorschrift vorgenommen wird. Die Verrechnung der Items zu Punkten hängt von den Itemtrennschärfen ab. Eine Trennschärfe ist damit ein Kennwert dafür, wie viel das Item zum Gesamtskalenwert beiträgt [Bühner, M.; 2011 640].

#### **1.7.2.5. Nebengütekriterien**

Wichtige Nebengütekriterien, die der FOG-Score erfüllen sollte, scheinen die richtige Normierung, die Vergleichbarkeit, die Ökonomie, die Nützlichkeit, die Fairness, die Nicht-Verfälschbarkeit und die Zumutbarkeit des Tests zu sein.

Die Erfüllung der Normierung und der Vergleichbarkeit erscheinen insofern als sinnvoll, da diese Gütekriterien zur Einteilung der Schwere bzw. der Ausprägung benötigt werden und so erst eine Vergleichbarkeit mit anderen Tests, die versuchen das Gleiche zu messen, ermöglicht wird. Ökonomie und Nützlichkeit, sowie die Zumutbarkeit für den Patienten, spielen eine entscheidende Rolle, ob sich der FOG-Score im klinischen Alltag etablieren kann. Fairness des Tests soll zeigen, dass keine untersuchte Gruppe durch bestimmte Items benachteiligt wird. Weiter sollte der Test nicht willentlich durch den Patienten verfälschbar sein [Bühner, M.; 2011 640].

### 1.7.3. KONZEPT DER EFFEKTSTÄRKE

Das statistische Maß der Effektstärke ist ein Indikator für den Einfluss einer Variablen auf eine erklärte Variable bzw. sie bezeichnet das Ausmaß der Wirkung eines experimentellen Faktors auf eine untersuchte Variable. Effektstärken geben somit grundsätzlich an, wie stark ein beobachteter Effekt ist. Sie sagt jedoch noch nichts über dessen statistische Signifikanz aus [Bühner, M.; 2011 640]. Folglich kann man die Effektstärke benutzen, um die praktische Bedeutsamkeit einer Intervention auf einen Test zu beurteilen.

Definitionsgemäß gelten für die Effektstärke, dass sie eine dimensionslose Zahl und unabhängig von der Maßeinheit der Ursprungsdaten sein sollte. Weitere Kriterien sind ihre Unabhängigkeit von der Stichprobe, und dass ihr Wert bei Nullhypothesen-Annahme nahe bei null liegen sollte. [Cohen, J.; 1988 XXI, 567 S].

Nimmt man Mittelwertsdifferenzen an, dann sind Effektstärken standardisierte Mittelwertsunterschiede zwischen zwei un- oder abhängigen Stichproben. Die Standardisierung der Mittelwertsdifferenzen erfolgt mit der Standardabweichung, was letztlich bedeutet, dass die Effektstärke angibt, wie viele Standardabweichungen zwei Mittelwerte auseinander liegen.

Laut Husted et al. [Husted, J. A. et al.; 2000; S.459] unterscheidet man zusätzlich innere von äußerer Effektstärke (syn. *responsiveness*). Innere Responsiveness ist die Möglichkeit des Messinstrumentes, sich über einen bestimmten Zeitraum zu verändern. Dieser Aspekt wird häufig in klinischen Studien verwendet, wenn man zeigen will, dass das Messinstrument auf eine schon als effizient bekannte Methode empfindlich reagiert. Äußere Responsiveness spiegelt das Maß wider, welches aufzeigt, wie sich Veränderungen des Messinstrumentes im Bezug zu Veränderungen in entsprechenden Referenzinstrumenten verhalten. Bei diesem Aspekt steht nicht der Test an sich im Fokus, sondern seine Beziehungen zu anderen Testverfahren. Folglich ist die äußere Responsiveness abhängig von der Wahl des Referenzinstruments und nicht wie die innere Responsiveness von der zu untersuchenden Behandlungsmethode.

## 1.8. HYPOTHESEN UND ZIELE DIESER DISSERTATION

### 1.8.1. VERWENDETES MATERIAL

Die vorliegende Arbeit untersucht die Daten dreier Kollektive, die mit dem FOG-Score untersucht wurden.

Das Erstbeschreibungskollektiv A hatte das Ziel den FOG-Score als neues Instrument in der Bewertung von FOG zu etablieren. Der FOG-Score wurde hinsichtlich seiner verwendeten Items und seiner Gütekriterien untersucht. Die Kollektivgröße war jedoch gering und es wurde keine systematisch vollständige Überprüfung durchgeführt.

Das Kollektiv B diente dem Nachweis des Effektes einer physiotherapeutischen Intervention [Urban M. Fietzek, MD et al.].

Mit Kollektiv C wurde der Einfluss einer Levodopa-Testdosis auf FOG untersucht [Fietzek, U. M. et al.; 2013b].

Mit der Zusammenlegung der Kollektive sind wir letztlich in der Lage, die aufgestellten Hypothesen mit einer adäquaten Datenmenge zu überprüfen.

### *1.8.2. HYPOTHESEN*

Die vorgelegte Arbeit untersucht drei Hypothesen:

- 1) Der FOG-Score ist ein objektives, reliables und valides Instrument, um FOG zu erfassen.
- 2) Der FOG-Score ist ausreichend sensitiv, um Levodopa-induzierte Veränderungen zu erfassen.
- 3) Die Beurteilung Dopamin-induzierter Veränderungen des FOG erlauben neue Hypothesen zur Genese und Phänomenologie des FOG.

### *1.8.3. ZIELSETZUNGEN*

Die oben dargestellten Hypothesen werden durch die Bearbeitung folgender Ziele überprüft:

- 1) Objektivität, Reliabilität und Validität des FOG-Scores sollen qualitativ und quantitativ dargestellt werden
- 2) Der Effekt von Levodopa auf FOG bei Parkinson-Patienten wird mittels Veränderung des FOG-Scores im Anschluss an eine L-Dopa-Testdosis nach der nächtlichen Dopamin-Depletion dargestellt. Die Effektstärke dieser Intervention dient hierfür als Grundlage.
- 3) Durch Korrelierung der Vor- und Nachher-Ergebnisse sollen sich Aspekte der Phänomenologie und Schwerebeurteilung des FOG beurteilen lassen. Die dargestellten Ergebnisse werden im Kontext der aktuellen Forschung diskutiert.

## 2. METHODEN

### 2.1. KOLLEKTIVE

Insgesamt wurden Datensätze von 76 Patienten erfasst, die sich auf drei Kollektive aufteilen.

#### 2.1.1. KOLLEKTIV A- ERSTBESCHREIBUNG

Während der Datenerfassung von Januar bis Juni 2008 wurden Patienten der Schön Klinik München Schwabing auf die Diagnose Parkinson und das Auftreten von FOG-Episoden untersucht. 33 IPS-Patienten mit FOG-Episoden in der Vorgeschichte wurden aufgenommen. Die Diagnose FOG wurde per Untersuchung und Befragung des Patienten und der betreuenden Person gestellt. Zusätzlich wurden Daten zur Erkrankungsschwere mittels UPDRS Part III erfasst sowie Informationen zur Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge und Schrittzahl einer 10m langen Gehstrecke. Weitere durchgeführten Skalen und Tests waren der FOG-Questionnaire, der Berg Balance Test und die Falls Efficacy Scale, die versucht Aussagen darüber zu machen, bei welchen alltäglichen Situationen der Patient Angst hat zu stürzen.

Zentrales Thema war die Entwicklung des FOG-Scores. Alle Parcours-Durchläufe wurden mittels digitaler Videoaufnahme festgehalten. Mit den Daten wurde in der Arbeit „A new rating instrument to assess festination and freezing gait“ der FOG-Score erstmalig beschrieben [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012].

#### 2.1.2. KOLLEKTIV B- INTERVENTION PHYSIOTHERAPIE

Während der Studiendauer von Februar 2009 bis Januar 2010 wurden 23 Parkinsonpatienten mit FOG in eine Studie eingeschlossen, die das Vermögen einer physiotherapeutischen Therapie erforschte, Freezing zu vermindern [Urban M. Fietzek, MD et al.]. Die Diagnose FOG wurde wiederum durch anamnestische Informationen des Patienten und/oder dessen betreuende Person sowie durch eine neurologische Untersuchung gestellt. Neben klinischen Daten wurde die UPDRS, der PANDA, der FOG-Questionnaire, der FOG-Score und der PDQ-39 erfasst (Tabelle 58: Patientenübersicht-Kollektiv B). Die Durchläufe der Patienten durch den FOG-Score-Parcours wurden auf Videoaufnahmen festgehalten. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer randomisierten Cross-over Studie. Die physiotherapeutische Intervention umfasste ein 30 minütiges Trainingsprogramm an 3 Tagen pro Woche über 2 Wochen. Das Training beinhaltete das Nutzen unterschiedlicher Cueing-Strategien wie etwa rhythmisch-akustisch, visuell, akustisch-taktil-visuell oder mental. Jede Trainingseinheit umfasste diverse Aufgaben und gab hilfreiche Tipps FOG zu überwinden oder zu vermeiden.

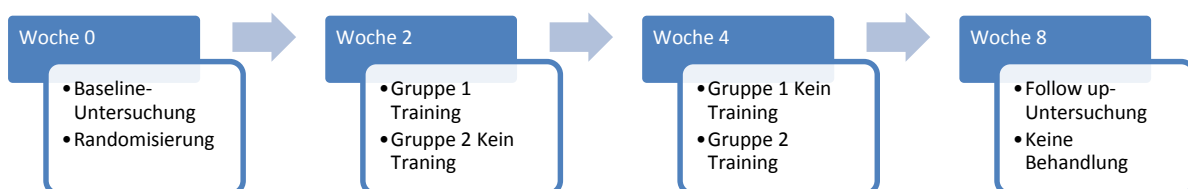


Abbildung 13: Flow-Chart Kollektiv B



### 2.1.3. KOLLEKTIV C- INTERVENTION LEVODOPA-TESTDOSIS

Während der Datenerhebung von Mai 2010 bis November 2010 wurden etwa 45 stationär behandelte Parkinson Patienten der Schön Klinik München Schwabing mit Freezing Episoden in der Vorgeschichte erfasst [Fietzek, U. M. et al.; 2013b]. 20 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren neben anamnestischen Freezing Episoden und Diagnose eines IPS, ein Hoehn und Yahr Score kleiner als vier, selbstständiges Gehen ohne Gehhilfen und eine unterschriebene Einverständniserklärung. Ausschlusskriterien waren das Auftreten eines Parkinsonismus anderer Ätiologie, eine dementielle Störung mit MoCA-Werten unter 15, schwere orthostatische Dysregulation, bekannte Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, schwere internistische Erkrankungen oder schmerzhafte Gelenkerkrankungen.

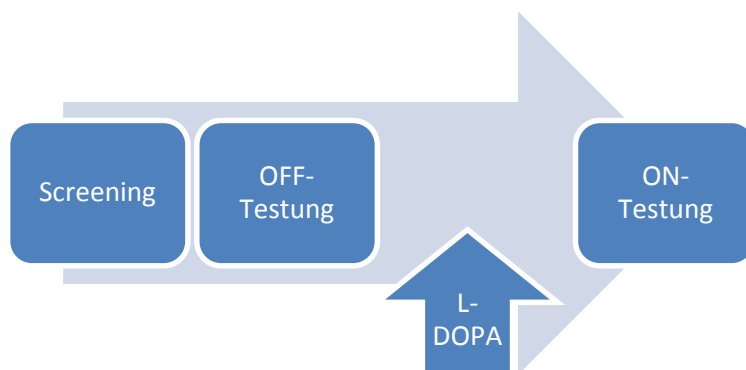


Abbildung 14: Kollektiv C- Flow Chart

Die erhobenen Patientendaten wurden anonymisiert ausgewertet. Erhoben wurden neben den demographischen Daten und den Daten zu Grunderkrankungen, auch die aktuelle Medikation und die Ursache für den stationären Aufenthalt. Testspezifische Daten wurden zum FOG-Questionnaire, zum UPDRS Part III, zur MDS-UPDRS, zum MoCA, zur Timed up and GO und zum FOG-Score erfasst. Alle wichtigen Informationen zum Kollektiv C sind im Anhang in der Tabelle 59: Patientenübersicht-Kollektiv C zu finden.

## 2.2. DATENERHEBUNG

Kollektivübergreifend hat die Datenerhebung im Januar 2008 begonnen und konnte im November 2010 abgeschlossen werden.

### 2.2.1. ORT- SCHÖN KLINIK MÜNCHEN SCHWABING

Die Schön Klinik München Schwabing ist ein neurologisches Fachkrankenhaus zur Akutbehandlung und Rehabilitation neurologisch erkrankter Patienten. Auf insgesamt 6 Stationen werden jährlich etwa 1600 vollstationäre, 288 teilstationäre und 1550 ambulante Patienten behandelt. Ein Schwerpunkt ist die Therapie von Parkinsonpatienten und Patienten mit Bewegungsstörungen.

### 2.2.2. VERWENDETE INSTRUMENTE

Die nachfolgende Aufzählung gibt einen Gesamtüberblick über die genutzten Fragebögen bzw. Tests. Die Vorlagen wurden, soweit vorliegend, in ihren deutschen Fassungen verwendet.

- FOG-Score
- FOG-Questionnaire
- Timed up and Go
- 10m Gehstrecke
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale; kurz *UPDRS*
- Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale; kurz *MDS-UPDRS*
- Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; kurz *PANDA*
- Montreal Cognitive Assessment; kurz *MoCA*
- Berg Balance Score
- Falls Efficacy Scale
- Parkinson's Disease Questionnaire-39; kurz *PDQ-39*

### 2.2.3. DOKUMENTATION

Die Patientendaten wurden initial schriftlich festgehalten und später in eine Microsoft Office Access Datenbank übertragen.

## 2.3. STATISTISCHE METHODEN

Die Zielparameter wurden per IBM SPSS Statistics 19 oder XL-STAT Version 2009.5.01 in Microsoft Office Excel 2007 berechnet. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

### 2.3.1. DESKRIPTIVE KOLLEKTIVBESCHREIBUNG

#### 2.3.1.1. Quantitative Datenanalyse

Die Beschreibung quantitativ erhobener Daten (z.B. Alter, UPDRS) umfasste Mittelwert und Standardabweichung für normalverteilte Daten, Median und Interquartilsbereich für nicht normalverteilte Daten sowie den Datenbereich (range) mit Minimum und Maximum. Zudem wurden Varianz und der Fehler des Mittelwertes angegeben. Der Test auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk Test gerechnet. Gruppenunterschiede wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test bestimmt. Die Visualisierung der Daten erfolgte mittels Boxplots oder Histogrammen.

#### 2.3.1.2. Qualitative Datenanalyse

Beschrieben wurden die qualitativen oder binären Daten, z.B. Geschlecht oder Gruppenzugehörigkeit, durch die Angabe von Anzahlen und Häufigkeiten. Die Visualisierung der qualitativen Daten erfolgt mittels Kreisdiagrammen.

### 2.3.2. ITEMANALYSE

Die Daten zur Itemanalyse setzen sich aus allen einfach erhobenen FOG-Scores zusammen, d. h. 33 Datensätze für Kollektiv A, 67 für Kollektiv B und 40 für Kollektiv C, insgesamt 140 Datensätze.

#### 2.3.2.1. Itemschwierigkeit

Die Itemschwierigkeit drückt aus, wie schwer es für die Versuchspersonen war, den Maximalwert bzw. Minimalwert zu erreichen. Hierzu verwendet man Schwierigkeitsindizes  $P$  mit Wertebereich von Null bis 100. Grundsätzlich ist es wünschenswert, Items zu verwenden, die einen Schwierigkeitsindex von 50 aufweisen, da diese Items am Besten in der Lage sind, unterschiedliche Merkmalsausprägungen abzubilden. Dennoch sind Items mit hohen und niedrigen Schwierigkeitsindizes zweckmäßig, da sie im unteren oder im hohen Merkmalsbereich differenzieren können [Bühner, M.; 2011 640].

Für die Berechnung gilt:

$$\bullet P_i = \frac{\frac{-i - \min(x_i)}{x}}{\max(x_i) - \min(x_i)} \cdot 100$$

#### Formel 1: Schwierigkeitsindizes

##### 2.3.2.2. Itemtrennschärfe

Eine Trennschärfe gibt an, wie gut ein Item die angestrebte Eigenschaft misst. Sie wird durch eine Korrelation quantifiziert. Diese Form der Trennschärfe wird auch als Eigentrennschärfe bezeichnet und steht in direktem Zusammenhang mit der Reliabilität des Testes. Hohe Eigentrennschärfen begünstigen eine hohe Reliabilität. Rechnerisch wird hierbei einfach die Korrelation eines Items mit dem korrigierten Summenwert der übrigen Items bestimmt. Diese Korrektur bezeichnet man als Part-Whole-Korrektur. In unserem Fall entspricht die Trennschärfe einer Produkt-Moment-Korrelation, also einer Pearson Korrelation zwischen Einzelitem und Item-Summenwert [Bühner, M.; 2011 640].

##### 2.3.2.3. Dimensionalität

Dimensionalität gibt an, ob ein Test eines bzw. mehrere Konstrukte abbildet. Zur Ermittlung der Dimensionalität wurde eine Faktorenanalyse als Hauptkomponentenanalyse für alle Items, für alle Situationen und für alle Aufgaben gerechnet. Zum Nachweis der linearen Unabhängigkeit der verwendeten Variablen wurde zudem ein Bartlett-Test auf Sphärizität durchgeführt. Weiter wurde das Kaiser-Meyer-Olkin Kriterium berechnet, um auf substantielle Korrelationen hinzuweisen [Bühner, M.; 2011 640].

### 2.3.3. OBJEKTIVITÄT

Objektivität wird nicht durch statistische Methoden, sondern vielmehr durch logische Überlegungen festgestellt.

#### 2.3.3.1. Durchführungsobjektivität

Ein Test ist durchführungsobjektiv, wenn die Durchführung des Testes nicht von Untersuchung zu Untersuchung variiert. Es muss also genau definiert sein, wie und unter welchen Bedingungen dieser Test ablaufen hat. Zum Nachweis der Durchführungsobjektivität des FOG-Scores wurden logische Überlegungen bezüglich standardisierten Abläufen und Instruktionen angestellt.

#### 2.3.3.2. Auswertungsobjektivität und Inter-Rater-Reliabilität

Ein Test ist auswertungsobjektiv, wenn jeder Rater die gleichen Punktwerte eines Probanden ermittelt. Hierfür sind also genaue Auswertungsvorschriften entscheidend. Zum Nachweis der Auswertungsobjektivität soll bewiesen werden, dass unterschiedliche Rater gleiche Ergebnisse liefern (*Inter-rater Reliabilität*). Hierzu wurden Kendall-tau-b Korrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnissen zweier Ratern bestimmt.

#### 2.3.3.3. Interpretationsobjektivität

Ein Test ist interpretationsobjektiv, wenn jeder Auswerter zur gleichen Interpretation der Testergebnisse kommt. Jeder Auswerter sollte in der Lage sein, das Testergebnis einzuordnen und es als durchschnittlich, über- oder unterdurchschnittlich zu bewerten. Mittels des verwendeten ordinalskalierten Bewertungsschemas und des Summenwertes kann auf Interpretationsobjektivität logisch gefolgert werden.

### 2.3.4. RELIABILITÄTSNACHWEIS

#### 2.3.4.1. Konsistenz-Methode

Diese Methode der Reliabilitätsschätzung befasst sich mit den Korrelationen bzw. den Kovarianzen der Items oder einzelner Testteile untereinander. In diesem Nachweisverfahren wird die Reliabilität durch Testhalbierungskoeffizienten und Konsistenzkoeffizienten beschrieben. Man spricht von Testhalbierungskoeffizienten bei der Verwendung von Korrelationen als statistische Grundlage, von Konsistenzkoeffizienten spricht man bei Verwendung von Kovarianzen. Konsistenzreliabilität wird folglich einerseits durch Spearman-Brown-Korrelationskoeffizienten und andererseits durch verschiedene Cronbach  $\alpha$  beschrieben. Beide Verfahren lassen Rückschlüsse auf die innere Konsistenz der verwendeten Items des FOG-Scores zu [Bühner, M.; 2011 640].

Für die Spearman-Brown-Formel<sup>12</sup> gilt: 
$$R = \frac{2 \times \acute{o}}{1 + \acute{o}}$$

#### Formel 2: Spearman-Brown Formel

Waren die Streuungen bzw. Varianzen beider Testhälften nicht gleich, wurde die Formel nach Guttman verwendet.

Für die Guttman-Formel<sup>13</sup> gilt: 
$$R = 2 \times \left( 1 - \frac{\acute{o}_1 + \acute{o}_2}{\acute{o}_x} \right)$$

#### Formel 3: Guttman Formel

Da durch Testhalbierungskoeffizienten unterschiedliche Reliabilitätsschätzungen resultieren, verwendet man, um diesen Fehler bei der Reliabilitätsschätzung zu vermeiden, Konsistenzkoeffizienten, wie das Cronbach  $\alpha$ . Jenes soll die durchschnittliche Korrelation zwischen allen Testitems ausdrücken.

Für das Cronbach  $\alpha$ <sup>14</sup> gilt: 
$$\acute{\alpha} = \frac{k}{k-1} \times \left( 1 - \frac{\sum_{i=1}^k \acute{o}_i}{\acute{o}_x} \right)$$

#### Formel 4: Cronbach Alpha

#### 2.3.4.2. Retest-Methode

Bei dieser Methode wird der Kendall tau-b Korrelationskoeffizient für eine wiederholte Testung des FOG-Scores an einer Stichprobe an zwei unterschiedlichen, aber vergleichbaren, Messzeitpunkten berechnet. Gleichzeitig wird eine Signifikanz-Analyse durchgeführt. Diese Berechnungen wurden ausschließlich für die Gesamtsumme durchgeführt. Je höher die Retest-Reliabilität ist, desto höher ist auch die Abbildungsfähigkeit des FOG-Scores hinsichtlich Merkmalsstabilität.

#### 2.3.4.3. Intra-Rater-Reliabilität

Hierbei wird der Kendall-tau Koeffizient für eine wiederholte Testung des FOG-Scores bestimmt. In diesem Fall sollte allerdings ein Untersucher video-dokumentierte FOG-Score-Durchläufe mit einem zeitlichen Fenster zwischen den Ratings erneut bewerten. In unserem Fall lagen zwischen den beiden Bewertungsdurchläufen drei Monate. Der Korrelationskoeffizient kann somit als Intra-Rater Reliabilität verstanden werden und dient so als Maß für die Stabilität der Testbewertung. Durchgeführt wurden die Korrelationsanalysen für den Summenscore, den Einzel-Situationen, den Aufgaben und den Einzelitems.

<sup>12</sup> R= Reliabilität  $\sigma$ = Korrelationskoeffizient der beiden Testhälften

<sup>13</sup> R= Reliabilität  $\acute{o}_1$ = Varianz der ersten Testhälfte  $\acute{o}_2$ = Varianz der zweiten Testhälfte  
 $\acute{o}_x$ = Gesamtvarianz des Tests

<sup>14</sup> K= Anzahl der Testitems/ Testteile  $\acute{o}_x$ = Gesamtvarianz des Tests  $\acute{o}_i$ = Varianz des Testitems/ Testteils

#### **2.3.4.4. Paralleltest-Methode**

Hier wird ähnlich der Retest-Methode die Kendall-tau-b Korrelation berechnet, allerdings nicht zwischen zwei FOG-Scores, sondern zwischen dem FOG-Score und dem Item Freezing des UPDRS Part III.

#### **2.3.5. VALIDITÄTSNACHWEIS**

Um die Validität hinreichend zu überprüfen, ist die Anwendung verschiedener statistischer Methoden notwendig.

##### **2.3.5.1. Inhaltsvalidität**

Zur Bestimmung der Inhaltsvalidität wird kein numerischer Kennwert ermittelt. Der Nachweis erfolgt vielmehr erneut durch logische und fachliche Überlegungen. Die statistische Berechnung eines solchen Kennwertes ist schlichtweg nahezu unmöglich, da man nicht unendlich viele Items, die FOG provozieren können, in den Testumfang aufnehmen kann.

##### **2.3.5.2. Kriteriumsvalidität**

Diese Form der Validität wird durch Korrelationsanalysen zwischen dem FOG Score und anderen erfassten Testinstrumenten, die in einer Verbindung zu FOG stehen, nachgewiesen. Für die Ermittlung von Vorhersagevalidität wird das Item 3.11 der MDS-UPDRS mit den FOG-Score Daten korreliert, zur Ermittlung der Übereinstimmungsvalidität werden Korrelationen zwischen FOG-Score Daten und Timed up and go Zeiten gebildet und retrospektive Validitätsermittlung erfolgt mittels Korrelationsanalysen zwischen FOG-Questionnaire Werten und den Summenwerten des FOG-Scores.

##### **2.3.5.3. Konstruktvalidität**

Zur Beurteilung der konvergenten und diskriminanten Validität wurden Korrelationen mit konstrukt nahen und konstrukt fremden Testverfahren bestimmt.

#### **2.3.6. WEITERE GÜTEKRITERIEN**

In folgendem Abschnitt werden weitere Gütekriterien näher beschrieben und kurz auf deren Möglichkeiten der Beurteilung eingegangen. Teilweise werden hierzu statistische Verfahren herangezogen, teilweise erfolgt die Beurteilung lediglich durch logische Überlegungen.

##### **2.3.6.1. Skalierbarkeit**

Zur Beurteilung der Skalierbarkeit des FOG-Scores werden dessen berechnete Itemtrennschärfen analysiert. Rechnerisch ist eine Trennschärfe nichts anderes als die Korrelation eines Items mit dem Summenwert der übrigen Items des Testes. Siehe hierzu auch Itemtrennschärfe.

##### **2.3.6.2. Normierung**

Da der Summenscore zur Beurteilung der Ausprägung von FOG nicht allein einen Rückschluss zulässt, muss das individuelle Ergebnis immer im Bezug zu einer Referenzgruppe eingeordnet werden. Jedoch heißt das für jeden Test müssen Angaben bzw. Normen vorliegen, die als Bezugssystem gelten. Lediglich der Summenscore 0 lässt die verlässliche Aussage zu, dass der Patient im Versuchszeitraum FOG frei war. Nur durch diese Normierung ist man in der Lage das Testergebnis richtig zu interpretieren. Es stellt sich also die Frage, ob es für den FOG-Score eine Möglichkeit gibt Trennwerte zu bestimmen, die die FOG-Ausprägung in leicht, mittel und schwer trennt. In unserem Fall entsprechen die Trennwerte dem Mittelwert und diesem plus-minus der Standardabweichung. Folglich ergeben sich vier Schweregradstufen von leicht, mittleicht, mittelschwer und schwer.

**2.3.6.3. Vergleichbarkeit**

Vergleichbarkeit ist dann erfüllt, wenn ein oder mehrere Parallelförmige oder Tests mit denselben Gültigkeitsbereichen existieren. Hiermit ist gemeint, dass eine Person in zwei Tests, die Ähnliches messen sollen, auch ähnliche Ergebnisse erzielt.

**2.3.6.4. Ökonomie**

Grundlegend ist ein Test ökonomisch, wenn sein Nutzen seine Kosten übersteigt. Die Ökonomie ist gegeben, wenn der Test eine kurze Durchführungszeit beansprucht, wenig Material verbraucht und benötigt, einfach durchzuführen ist und wenn er schnell und bequem auszuwerten ist.

**2.3.6.5. Nützlichkeit**

Besteht das praktische Bedürfnis zur Untersuchung einer Verhaltensweise, dann gilt der Test als nützlich. Es stellt sich also die Frage, existiert bereits ein Testaufbau der die entsprechende Verhaltensweise ausreichend abbildet bzw. misst oder ist der FOG-Score ein notwendiges Instrument.

**2.3.6.6. Fairness**

Fairness ist erfüllt, wenn die aus dem Test resultierenden Messwerte einzelne für die Testung relevante Gruppe nicht diskriminieren. Diese Prüfung erfolgt mithilfe des sog. Rasch-Modells. Hierbei erfolgt durch bedingte Maximum-Likelihood-Schätzung eine Trennung des Einflusses der Personenfähigkeit vom Einfluss der Testaufgabe. Dabei kam eine univariate Varianzanalyse zur Anwendung.

**2.3.6.7. Nicht-Verfälschbarkeit**

Ein Test ist nicht verfälschbar, wenn er nicht durch den Probanden willentlich bzw. in eine bestimmte Richtung zu beeinflussen ist. Diese Forderung ist allerdings unrealistisch, da eine Testperson immer in der Lage sein wird den Test in einer gewissen Weise zu manipulieren.

**2.3.6.8. Zumutbarkeit**

Ein Test ist für eine zu testende Person zumutbar, wenn er jene nicht unnötig in zeitlicher, psychischer und körperlicher Hinsicht belastet.

**2.3.7. EFFEKTSTÄRKE**

Laut Beaton et al. [Beaton, D. E. et al.; 1997; S.79] gibt es kein einheitliches Verfahren zur Bestimmung der Effektstärke in klinischen Studien. Hier kommen Verfahren für abhängige Stichproben zur Anwendung, da in beiden Fällen das jeweilige Kollektiv zu verschiedenen Messzeitpunkten untersucht wurde. Vor der eigentlichen Effektstärke-Berechnung erfolgt jeweils die Durchführung eines T-Testes für verbundene Stichproben. Der sich ergebende T-Wert und die Korrelation der Ergebnisse der unterschiedlichen Messzeitpunkte sind Grundlage der Effektstärken-Berechnung.

Für die Effektstärke<sup>15</sup> für abhängige Stichproben gilt:

$$ES = d_z / g$$

Formel 5: Effektstärke 1

<sup>15</sup> ES= Effektstärke SE= Standardfehler KI= Konfidenzintervall g= Hedges g N= Stichprobengröße  
 $d_z$ = Cohens d für die Schätzung der Effektstärke in der Grundgesamtheit  
 t= t-Wert aus dem t-Test für abhängige Stichproben  $r_{12}$ = Korrelation zwischen Messung 1 und 2  
 $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$  bei einer Wahrscheinlichkeit von 95%

$$d_z/g = t \times \sqrt{\frac{2 \times (1-r_{12})}{N}}$$

**Formel 6: Effektstärke 2**

Für den Standardfehler der Effektstärke und deren Konfidenzintervall gilt:

$$SE_{g/dz} = \sqrt{\frac{g^2}{2 \times (N-1)} + \frac{2 \times (1-r_{12})}{N}}$$

**Formel 7: Standardfehler der Effektstärke**

$$KI = d_z \pm SE_{g/dz} \times Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$$

**Formel 8: Konfidenzintervall der Effektstärke**

Die Klassifikation der Effektstärke nach Cohen sieht folgendermaßen aus:

|    |        |                  |
|----|--------|------------------|
| ES | = 0.20 | kleiner Effekt   |
| ES | = 0.50 | mittlerer Effekt |
| ES | = 0.80 | großer Effekt    |

**2.3.8. LEVODOPA KURZZEITEFFEKT**

Die statistischen Analyseverfahren zum Nachweis des Levodopa-Kurzzeiteffektes wurden mit den Daten des Kollektiv C gerechnet. Neben der Bestimmung des Levodopa-Effektes auf den FOG-Score Summenwert mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test wurde die Abhängigkeit des FOG von der Levodopa-Therapie mittels eines Cochran's Q-Test für abhängige Variablen ermittelt. Die Analyse der Nach-Levodopa FOG-Score Daten in Abhängigkeit der Vor-Levodopa Einzeldaten-Subgruppen (0,1,2 oder 3) erfolgte durch einen Kruskal-Wallis Test mit Bonferroni korrigiertem post-hoc Vergleich. Einfache Korrelationsanalysen zwischen den Vor- und Nach-Levodopa FOG-Score Itemdaten wurden durch Berechnungen des Spearman  $\sigma$  Korrelationskoeffizienten statistisch ausgewertet.

## 3. ERGEBNISSE

### 3.1. DESKRIPTIVE DATENANALYSE

#### 3.1.1. KOLLEKTIV A- ERSTBESCHREIBUNG

##### 3.1.1.1. Diagnose und Geschlecht

Kollektiv A umfasst insgesamt N = 33 Patienten. Diese Gruppe besteht aus 29 Patienten mit IPS (87,9%), einem Patienten mit MSA vom Parkinson-Typ (3%) und drei SVE-Patienten (9,1%) (siehe Anhang: Abbildung 21: Kollektiv A- Diagnoseverteilung). Nebenbei teilen sich die 33 Patienten in 25 männliche (75,8%) und 8 weibliche (24,2%) Probanden auf (siehe Anhang: Abbildung 22: Kollektiv A- Geschlechtsverteilung).

##### 3.1.1.2. Alter

|       | Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung |    |              |
|-------|--|----|--------------|
|       | Statistik                              | df | Signifikanz  |
| Alter | 0,892                                  | 33 | <b>0,003</b> |

**Tabelle 11: Kollektiv A- Test auf Normalverteilung der Altersdaten**

Bei einem Signifikanzniveau von 0,003 sind die Altersdaten nicht normal verteilt. Die untersuchten Probanden zeigen geschlechtsunabhängig ein Alter im Median von 69,9 Jahren (Q1-Q3= 64,8-76,0 Jahre) (siehe Anhang: Abbildung 23: Kollektiv A- Alter geschlechtsunabhängig). Männliche Probanden waren im Median 70,1 Jahre (Q1-Q3= 64,4-75,8 Jahre), weibliche Teilnehmer im Median 72,7 Jahre (Q1-Q3= 71,6-76,9 Jahre) alt. (siehe Anhang: Abbildung 24: Kollektiv A- Boxplot Alter geschlechtsabhängig). Folglich waren männliche Teilnehmer durchschnittlich um 3,7 Jahre jünger als die weiblichen Teilnehmer.

| Alter in Jahren |         |  | Statistik   |
|-----------------|---------|--|-------------|
| Männlich        | MW      |  | 69,0        |
|                 | Median  |  | <b>70,1</b> |
|                 | Minimum |  | 33,7        |
|                 | Maximum |  | 84,5        |
| Weiblich        | MW      |  | 72,7        |
|                 | Median  |  | <b>74,5</b> |
|                 | Minimum |  | 59,7        |
|                 | Maximum |  | 80,0        |

**Tabelle 12: Kollektiv A- Statistik Alter geschlechtsabhängig**

#### 3.1.2. KOLLEKTIV B- INTERVENTION PHYSIOTHERAPIE

Für die Patientenübersicht siehe Anhang Tabelle 58.

##### 3.1.2.1. Diagnose und Geschlecht

Kollektiv B umfasst N = 22 IPS Patienten, 16 männlichen (72,7%) und 6 weiblichen (27,3%) Probanden.

##### 3.1.2.2. Gruppeneinteilung

Zum statistischen Nachweis der Effektivität einer physiotherapeutischen Intervention wurde das Kollektiv B in eine Gruppe 1, Early Treatment, und in eine Gruppe 2, Late Treatment, randomisiert.



Dabei wurden 14 Patienten der Gruppe 1 (60,9%) und 9 Patienten der Gruppe 2 (39,1%) zugelost. Für die endgültige Auswertung waren in Gruppe 2 8 Patienten verwendbar.

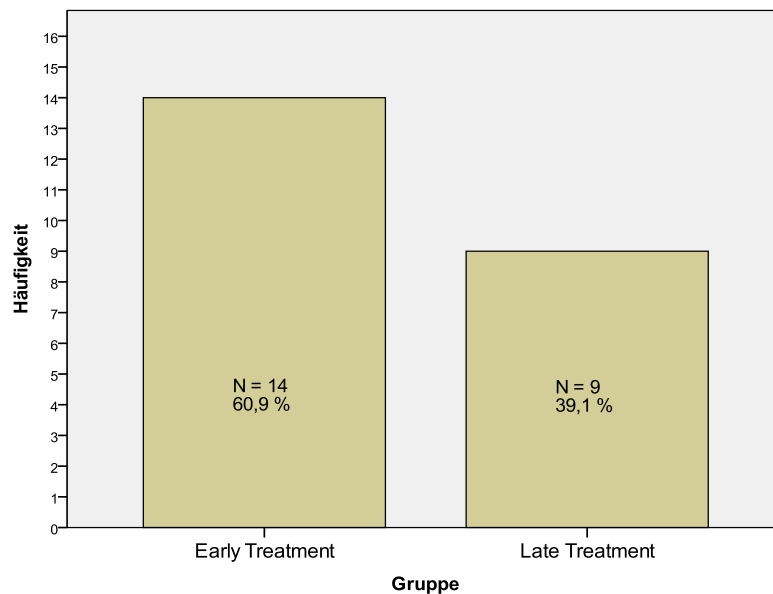


Abbildung 15: Kollektiv B- Gruppeneinteilung

### 3.1.2.3. Cueing-Einteilung

Die Patienten nutzten diejenige Cueing Strategien, die für sie den Besten Nutzen versprochen. 14 Patienten (60,9%) nutzten akustisches Cueing mittels einem Metronom. 4 Patienten nahmen ein Metronom plus einem Walking-Stock, 1 Patient nur einen Walking-Stock, 2 einen Anti-Freezing Stock und 2 mentales Cueing zu Hilfe.

### 3.1.2.4. Alter

|       | Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung |    |              |
|-------|--|----|--------------|
|       | Statistik                              | Df | Signifikanz  |
| Alter | 0,963                                  | 23 | <b>0,520</b> |

Tabelle 13: Kollektiv B- Test auf Normalverteilung der Altersdaten

Bei einem Signifikanzniveau von 0,52 sind die 23 Altersdaten normalverteilt. Geschlechts- und Gruppenunabhängig zeigten die Patienten ein mittleres Alter von 67,3 Jahren ( $SD \pm 6,9$  Jahre) (siehe Anhang: Abbildung 25: Kollektiv B- Boxplot Alter geschlechtsunabhängig). Männliche Probanden waren im Mittel 66,8 Jahre ( $SD \pm 6,3$  Jahre), weibliche Teilnehmer im Mittel 68,7 Jahre ( $SD \pm 8,7$  Jahre) alt und somit durchschnittlich 1,9 Jahre älter (siehe Anhang: Abbildung 26: Kollektiv B- Boxplot Alter geschlechtsabhängig).

| Alter in Jahren |         | Statistik   |
|-----------------|---------|-------------|
| Männlich        | MW      | <b>66,8</b> |
|                 | Median  | 67,0        |
|                 | SD      | <b>6,3</b>  |
|                 | Minimum | 53,0        |
|                 | Maximum | 79,0        |
| Weiblich        | MW      | <b>68,7</b> |
|                 | Median  | 67,0        |
|                 | SD      | <b>8,7</b>  |
|                 | Minimum | 60,0        |
|                 | Maximum | 83,0        |

Tabelle 14: Kollektiv B- Statistik Alter geschlechtsabhängig

### 3.1.2.5. Alter und Geschlecht in den Gruppen

Die Early Treatment Gruppe setzt sich aus 9 männlichen und 5 weiblichen Patienten mit einem mittleren Alter von 69,8 Jahren (SD  $\pm$  6,52 Jahre) zusammen. Die Late Treatment Gruppe umfasst 7 Männer und 1 Frau mit einem mittleren Alter von 64,2 Jahren (SD  $\pm$  5,88 Jahre) (siehe Anhang: Abbildung 28: Kollektiv B- Boxplot Alter gruppenabhängig).

|        |                 | Geschlecht |          | Gesamt |
|--------|-----------------|------------|----------|--------|
|        |                 | Männlich   | Weiblich |        |
| Gruppe | Early Treatment | 9          | 5        | 14     |
|        | Late Treatment  | 7          | 1        | 8      |
| Gesamt |                 | 16         | 6        | 22     |

Tabelle 15: Kollektiv B- Kreuztabelle Gruppe Geschlecht

| Alter in Jahren |         | Statistik   |
|-----------------|---------|-------------|
| Early Treatment | MW      | <b>69,8</b> |
|                 | Median  | 67,5        |
|                 | SD      | <b>6,52</b> |
|                 | Minimum | 60,0        |
|                 | Maximum | 83,0        |
| Late Treatment  | MW      | <b>64,2</b> |
|                 | Median  | 66,0        |
|                 | SD      | <b>5,88</b> |
|                 | Minimum | 53,0        |
|                 | Maximum | 78,0        |

Tabelle 16: Kollektiv B- Statistik Alter gruppenabhängig

Die untersuchten Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihres Geschlechts ( $p = 0,200$ ), Alters ( $p = 0,824$ ) und ihres FOG-Score Summenwertes ( $p = 0,527$ ) bei Beginn der Verlaufskontrolle (siehe Anhang: Abbildung 27: Kollektiv B- Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test; Abbildung 28: Kollektiv B- Boxplot Alter gruppenabhängig).

### 3.1.2.6. FOG-Score

Der Mittelwert in der Early Treatment Gruppe beträgt 11,5 mit einer SD  $\pm$  7,30, in der Late Treatment Gruppe 11,6 mit einer SD  $\pm$  4,75. Beide Gruppen unterscheiden sich folglich nicht in ihrem FOG Score in der Baseline-Untersuchung ( $p = 0,97$ ). Durch die Physiotherapie reduziert sich der FOG Score Summenwert im Mittel in der Early Gruppe um 7,2 Punkte und in der Late-Gruppe um 4,9 Punkte.

Unabhängig des Ausgangswertes verschlechtert sich der FOG-Score in der Early Treatment Gruppe wieder um 2,2 Punkte im Beobachtungszeitraum nach der Trainingsphase. Bereits vor Beginn der Trainingsphase besserte sich die Late-Gruppe um bereits 2,4 Punkte im FOG Score.

Statistische Analysen zeigen, dass sich der FOG Score während der Behandlungsphase im Vergleich zur Wartephase stärker bessert ( $p < 0,01$ ). Der mittlere intraindividuelle Unterschied zwischen Woche 2 und Woche 4 beträgt in Gruppe 1  $-2,2 \pm 2,8$  und in Gruppe 2  $3,8 \pm 6,7$ . Folglich kann der Behandlungseffekt mit 3,0 (95% Konfidenzintervall 0,9-5,0) angegeben werden. Es zeigt sich zudem keine Wirkungsübertragung ( $p = 0,34$ ) und kein Periodeneffekt ( $p = 0,45$ ).

### 3.1.3. KOLLEKTIV C- INTERVENTION LEVODOPA-CHALLENGE.

Tabelle 59 im Anhang zeigt Patientencharakteristika der Patienten des Kollektiv C.

#### 3.1.3.1. Diagnose und Geschlecht

Kollektiv C umfasst N = 20 IPS Patienten, 13 männliche (65%) und 7 weibliche (35%) Probanden (siehe Anhang: Abbildung 29: Kollektiv C- Geschlechtsverteilung).

#### 3.1.3.2. Erkrankungsdauer

|                  | Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung |    |              |
|------------------|--|----|--------------|
|                  | Statistik                              | df | Signifikanz  |
| Erkrankungsdauer | 0,942                                  | 20 | <b>0,262</b> |

**Tabelle 17: Kollektiv B- Test auf Normalverteilung der Erkrankungsdauer**

Die Erkrankungsdauer war normal verteilt ( $p = 0,262$ ).

|                  |         | Statistik   |
|------------------|---------|-------------|
| Erkrankungsdauer | MW      | <b>10,2</b> |
|                  | Median  | 9,5         |
|                  | SD      | <b>4,5</b>  |
|                  | Minimum | 4,0         |
|                  | Maximum | 20,0        |

**Tabelle 18: Kollektiv C- Statistik Erkrankungsdauer geschlechtsunabhängig**

| Erkrankungsdauer in Jahren |         | Statistik   |
|----------------------------|---------|-------------|
| Männlich                   | MW      | <b>9,8</b>  |
|                            | Median  | 8,0         |
|                            | SD      | <b>4,5</b>  |
|                            | Minimum | 4,0         |
|                            | Maximum | 18,0        |
| Weiblich                   | MW      | <b>10,9</b> |
|                            | Median  | 11,0        |
|                            | SD      | <b>4,7</b>  |
|                            | Minimum | 5,0         |
|                            | Maximum | 20,0        |

**Tabelle 19: Kollektiv C- Statistik Erkrankungsdauer geschlechtsabhängig**

Die Patienten waren durchschnittlich seit 10,2 Jahren ( $SD \pm 4,5$  Jahre) an IPS erkrankt. Männliche im Mittel 9,8 Jahre ( $SD \pm 4,5$  Jahre) und weibliche Teilnehmer im Mittel 10,9 Jahre ( $SD \pm 4,7$  Jahre).

**3.1.3.3. Alter**

|       | Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung |    |              |
|-------|--|----|--------------|
|       | Statistik                              | df | Signifikanz  |
| Alter | 0,857                                  | 20 | <b>0,007</b> |

Tabelle 20: Kollektiv C- Test auf Normalverteilung der Altersdaten

Die Altersdaten waren hier nicht normalverteilt ( $p = 0,007$ ). Geschlechtsunabhängig waren die Patienten durchschnittlich 64,7 Jahre ( $SD \pm 10,4$  Jahre) alt (siehe Anhang: Abbildung 30: Kollektiv C- Alter geschlechtsunabhängig). Männliche Probanden hatten im Mittel ein Alter von 63,4 Jahre ( $SD \pm 12,2$  Jahre), weibliche Teilnehmer ein Alter von 67,0 Jahre ( $SD \pm 6,3$  Jahre) (siehe Anhang: Abbildung 31: Kollektiv C- Boxplot Alter geschlechtsabhängig).

| Alter in Jahren |         | Statistik   |
|-----------------|---------|-------------|
| Männlich        | MW      | <b>63,4</b> |
|                 | Median  | 67,0        |
|                 | SD      | <b>12,2</b> |
|                 | Minimum | 42          |
|                 | Maximum | 77          |
| Weiblich        | MW      | <b>67,0</b> |
|                 | Median  | 71,0        |
|                 | SD      | <b>6,3</b>  |
|                 | Minimum | 59          |
|                 | Maximum | 73          |

Tabelle 21: Kollektiv C- Statistik Alter geschlechtsabhängig

**3.1.3.4. Levodopa-Gesamttagedosis und Challenge**

Die 20 in die Berechnung aufgenommenen Probanden nahmen täglich durchschnittlich 770 mg Levodopa ( $SD \pm 244$  mg Levodopa) ein. Bei 15 Patienten wurde die Dopamin-Testung mittels Levodopa durchgeführt, bei 5 Probanden erfolgte diese durch die Gabe von Apomorphin s.c.. In der Levodopa-Gruppe erhielten 6 Versuchspersonen 100 mg, weitere 6 150 mg und die übrigen 3 Patienten 200 mg Levodopa per os als Challenge-Dosis. In der Apomorphin-Gruppe wurde bei 2 Teilnehmern 3 mg, bei weiteren 2 4 mg und der letzten Versuchsperson wurde 5 mg Apomorphin s.c. gespritzt.

| Tagesdosis in mg |         | Statistik  |
|------------------|---------|------------|
| Levodopa         | MW      | <b>770</b> |
|                  | Median  | 700        |
|                  | SD      | <b>244</b> |
|                  | Minimum | 400        |
|                  | Maximum | 1300       |

Tabelle 22: Kollektiv C- Statistik Tagesdosis Levodopa

**3.1.3.5. Levodopa-Einfluss auf FOG-Score**

Der Mittelwert für das OFF-FOG-Verhalten betrug  $16,9 \pm 11,5$  Punkte im FOG-Score. Im On-Zustand verbesserten sich die Patienten bis zu einem Mittelwert von  $7,2 \pm 8,1$  Punkten.

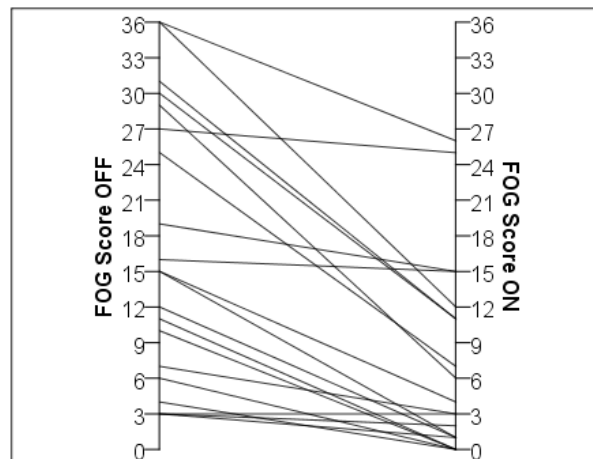


Abbildung 16: FOG Score Werte im Vergleich

|                     | MW          | N  | SD          |
|---------------------|-------------|----|-------------|
| FOG Score Summe ON  | <b>7,2</b>  | 20 | <b>8,1</b>  |
| FOG Score Summe OFF | <b>16,9</b> | 20 | <b>11,5</b> |

Tabelle 23: Kollektiv C- Statistik FOG Score Summenwerte

|                          | N  | Korrelation  | Signifikanz       |
|--------------------------|----|--------------|-------------------|
| FOG Score Summe ON & OFF | 20 | <b>0,737</b> | <b>&lt; 0,001</b> |

Tabelle 24: Kollektiv C- Spearman Korrelation FOG Score ON- OFF

Betrachtet man die FOG-Scores zu den Messzeitpunkten ON und OFF, unterscheiden sie sich signifikant ( $p < 0,001$ ) (siehe Anhang: Abbildung 32: Kollektiv C- Test auf Gleichheit der FOG-Score mittels Wilcoxon-Test; Abbildung 33: Kollektiv C- Vergleich FOG Score Summe OFF-ON mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test). Die Werte der ON-Messzeitpunkte sind im Vergleich mit den OFF Werten im Mittel um 9,7 Punkte niedriger. Somit zeigt sich ein deutlicher Einfluss von Levodopa auf den FOG-Score. Siehe hierzu auch 3.7. und 3.8..

### 3.1.3.6. FOG-Score und Erkrankungsdauer

Die FOG-Score Summenwerte im ON ( $p = 0,153$ ), im OFF ( $p = 0,116$ ) oder deren Differenz ( $p = 0,736$ ) zeigen keine signifikanten Korrelationskoeffizienten zur Erkrankungsdauer.

| Korrelation Erkrankungsdauer zu: | Spearman-Korrelationskoeffizient | Signifikanz  |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| FOG Score OFF                    | 0,36                             | <b>0,116</b> |
| FOG Score ON                     | 0,33                             | <b>0,153</b> |
| Differenz OFF-ON                 | -0,08                            | <b>0,739</b> |

Tabelle 25: Spearman Korrelationen Erkrankungsdauer zu FOG Score Daten

### 3.1.3.7. Levodopa- und Apomorphin Patienten

Die mit Levodopa behandelten Patienten unterscheiden sich hinsichtlich ihres Alters ( $p = 0,860$ ), ihrer Erkrankungsdauer ( $p = 0,60$ ), ihres FOG-Questionnaire ( $p = 0,424$ ), FOG Scores im OFF ( $p = 0,336$ ) und ON ( $p = 0,272$ ) und in ihrer täglichen Levodopa-Dosis ( $p = 0,895$ ) nicht von den mit Apomorphin Behandelten (siehe Anhang: Abbildung 34: Kollektiv C- Vergleich der Challenge-Gruppen).

### 3.1.3.8. Levodopa-Response | FOG

| FOG<br>LD     | FOG           | NO-FOG          | Summe |
|---------------|---------------|-----------------|-------|
| <b>LD-OFF</b> | 20<br>OFF-FOG | 0<br>No-OFF-FOG | 20    |
| <b>LD-ON</b>  | 16<br>ON-FOG  | 4<br>No-ON-FOG  | 20    |
| Summe         | 36            | 4               | 40    |

Tabelle 26: Matrix Levodopa-Response | FOG der 20 Patienten (jeder Patient wird in ON und OFF als FOG oder NO-FOG bewertet)

Trägt man für jeden Patienten zwei FOG-Bewertungen, einen für den ON, den zweiten für den OFF Medikamentenstatus, in eine Matrix ein, so zeigt sich, dass bei nur 4 Patienten (20 %) im Medikamenten ON kein FOG mehr auftrat. 16 Patienten (80 %) hingegen zeigten FOG sowohl im OFF-Zustand als auch im ON-Zustand. Den Einschlusskriterien entsprechend wurde kein Patient in die Studie aufgenommen, der im OFF-Zustand nicht FOG hatte. Vergleicht man weiter die Gruppe ON-OFF-Freezer mit der Gruppe OFF-Freezer zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters (mittlere Differenz 19,25;  $p = 0,014$ ) und der Summe im motorischen Teil der MDS-UPDRS während der ON-Testung (mittlere Differenz 19,94;  $p < 0,001$ ). Die OFF-Freezer Gruppe war im Mittel 19,2 Jahre jünger und im Schnitt um 19,9 Punkte besser im ON-MDS-UPDRS als die Gruppe der ON-OFF-Freezer (siehe Tabelle 56: Vergleichsübersicht zwischen ON-OFF Freezer und No-ON-but OFF-Freezer).

|                        |                        | T     | df    | Signifikanz       | Mittlere Differenz |
|------------------------|------------------------|-------|-------|-------------------|--------------------|
| Alter                  | Varianzen nicht gleich | 4,20  | 3,97  | <b>0,014</b>      | 19,2               |
| FOG-Questionnaire      | Varianzen nicht gleich | 0,57  | 3,60  | 0,603             | 1,1                |
| Erkrankungsdauer       | Varianzen nicht gleich | -0,96 | 4,87  | 0,381             | -2,3               |
| MDS Summe Part III ON  | Varianzen nicht gleich | 5,01  | 15,40 | <b>&lt; 0,001</b> | 19,9               |
| MDS Summe Part III OFF | Varianzen nicht gleich | -0,32 | 3,95  | 0,767             | -3,4               |
| FOG Summe OFF          | Varianzen gleich       | 1,91  | 18    | 0,073             | 11,4               |
| Tagesdosis Dopamin     | Varianzen nicht gleich | -0,33 | 6,53  | 0,749             | -37,5              |

Tabelle 27: T-Test auf Mittelwertsgleichheit für ON-OFF- und OFF Freezer

Bei kategorialer Betrachtung für verbundene Datensätze zeigt sich für den Status der Patienten hinsichtlich FOG eine signifikante Abhängigkeit von dem Medikamentenstatus ON vs. OFF (Cochran's  $Q = 3,84$ ;  $p = 0,046$ ).

## 3.2. ERGEBNISSE ZUR ITEMANALYSE

### 3.2.1. SCHWIERIGKEITSANALYSE

Bei Betrachtung der Werteverteilung der Items fällt auf, dass alle Items bis auf cw3 und ccw3 linksverteilt sind. Weiter zeigt sich, dass bei allen Items die Spannweite der Merkmalsausprägung 0-3 auftritt. Die schwierigsten Items sind jeweils cw und ccw. Mit der Aufgabenstellung steigt der Schwierigkeitsindex (siehe Anhang: Abbildung 35: Histogramme Itemschwierigkeit).

|        | N   | Minimum | Maximum | MW          | SD   | Varianz |
|--------|-----|---------|---------|-------------|------|---------|
| start1 | 140 | 0       | 3       | <b>0,43</b> | 0,78 | 0,61    |
| cw1    | 140 | 0       | 3       | <b>0,86</b> | 0,89 | 0,79    |
| ccw1   | 140 | 0       | 3       | <b>0,85</b> | 0,93 | 0,86    |
| door1  | 140 | 0       | 3       | <b>0,51</b> | 0,84 | 0,71    |
| start2 | 140 | 0       | 3       | <b>0,52</b> | 0,87 | 0,76    |
| cw2    | 140 | 0       | 3       | <b>0,94</b> | 0,97 | 0,93    |
| ccw2   | 140 | 0       | 3       | <b>1,04</b> | 1,00 | 1,00    |
| door2  | 140 | 0       | 3       | <b>0,59</b> | 0,91 | 0,82    |
| start3 | 140 | 0       | 3       | <b>0,69</b> | 0,96 | 0,92    |
| cw3    | 140 | 0       | 3       | <b>1,23</b> | 1,02 | 1,04    |
| ccw3   | 140 | 0       | 3       | <b>1,38</b> | 1,04 | 1,09    |
| door3  | 140 | 0       | 3       | <b>0,80</b> | 1,05 | 1,11    |

Tabelle 28: Itemschwierigkeit deskriptive Beschreibung

### 3.2.2. ITEMTRENNSCHÄRFE

|        | Skalen-MW, wenn Item weggelassen | Skalenvarianz, wenn Item weggelassen | Korrigierte Item-Skala-Korrelation | Cronbach $\alpha$ , wenn Item weggelassen |
|--------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| start1 | 9,42                             | 67,64                                | <b>0,67</b>                        | <b>0,94</b>                               |
| cw1    | 8,99                             | 65,85                                | <b>0,71</b>                        | <b>0,94</b>                               |
| ccw1   | 9,00                             | 65,41                                | <b>0,70</b>                        | <b>0,94</b>                               |
| door1  | 9,34                             | 66,27                                | <b>0,72</b>                        | <b>0,94</b>                               |
| start2 | 9,33                             | 65,70                                | <b>0,74</b>                        | <b>0,94</b>                               |
| cw2    | 8,91                             | 63,96                                | <b>0,77</b>                        | <b>0,93</b>                               |
| ccw2   | 8,81                             | 63,08                                | <b>0,81</b>                        | <b>0,93</b>                               |
| door2  | 9,26                             | 66,22                                | <b>0,66</b>                        | <b>0,94</b>                               |
| start3 | 9,16                             | 65,31                                | <b>0,68</b>                        | <b>0,94</b>                               |
| cw3    | 8,62                             | 62,86                                | <b>0,80</b>                        | <b>0,93</b>                               |
| ccw3   | 8,47                             | 62,78                                | <b>0,78</b>                        | <b>0,93</b>                               |
| door3  | 9,05                             | 63,73                                | <b>0,71</b>                        | <b>0,94</b>                               |

Tabelle 29: Itemtrennschärfen

Alle Items liefern eine korrigierte Trennschärfe zwischen 0,66 und 0,80. Die Betrachtung des jeweiligen Cronbach's  $\alpha$  unter Nichtberücksichtigung des Items lässt darauf schließen, dass alle verwendeten Items zur Testung geeignet sind und keines aus der Testkonstruktion entfernt werden muss, obwohl die Herausnahme einzelner Items möglicherweise zu einer geringen Verbesserung der internen Konsistenz führen würde. Die sich ergebende Verbesserung wäre jedoch nicht substantiell.

### 3.2.3. DIMENSIONALITÄT

Das Kaiser-Meyer-Olkin Maß für Betrachtung der Einzelitems von 0,896 gibt an, dass 89,6 % der Varianz aller Variablen gemeinsame Varianz ist. Eine Signifikanz von  $p < 0,001$  im Bartlett-Test auf Sphärizität verdeutlicht, dass die Variablen, also die Einzelitems, unkorreliert sind. Beide Berechnungen dienen nur der Prüfung auf Eignung der Daten zur Durchführung einer Faktorenanalyse. Da alle Einzelitems

für die Berechnung einer faktoriellen Komponentenanalyse geeignet sind, sind dementsprechend die Subgruppen Situationen und Aufgaben ebenfalls geeignet.

|   |                           |                   |
|---|---------------------------|-------------------|
| Maß der Stichprobeneignung nach Kaiser-Meyer-Olkin. |                           | <b>0,896</b>      |
| Bartlett-Test auf Sphärizität                       | Ungefähres Chi-Quadrat    | 1446,43           |
|   | Df                        | 66                |
|   | Signifikanz nach Bartlett | <b>&lt; 0,001</b> |

**Tabelle 30: Items- Bartlett und KMO**

Eine Hauptkomponentenanalyse erbrachte bei Betrachtung des FOG-Scores für alle Einzelitems eine zweifaktorielle Lösung mit insgesamt 72,88 % Varianzaufklärung. Der maßgebliche Hauptanteil der Varianz (60,55%) wurde dabei durch den ersten Faktor aufgeklärt und umfasste alle Items. Der zweite Faktor umfasste vor allem die Items start und door für alle dual-task Aufgaben (siehe Anhang: Abbildung 36: Hauptkomponentenanalyse der Items- Screeplot; Abbildung 37: Komponentendiagramm der Items; Tabelle 53: Hauptkomponentenanalyse der Items).

| Komponente | Summen von quadrierten Faktorladungen für Extraktion |               |
|------------|--|---------------|
|            | Gesamt   | % der Varianz |
| 1          | 7,27   | <b>60,55</b>  |
| 2          | 1,48   | 12,33         |

**Tabelle 31: Hauptkomponentenanalyse Items**

Weitere Hauptkomponentenanalysen für Situation und Aufgabe zeigten jeweils einfaktorielle Lösungen. Bei Betrachtung der Situationen ergab sich für die Komponente eine 74,8 %ige Varianzaufklärung, bei Analyse der Aufgaben eine 89,12 %ige (siehe Anhang: Abbildung 38: Hauptkomponentenanalyse der Situationen- Screeplot; Abbildung 39: Hauptkomponentenanalyse der Aufgaben- Screeplot, Tabelle 54: Hauptkomponentenanalyse der Situationen, Tabelle 55: Hauptkomponentenanalyse der Aufgaben).

| Komponente | Summen von quadrierten Faktorladungen für Extraktion |               |
|------------|--|---------------|
|            | Gesamt   | % der Varianz |
| 1          | 2,99   | <b>74,80</b>  |

**Tabelle 32: Hauptkomponentenanalyse Situationen**

| Komponente | Summen von quadrierten Faktorladungen für Extraktion |               |
|------------|--|---------------|
|            | Gesamt   | % der Varianz |
| 1          | 2,67   | <b>89,12</b>  |

**Tabelle 33: Hauptkomponentenanalyse Aufgaben**

### 3.3. ERGEBNISSE ZUR OBJEKTIVITÄT

Zur Herstellung der Objektivität des FOG Scores wurden Abläufe und Schemata in der Testdurchführung standardisiert.

#### 3.3.1. DURCHFÜHRUNGSOBJEKTIVITÄT

Durchführungsobjektivität des FOG-Scores wurde mittels des Einsatzes eines standardisiert vorgegebenen Parcours erreicht. Hier sind sowohl die zurückzulegenden Strecken, als auch die verwendeten Materialien genau definiert. Siehe hierzu 1.6.3 und Abbildung 10. Weiter wurde große Sorgfalt auf eine präzise Instruktion gelegt, damit Rückfragen, die den Ablauf stören, während der



Durchführung vermieden werden. Solche Rückfragen beispielsweise können eine Wiederholung des Testes von Nöten machen, was durch den Lerneffekt zu einem systematischen Messfehler führen könnte und so die Reliabilität negativ beeinflussen würde.

### 3.3.2. AUSWERTUNGSOBJEKTIVITÄT

Im FOG-Score wird zur Erfüllung der Auswertungsobjektivität eine vierstufige Ordinalskala von 0-3, die dem phänomenologischen Konzept folgt und die FOG-Schwere abbilden soll, angewandt.

|         |   | Rater 2 |     |     |    | Gesamt     |
|---------|---|---------|-----|-----|----|------------|
|         |   | 0       | 1   | 2   | 3  |            |
| Rater 1 | 0 | 354     | 57  | 13  | 1  | 425        |
|         | 1 | 103     | 108 | 22  | 0  | 233        |
|         | 2 | 10      | 22  | 96  | 2  | 130        |
|         | 3 | 0       | 1   | 5   | 10 | 16         |
| Gesamt  |   | 467     | 188 | 136 | 13 | <b>804</b> |

Tabelle 34: Auswertungsobjektivität Kreuztabelle Itemhäufigkeiten

Als statistischer Beleg der Auswertungsobjektivität dient die Berechnung des Kendall-tau b Rangkorrelationskoeffizienten zwischen 2 unabhängigen Ratern, die den FOG-Score an 67 Videodokumentierten Durchläufen erhoben haben. Es ergab sich ein Kendall-tau b für den Vergleich der Summenwerte von 0,69 mit einem  $p < 0,001$ . Folglich ist die Korrelation der Summenwerte zwischen den beiden Ratern auf dem 0,01 Niveaus zweiseitig signifikant und hinweisend für die Auswertungsobjektivität des FOG-Scores. Gleiches gilt auch bei Vergleich der Einzelitems. Hier ergab sich eine signifikante Korrelation bei einem  $p < 0,001$  und einem Kendall-tau b von 0,615.

| Korrelation zwischen den | Kendall-Tau-b | Signifikanz       |
|--------------------------|---------------|-------------------|
| Einzelitems              | 0,62          | <b>&lt; 0,001</b> |
| Summenwerten             | 0,69          | <b>&lt; 0,001</b> |

Tabelle 35: Auswertungsobjektivität Korrelationen

### 3.3.3. INTERPRETATIONSOBJEKTIVITÄT

Der FOG-Score erfüllt das Kriterium der Interpretationsobjektivität durch einfache Beurteilbarkeit seines ordinal-skalierten Summenwertes. Der ordinal-skalierte Summenwert macht dahingehend die Interpretation einfach, da ein höherer Wert eine stärkere FOG-Ausprägung impliziert. Eine Aussage über eine stärkere Alltagseinschränkung ist aus der Ausprägung des FOG Scores nicht zu schließen.

## 3.4. ERGEBNISSE ZUR RELIABILITÄT

Um die Reliabilität des FOG-Scores zu schätzen, wurden Retest-Korrelation und interne Konsistenzprüfung angewendet. Ziegler et al. berechneten für die Inter-rater Reliabilität, 3 unterschiedliche Rater, einen Kendall's tau Korrelationskoeffizient von 0.86-0.93 mit einem  $p < 0.001$  für alle Korrelationen und für die Intra-rater Reliabilität, Rating nach 6 Monaten, einen Kendall's tau Korrelationskoeffizient von 0.94 mit einem  $p < 0.001$ . Zudem zeigten bereits Ziegler et al. durch Berechnung des Cronbach  $\alpha$  der Situation (0.84) und des Cronbach  $\alpha$  der Aufgaben (0.94), dass große Teile der Item-Varianz bedingt sind durch die verschiedenartigen Situationen und Aufgaben, welche einem eindimensionalem Gruppenfaktor zuschreibbar sind [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012].

### 3.4.1. INNERE KONSISTENZ

Zur Bestimmung der Inneren Konsistenz des FOG-Score wurden insgesamt N= 149 Datensätze in die Berechnungen des Spearman-Brown Koeffizienten bzw. des Guttman's Split Half Koeffizienten einbezogen. Zeigen die gebildeten Testhälften gleiche Varianzen, verwendet man den Spearman-Brown-Koeffizienten, sind die Varianzen unterschiedlich, dient der Guttman's Split-Half-Koeffizient zur Reliabilitätsschätzung.

Teilt man den FOG-Score nun in der Mitte in zwei Teile, dann sind die Varianzen (0,011) identisch. Teilt man ihn hingegen zufällig, dann unterscheiden sich die Varianzen für Teil 1 und Teil 2 (0,019 und 0,024).

|                       | Varianz | Anzahl der Items |
|-----------------------|---------|------------------|
| Item-Varianzen Teil 1 | 0,011   | 6 <sup>a</sup>   |
| Teil 2                | 0,011   | 6 <sup>b</sup>   |

a. Die Items sind: start1, cw1, ccw1, door1, start2, cw2.

b. Die Items sind: ccw2, door2, start3, cw3, ccw3, door3.

**Tabelle 36: Innere Konsistenz Varianz Mitte**

|                       | Varianz | Anzahl der Items |
|-----------------------|---------|------------------|
| Item-Varianzen Teil 1 | 0,019   | 6 <sup>a</sup>   |
| Teil 2                | 0,024   | 6 <sup>b</sup>   |

a. Die Items sind: cw1, ccw1, start2, start3, ccw3, door3.

b. Die Items sind: start1, door1, cw2, ccw2, door2, cw3.

**Tabelle 37: Innere Konsistenz Varianz Zufall**

Für die Teilung des FOG-Scores in der Mitte ergab sich ein Spearman-Brown Koeffizient von 0,93, bei zufälliger Verteilung der Items ergab sich ein Guttman's Split-Half Koeffizient von 0,96. Folglich kann bei Testhalbierung die Reliabilität auf 0,93- 0,96 geschätzt werden.

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| Spearman-Brown-Koeffizient | <b>0,93</b> |
|----------------------------|-------------|

**Tabelle 38: Testhalbierungskoeffizient Mitte**

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| Guttman's Split-Half-Koeffizient | <b>0,96</b> |
|----------------------------------|-------------|

**Tabelle 39: Testhalbierungskoeffizient Zufall**

Da obige Verfahren die Reliabilität nur für zwei Testhälften untereinander bestimmt haben, wurde weiter die Berechnung des sog. Cronbachs  $\alpha$  angestrebt. Berechnet wurde das Cronbach  $\alpha$  für die Items, für die Situationen und für die Aufgaben. Ebenfalls wurde das Cronbach  $\alpha$  bei Ausklammern eines bestimmten Items, einer bestimmten Situation und einer bestimmten Aufgabe berechnet. Es ergaben sich Cronbach  $\alpha$  von 0,94 für alle Items, 0,88 für alle Situationen und 0,94 für alle Aufgaben.

| Cronbach $\alpha$ | Beobachtungen                         |
|-------------------|---------------------------------------|
| <b>0,94</b>       | 12 Items                              |
| <b>0,88</b>       | Summe der 3 Items jeder Situation     |
| <b>0,94</b>       | Summe der 4 Situationen jeder Aufgabe |

**Tabelle 40: Cronbach alpha**

Alle Cronbach  $\alpha$ , die durch Ausklammern eines Items, einer Situation oder einer Aufgabe berechnet wurden, sind kleiner als das jeweilige Cronbach  $\alpha$  ohne Ausklammern. Dies spricht dafür, dass es nicht sinnvoll wäre irgendein Item aus dem Testaufbau zu entfernen (siehe Tabelle 57: Innere Konsistenz-Cronbach alpha mit Ausklammern).

### 3.4.2. RETEST-KORRELATION

Zur Bewertung der Retest Reliabilität wurden N = 23 Patienten an zwei unterschiedlichen Testzeitpunkten mittels FOG-Score untersucht. Es wurde darauf geachtet, dass alle äußeren Umstände, wie etwa Medikation oder Gesundheitszustand des Patienten, sich an beiden Testzeitpunkten wenig unterscheiden. Die so erhobenen Daten wurden schließlich hinsichtlich ihrer Korrelation mittels des Kendall-tau-b Koeffizienten beschrieben. Die Korrelation des Summenscore betrug 0,49 und war mit  $p = 0,002$  zweiseitig signifikant. Dies spricht für eine mittelhohe zeitliche Stabilität und ist der zeitlich nicht vorhersehbaren Natur des FOG zu schulden. Insgesamt ist der FOG-Score jedoch merkmalsstabil und folglich auch gut geeignet Veränderungen im FOG-Verhalten anzuzeigen.

| Retest-Korrelation |               | Rating2      |
|--------------------|---------------|--------------|
| Rating1            | Kendall tau b | 0,49         |
|                    | Signifikanz   | <b>0,002</b> |
|                    | N             | 23           |

Tabelle 41: Retest Korrelation

### 3.4.3. INTRA-RATER RELIABILITÄT

Zur Bewertung der Intra-rater Reliabilität wurden N = 68 unterschiedlicher FOG-Durchläufe von einem Rater zweimal mit einem Abstand von 3 Monaten bewertet. Die erhobenen Daten wurden schließlich hinsichtlich ihrer Korrelation mittels des Kendall-tau-b Koeffizienten beschrieben. Alle gerechneten Korrelationen waren auf dem 0,01 Niveau mit  $p < 0,001$  zweiseitig signifikant. Die Korrelation der Summenscore betrug 0,88, die Korrelationen der Situationen lagen zwischen 0,68- 0,83 und die der Aufgaben lagen zwischen 0,82- 0,87. Die Korrelationen der Einzelitems zeigten eine höhere Variabilität.

| Betrachtung | Kendall-Tau b | Signifikanz    |
|-------------|---------------|----------------|
| Start1      | 0,54          | < <b>0,001</b> |
| Cw 1        | 0,73          | < <b>0,001</b> |
| Ccw 1       | 0,78          | < <b>0,001</b> |
| Door 1      | 0,71          | < <b>0,001</b> |
| Start2      | 0,88          | < <b>0,001</b> |
| Cw 2        | 0,74          | < <b>0,001</b> |
| Ccw2        | 0,70          | < <b>0,001</b> |
| Door 2      | 0,83          | < <b>0,001</b> |
| Start 3     | 0,65          | < <b>0,001</b> |
| Cw 3        | 0,82          | < <b>0,001</b> |
| Ccw 3       | 0,88          | < <b>0,001</b> |
| Door 3      | 0,73          | < <b>0,001</b> |

|                          |      |         |
|--------------------------|------|---------|
| Summe Start              | 0,68 | < 0,001 |
| Summe Cw                 | 0,81 | < 0,001 |
| Summe Ccw                | 0,83 | < 0,001 |
| Summe door               | 0,77 | < 0,001 |
| Summe Ohne Aufgabe       | 0,82 | < 0,001 |
| Summe Tablett            | 0,87 | < 0,001 |
| Summe Tablett und Zählen | 0,82 | < 0,001 |
| Summe GESAMT             | 0,88 | < 0,001 |

Tabelle 42: Intra-Rater Korrelation

### 3.4.4. PARALLELTEST-KORRELATION

Zur Bewertung der Bedingungsstabilität mittels Paralleltestkorrelation wurden N = 85 FOG-Score Datensätze mit den entsprechenden Werten des Items Freezing when walking der MDS-UPDRS Part III korreliert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation, dergestalt, dass höhere Summenwerte des FOG Scores mit höheren Antwortergebnissen des UPDRS Items verknüpft waren ( $p < 0,001$ ) von 0,52.

| Paralleltest-Korrelation |               | MDS-UPDRS III Item<br>Freezing |
|--------------------------|---------------|--------------------------------|
| FOG Score                | Kendall tau b | 0,52                           |
|                          | Signifikanz   | < 0,001                        |
|                          | N             | 85                             |

Tabelle 43: Paralleltest FOG-Score zu UPDRS III Item Freezing when walking

## 3.5. ERGEBNISSE ZUR VALIDITÄT

### 3.5.1. INHALTSVALIDITÄT

Umfangreiche Vorarbeiten anderer Autoren [Schaafsma, J. D. et al.; 2003; S.391] zur Charakterisierung von Freezing haben die Situationen beschrieben, in denen FOG provoziert wird. Insbesondere Drehungen gelten als der stärkste Auslöser von FOG [Snijders, A. H. et al.; 2008; S.468]. Entsprechend wurde der FOG Score entwickelt, das Gangverhalten in genau diesen Situation zu erfassen.

Neben der Integration des Beinbewegungsverhaltens wurde der FOG-Score aufgrund des Einflusses kognitiver Mechanismen in der Pathogenese des FOG, um die Bewertungsebene Aufgabe erweitert und ist so in der Lage auch FOG nicht nur situationsabhängig, sondern auch aufgabengebunden abzubilden. Auch für diesen Zusammenhang zu kognitiven Fähigkeiten wurden bereits durch andere Forschungsgruppen umfangreiche Daten vorgelegt [Giladi, N. et al.; 2006; S.173; Vercruyse, S. et al.; 2012; S.1644].

Zusammenfassend kann durch die starke Anlehnung des FOG-Scores an die aktuell zu Verfügung stehende wissenschaftliche Evidenz die Annahme getroffen werden, dass das Konstrukt FOG durch den FOG Score valide abgebildet wird und somit das Kriterium der Inhaltsvalidität erfüllt.

### 3.5.2. KRITERIUMSVVALIDITÄT

Der FOG-Score korreliert mit dem FOG-Questionnaire, dem Item 3.14 der MDS-UPDRS und dem Timed up and go Test. Er zeigt bei allen Korrelationsanalysen ein Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Die Spearman Korrelationskoeffizienten betragen für den FOG-Questionnaire 0,51, für das Item 3.11 0,64 und für den Timed up and go Test 0,41.

| Korrelation zwischen FOG Score und | Dient dem Nachweis der    | Spearman $\sigma$ | Signifikanz       | N   |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-----|
| FOG Questionnaire                  | Retrospektiven Validität  | 0,51              | <b>&lt; 0,001</b> | 120 |
| Timed up and go Test               | Übereinstimmungsvalidität | 0,41              | <b>&lt; 0,001</b> | 102 |
| Item 3.11 der MDS-UPDRS            | Vorhersagevalidität       | 0,64              | <b>&lt; 0,001</b> | 85  |

Tabelle 44: Korrelationen der Kriteriumsvalidität

### 3.5.3. KONSTRUKTVALIDITÄT

| Korrelationen zum FOG Score |  |                   |    |
|-----------------------------|--|-------------------|----|
| Test                        | Spearman $\sigma$<br>Korrelationskoeffizient | Signifikanz       | N  |
| Falls Efficacy Scale        | 0,33   | 0,063             | 33 |
| PANDA                       | -0,45  | 0,400             | 21 |
| Berg Balance Score          | -0,60  | <b>&lt; 0,001</b> | 31 |
| MoCA                        | -0,28  | 0,226             | 20 |
| Erkrankungsdauer            | 0,33   | 0,153             | 20 |
| Schritte                    | 0,51   | <b>&lt; 0,001</b> | 97 |
| Zeit Schritte               | 0,47   | <b>&lt; 0,001</b> | 97 |
| UPDRS III                   | 0,47   | <b>0,001</b>      | 49 |
| Alter                       | 0,18   | 0,115             | 76 |
| Hoehn und Yahr              | 0,46   | <b>&lt; 0,001</b> | 85 |
| Stürze                      | 0,14   | 0,366             | 42 |
| PDQ- 39                     | 0,48   | <b>0,029</b>      | 21 |
| MDS-UPDRS Part I            | -0,06  | 0,720             | 42 |
| MDS-UPDRS Part II           | 0,30   | 0,050             | 42 |
| MDS-UPDRS Part III          | 0,65   | <b>&lt; 0,001</b> | 84 |
| MDS-UPDRS Part IV           | 0,11   | 0,486             | 53 |
| MDS-UPDRS gesamt            | 0,50   | <b>&lt; 0,001</b> | 84 |
| Erkrankungsdauer            | 0,36   | 0,116             | 20 |
| Tagesdosis Dopamin          | 0,22   | 0,353             | 20 |

Tabelle 45: Korrelationen der Konstruktvalidität

Zum Nachweis der Konstruktvalidität sind die Korrelationskoeffizienten des FOG Scores zu bereits getesteten Instrumenten heranzuziehen. Untersucht wurden Spearman Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanzniveau zu allen in unseren Studien verwendeten Testinstrumenten. Dabei zeigen sich signifikante Korrelationen zum Berg Balance Score, zur Schrittzahl und Ganggeschwindigkeit, zur UPDRS III, zur Hoehn and Yahr, zur PDQ-39, zur MDS-UPDRS III und zum Gesamt MDS-UPDRS. Hierbei sind vor allem die Schrittzahl, die Ganggeschwindigkeit und der Part III des UPDRS und der MDS-UPDRS am nächsten mit FOG assoziiert und spiegeln dessen Konstrukt am besten wieder.

### 3.6. ERGEBNISSE WEITERER GÜTEKRITERIEN

#### 3.6.1. SKALIERBARKEIT

Es wurden N= 140 FOG-Score Datensätze zur Skalierung ausgewertet. Alle Items lieferten Korrelationskoeffizienten zwischen 0,66 und 0,81.

| Item   | Item-Skala-Korrelation | Quadrierte multiple Korrelation | Cronbach $\alpha$ , wenn Item weggelassen |
|--------|------------------------|---------------------------------|---|
| start1 | <b>0,67</b>            | 0,65                            | 0,94                                      |
| cw1    | <b>0,71</b>            | 0,80                            | 0,94                                      |
| ccw1   | <b>0,70</b>            | 0,75                            | 0,94                                      |
| door1  | <b>0,72</b>            | 0,68                            | 0,94                                      |
| start2 | <b>0,74</b>            | 0,70                            | 0,93                                      |
| cw2    | <b>0,77</b>            | 0,77                            | 0,93                                      |
| ccw2   | <b>0,81</b>            | 0,73                            | 0,93                                      |
| door2  | <b>0,66</b>            | 0,73                            | 0,94                                      |
| start3 | <b>0,68</b>            | 0,61                            | 0,94                                      |
| cw3    | <b>0,80</b>            | 0,80                            | 0,93                                      |
| ccw3   | <b>0,78</b>            | 0,76                            | 0,93                                      |
| door3  | <b>0,71</b>            | 0,66                            | 0,94                                      |

Tabella 46: Itemtrennschärfe

Alle Items zeigen deutliche Trennschärfen. Folglich bildet jedes Item einzeln FOG in ähnlichem Maß wie der Gesamtscore ab. Die Summierung der Einzelitems ist sinnvoll, da so die Abbildungsfähigkeit erhöht werden kann.

#### 3.5.2. NORMIERUNG

Da keine Norm existiert, die das Ergebnis des FOG-Score in leicht, mittel oder schwer aufteilt, wurde versucht, durch Auswertung von N= 140 Datensätzen Trennwerte zu ermitteln. Hierbei wurden als Trennwerte der Mittelwert +/- Standardabweichung definiert. So ergaben sich Trennwerte bei 1,10 und 19 Punkten, anhand derer die Patienten in 4 Schweregrade unterteilt werden könnten. Gruppe 1 mit FOG-Score Summenwerten von 0-1 wäre leicht von FOG betroffen, Gruppe 2 mit Werten von 2-10 mittleicht, Gruppe 3 mit Werten von 11-19 mittelschwer und letztlich die am schwersten betroffene Gruppe mit Werten von 20-36 Punkten. Die klinische Sinnhaftigkeit dieser statistisch bestimmten Werte bleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen.

### 3.5.3. VERGLEICHBARKEIT

Der FOG Score ist dahingehend vergleichbar, dass er mit anderen Testverfahren wie dem FOG-Questionnaire oder der Frage nach FOG im MDS-UPDRS korrelierbar ist. Hat also der Patient einen entsprechend hohen Wert im UPDRS hat er vermutlich auch einen hohen Wert im FOG-Score und umgekehrt.

### 3.5.4. ÖKONOMIE

Der FOG-Score ist durch seine geringen Anschaffungs- und Laufkosten und seiner hohen Aussagekraft ökonomisch. Alle benötigten Materialien, wie Stuhl, Klebeband für Bodenmarkierung oder Maßband, sind einfach und rasch verfügbar. Die Schulung von mit Bewegungsstörungen vertrautem Personal kann in kurzer Zeit erfolgen. Der FOG- Score ist mit einer benötigten Gesamtzeit von 15 min pro Durchlauf, inkl. Aufbau und Instruktion des Patienten, relativ schnell durchführbar.

### 3.5.5. NÜTZLICHKEIT

Kein bisheriges Verfahren ist in der Lage, kurzfristige Veränderung des FOG, wie sie häufig bei Patienten mit Parkinson zu beobachten sind, valide abzubilden. Mit seiner hohen Reliabilität, Validität und Responsiveness erlaubt der FOG-Score hilfreiche Aussagen zu Ausprägungsschwere und Therapieerfolg zu treffen. Der FOG-Score erweist sich als nützlich Patienten gezielte Therapiemöglichkeiten anzubieten, beispielsweise zur Sturzprävention, um dann den Effekt zu beurteilen.

### 3.5.6. FAIRNESS

Zum Beweis der Fairness des FOG-Score wurde beispielhaft der Effekt des Geschlechtes auf den FOG-Score bestimmt. Die Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen FOG-Summenwerten von Frauen und Männern ( $p = 0,469$ ).

| Geschlecht | Quadratsumme | Mittel der Quadrate | F     | Signifikanz  |
|------------|--------------|---------------------|-------|--------------|
|            | 40,725       | 40,725              | 0,528 | <b>0,469</b> |

Tabelle 47: Fairness Varianzanalyse

### 3.5.7. NICHT-VERFÄLSCHBARKEIT

FOG, als eine plötzliche und episodische Gangstörung, zeigt ein äußerst schwer zu imitierendes Bewegungs- und Verhaltensmuster. Es ist dem Autor keine klinische Situation bekannt, in der ein Patient diese Gangstörung exakt imitieren konnte. Eine Verfälschung des Summenwertes des FOG-Scores erscheint daher eher als unwahrscheinlich.

### 3.5.8. ZUMUTBARKEIT

Der FOG-Score ist für jeden selbständig mobilen Patienten aufgrund seiner unkomplizierten Durchführbarkeit zumutbar. Für sturzgefährdete Patienten sollte in jedem Einzelfall eine klinische Entscheidung erfolgen, ob der Erkenntnisgewinn in Korrelation zu der Gefährdung des Patienten steht, einen Sturz zu erleiden. Die Sturzgefahr kann durch wenige Fragen einfach geklärt werden [Paul, S. S.et al.; 2013; S.655] und durch Heranziehen einer Hilfsperson minimiert werden.

### 3.7. ERGEBNISSE ZUR EFFEKTSTÄRKE

#### 3.7.1. INTERVENTION PHYSIOTHERAPIE

Zur Bestimmung der Effektstärke einer physiotherapeutischen Intervention wurden N = 23 Patienten vor und nach einem Physiotherapietraining mittels FOG-Score bewertet. Mit einer Korrelation der Daten von 0,67 und einem t-Wert von 5,267 ergibt sich eine Effektstärke für die Intervention Physiotherapie von ES = 0,66. Dieser Wert spricht für einen mittelgroßen Effekt der Physiotherapie.

| FOG VOR & FOG NACH | N  | Korrelation | Signifikanz |
|--------------------|----|-------------|-------------|
|                    | 23 | <b>0,67</b> | 0,001       |

**Tabelle 48: Effektstärke Physiotherapie Korrelation**

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| Mittelwert FOG VOR- FOG NACH     | 6,43        |
| t-Wert für abhängige Stichproben | 5,267       |
| Signifikanz des t-Wertes         | < 0,001     |
| Effektstärke                     | <b>0,66</b> |

**Tabelle 49: Effektstärke Physiotherapie**

#### 3.7.2. INTERVENTION LEVODOPA

Zur Bestimmung der Levodopa-Effektstärke wurden N = 20 Patienten einmal in ihrem Morgen-OFF und einmal nach einer Levodopa-Testdosis mittels des FOG-Scores bewertet. Mit der ON-OFF Korrelation von 0,74 und dem t-Wert von 5,37 wurde die Effektstärke der Levodopa-Intervention (ES = 0,87) berechnet. Jeder Effektstärke-Wert über 0,80 spricht für einen großen Effekt.

| FOG OFF & FOG ON | N  | Korrelation | Signifikanz |
|------------------|----|-------------|-------------|
|                  | 20 | <b>0,74</b> | < 0,001     |

**Tabelle 50: Effektstärke Levodopa Korrelation**

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| Mittelwert FOG OFF- FOG ON       | 9,55        |
| t-Wert für abhängige Stichproben | 5,37        |
| Signifikanz des t-Wertes         | < 0,001     |
| Effektstärke                     | <b>0,87</b> |

**Tabelle 51: Effektstärke Levodopa**

### 3.8. ERGEBNISSE ZUM KURZZEITEFFEKT VON LEVODOPA AUF FREEZING OF GAIT

#### 3.8.1. QUALITATIVE LEVODOPA-EFFEKTE

Es zeigt sich, dass 80% (N=16) der Patienten trotz Levodopa-Therapie weiterhin an FOG leiden und lediglich 20% (N=4) weder Festination noch akinetisches Freezing erleben.



### 3.8.2. QUANTITATIVE LEVODOPA-EFFEKTE

In der Berechnung der Vor-Levodopa FOG-Score-Summenwerte erzielten die Patienten im Median eine Punktzahl von 15 (IQR 7,75-27,5). Die Nach-Levodopa FOG-Score-Summenwerte waren signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger mit einem Median von 3,5 (IQR 1-11,25). Die Effektstärke des Levodopa und dementsprechend das Cohan's d betrug 0,87. Lediglich ein Patient mit einem Vor-Levodopa FOG-Score-Summenwert von 3 verbesserte sich nicht durch die Levodopa-Therapie.

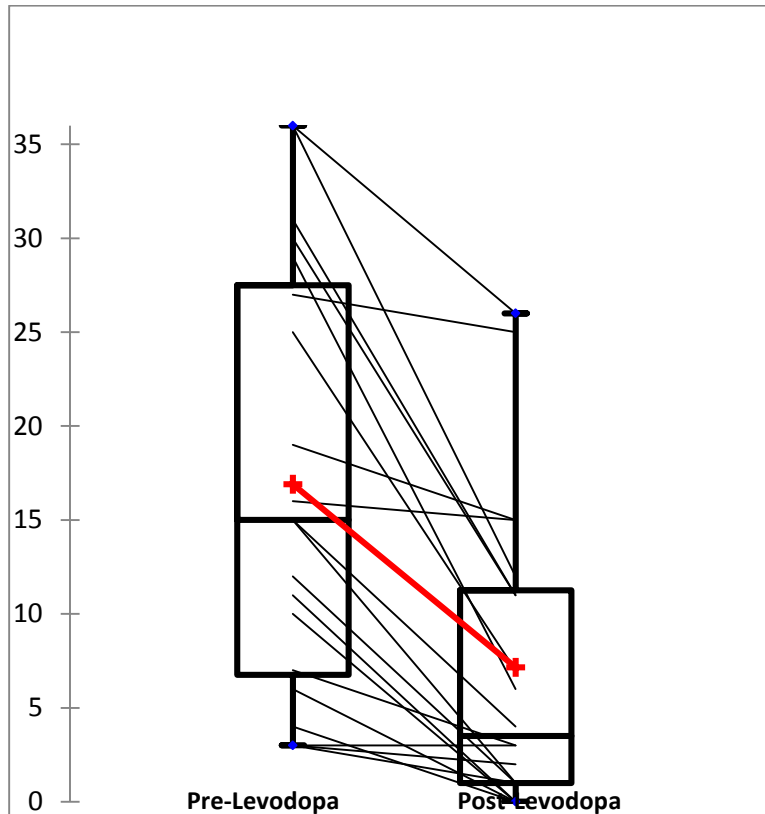


Abbildung 17: FOG-Score Summenwerte vor und nach Levodopa-Gabe

### 3.8.3. ITEMANALYSE IN ABHÄNGIGKEIT DER OFF-FOG PHÄNOMENOLOGIE

Insgesamt wurden  $N=480$  Itemwerte (20 Patienten  $\times$  12 Items  $\times$  2 Medikamenten-Zustände) bzw. 240 ON-OFF Itempaare gesammelt. Von diesen Paaren haben sich 56,7% gebessert, 40% waren unverändert und 3,3% ( $N=8$ ) haben sich verschlechtert. Analysen der Post-Levodopa Werte decken auf, dass sich alle Vor-Levodopa-Ratings mit Werten 1, 2 und 3 mit etwa gleich großen Ansprechraten von 80% gebessert haben. Zudem zeigen Nach- und Vor-Levodopa Ratings ein lineares Korrelationsverhältnis (Spearman  $\sigma = 0,52$ ,  $p < 0,001$ ). Levodopa führt bei Vor-Levodopa Ratings von 1, 2 und 3 in 75%, 55,1% und 27% zu einem Verschwinden von FOG. Umgekehrt verändert Levodopa die Vor-Levodopa Ratings von 3, 2, 1 und 0 in 25%, 16%, 5% und 1% zu einer 2, also akinetischem FOG, welches überwindbar ist. Mittelwertsvergleiche der OFF-ON-Itempaare unterscheiden sich signifikant für die Ratings 0, 2 und 3 ( $p < 0,008$ ). Festination nimmt eine Mittelstellung zwischen 0 und 2 ein, unterscheidet sich jedoch statistisch von 3 ( $p < 0,008$ ).

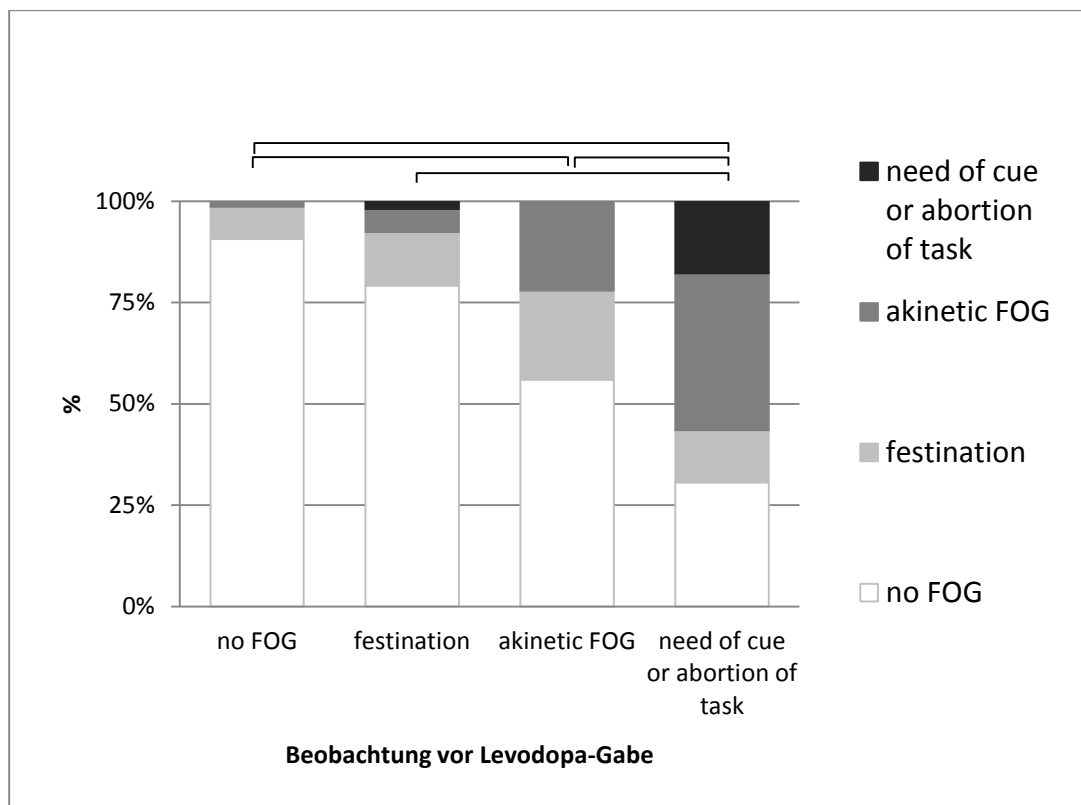


Abbildung 18: Aufteilung der Itemwerte nach Levodopa-Gabe in Bezug zu denen vor Levodopa-Gabe<sup>16</sup>

<sup>16</sup> Die Klammern deuten einen signifikanten Mittelwertsunterschied an ( $p < 0,008$ ).

## 4. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erlauben eine erste kritische Würdigung der klinimetrischen Güte des von unserer Arbeitsgruppe vorgeschlagenen FOG-Scores [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012]. Zusätzlich sind die Ergebnisse Grundlage für Erklärungsansätze über die Pathophysiologie des FOG, die Behandelbarkeit und seine phänomenologische Klassifikation.

### 4.1. DER FOG-SCORE IST OBJEKTIV, RELIABEL UND VALIDE

#### 4.1.1. KURZE DARSTELLUNG DES ERREICHTEN

Der gesamte erhobene Datensatz ist mit über 100 FOG-Scores für allgemeine und viele spezielle Fragestellungen statistisch ausreichend. Trotzdem sind einige Hypothesen nicht mit allerletzter statistischer Sicherheit zu beweisen und die Ergebnisse liefern uns nur Hinweise zur Beantwortung der aufgestellten These. Trotz protokollierten Ablaufes der Datenerhebung ist eine vollständig lückenlose Datensammlung im klinischen Alltag schwer zu realisieren. Als Vorgehen zum Umgang mit unvollständigen Datensätzen wurde ein konservativer Ansatz gewählt, indem zwei der erhobenen Datensätze mit fehlenden Daten für vergleichende und korrelierende Analysen ausgeschlossen wurden.

Durch Analyse der Itemtrennschärfen und der Itemdimensionalität konnten wir zeigen, dass die gewählte Zusammensetzung des FOG-Scores aus Provokationssituationen und Aufgaben zu einem sinnvollen Ergebnis führt. Jedes verwendete Item und jede verwendete Aufgabe trägt zur Abbildung der Schwere von FOG bei. Weiter konnten wir mittels logischen Überlegungen folgern, dass der FOG-Score alle drei Formen der Objektivität hinreichend erfüllt. Zum einen ist seine Durchführung objektiv, da er standardisiert abläuft. Weiter ist der FOG-Score durch sein ordinal-skaliertes Auswerteschema von 0-3 auswertobjektiv und seine Interpretation ist objektiv, weil man mittels des Summenscores von 0-36 eindeutige Aussagen zwischen zwei unterschiedlichen Ergebnissen treffen kann.

Wir konnten aus Korrelationsanalysen folgern, dass für den FOG-Score eine hohe Reliabilität angenommen werden kann. Insbesondere zeichnet sich der Score durch eine hohe Intra-Rater- und Retest-Reliabilität aus. Weiter besticht der FOG-Score bei unabhängiger Betrachtung der Items, der Situationen und der Aufgaben mit einer hohen internen Konsistenz. Ein Vergleich des FOG-Scores mit konvergenten Messmethoden, wie dem Item Freezing when walking der UPDRS, wies gute Korrelationskoeffizienten auf.

Wir zeigen, dass der FOG-Score valide ist. Hinweise für Inhaltsvalidität des FOG-Scores lieferten Analysen bezüglich der Charakterisierung von FOG. Hierbei sind die Arbeiten von Fahn et al. [Fahn, S.; 1995; S.53], Schaafsma et al. [Schaafsma, J. D.et al.; 2003; S.391] und Giladi et al. [Giladi, N.et al.; 2006; S.173] zu benennen, die die Relevanz von Situationen und Aufgaben sowie der Bedeutung mentaler Vorgänge in der Pathophysiologie von FOG aufgezeigt haben, und deren Ideen in die Konstruktion des Scores eingeflossen sind. Zum Nachweis der Kriteriumsvalidität zogen wir die Berechnung des Spearman Korrelationskoeffizienten zwischen dem FOG-Score mit dem FOG-Questionnaire, dem Timed up and go-Test und dem Item 2.14 der UPDRS heran. Alle drei untersuchten Korrelationen dienen dem Nachweis unterschiedlicher Aspekte der Kriteriumsvalidität. Das Item 2.14 der UPDRS diente dabei beispielsweise dem Nachweis der Vorhersagevalidität, da man bei schlechter Bewertung des Items auch von hohen Summenwerten des FOG-Scores ausgehen kann. Der FOG-Questionnaire deckte den retrospektiven Aspekt der Validität und der Timed up and go-Test den übereinstimmenden

Aspekt der Validität ab. Die Ursache für den Nachweis der Konstruktvalidität ist die Klärung der Frage nach dem was der Test überhaupt misst. Hierbei wurden Tests herangezogen, die offensichtlich mit FOG in Verbindung stehen. Mit den bestimmten Koeffizienten zu Konstrukt nahen Testverfahren kann man davon ausgehen, dass der FOG-Score auch wirklich vorgeben kann, FOG abzubilden.

Der FOG-Score zeichnet sich durch eine hohe Responsiveness auf physiotherapeutische und dopaminerge Interventionen aus. Er besticht als Instrument mit der Fähigkeit zur Detektion und auch zur Abbildung und zum Nachweis von Veränderungen der FOG-Schwere. Er kann somit in der Diagnose von FOG eingesetzt werden und zur Erkundung neuer Therapiemöglichkeiten beitragen.

Zusammenfassend sprechen alle Ergebnisse für das objektive, reliable, valide und responsive Verhalten des FOG-Scores.

#### *4.1.2. WAS IST INNOVATIV, WAS WAR BEKANNT UND WURDE BESTÄTIGT*

Obwohl die bisherigen Untersuchungen der Kollektive A und B einige der hier vorgestellten Thesen bereits prognostizierten und statistische Hinweise lieferten („Clinimetric analyses show a high inter-rater reliability and a high test-retest reliability.“; „Examination during OFF-medication states would produce a higher sensitivity of the new score to detect freezing episodes.“; „Future studies will have to determine its responsiveness to interventions, and its sensitivity to detect FOG in Parkinsonian patients.“ [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012], schien es notwendig, die Datenbasis für die Darstellung der Testgüte des FOG-Scores zu erweitern. Kollektiv C zielte also ergänzend auf die Erfassung spezifischer Daten, die der Bestätigung der Interventions-Responsiveness und der Detektionssensitivität des FOG-Scores dienen, ab. Vollständig neu war dabei die Erfassung des FOG-Scores nach einer standardisierten medizinischen Intervention, was die entsprechende Abschätzung der Responsiveness des FOG-Scores erlaubt. Ebenso neu war die Fähigkeit zur Abbildung kleiner Veränderungen in der FOG-Schwere, die unter kontrollierter Medikamenten-Gabe entstanden sind. Die Zusammenfassung aller daraufhin vorliegenden FOG-Score-Daten ermöglichte letztendlich die erneute und vollständige Überprüfung der allgemeinen klinimetrischen Gütekriterien.

Die bisher in der Literatur aufzufindenden Fragekataloge zum Thema motorische Blockaden müssen als deutlich durch die subjektive Wahrnehmung des Patienten eingefärbte Abbilder des FOG verstanden werden. Zudem ist der bislang am häufigsten eingesetzte Fragebogen, der FOG-Questionnaire, unverhältnismäßig auf die Dauer der FOG-Episoden fokussiert [Giladi et al.; 2000; S.165]. Sowohl die Patientensicht als auch die Dauer der Episoden sind zwar sehr wohl wichtige und notwendige Dimensionen zur Einschätzung der klinischen Bedeutsamkeit von FOG-Episoden, sie bilden aber die eigentliche Schwere des FOG nicht sicher ab und sind daher als Korrelationsparameter ungeeignet [Shine, J. M.et al.; 2011]. Aufgrund seiner an der Schwere der beobachtbaren Gangstörung ausgerichteten Skalierung ist der FOG-Score Summenwert hingegen geeignet, die Schwere von FOG abzubilden. Der FOG Score ist zudem das erste Instrument, das FOG durch einen Experten bewerten lässt. Der entstehende Summenscore ist unabhängig von der Patientenmeinung. Da die Patienteneinschätzung zeitlich stabil ist und raschen Änderungen meist nicht unmittelbar folgt, sind Mehrfachmessungen innerhalb kurzer Zeit nur mit dem FOG Score durchführbar.

Aus dem Vergleich mit der für die Beurteilung der dopamin-sensitiven Parkinsonsymptome konstruierten UPDRS [Fahn S, M. C. C. D. G. M. e.; 1987] lassen sich weitere Rückschlüsse hinsichtlich der Validität des FOG-Scores ziehen. Die Konkordanzanalyse des FOG-Scores mit dem motorischen Teil der UPDRS zeigte mit einem Spearman Korrelationskoeffizienten von 0,47 nur eine mässige Korrelation. Die UPDRS ist schlichtweg zur Erfassung der Kardinalsymptome des IPS konstruiert.

Gangnitiierungsstörungen werden in der Skala lediglich in einer einzigen Frage thematisch und so unzureichend abgebildet. Ein Patient kann sehr wohl an schweren motorischen Blockaden leiden, obwohl er seine Symptome wie Akinese, Rigor und Tremor medikamentös gut beherrscht. Er würde daher kaum auf der UPDRS punkten, jedoch im FOG-Score einen sehr hohen Wert erzielen.

Der Vergleich zwischen dem durch einen Untersucher bewerteten FOG-Score und anderen Fragebögen zeigt, dass der FOG-Score schwächer mit jenen Skalen korreliert, die vom Patienten selbst beurteilt werden (FOG-Questionnaire, Falls Efficacy Scale, MDS-UPDRS Part I und II). Hinsichtlich der Konkordanz zur motorischen Subskala der UPDRS besteht aber eine engere Korrelation. Dies liegt zum einen sicher an der größeren methodischen Verwandtschaft der beiden Untersucher-gerateten Instrumente [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012]. Möglicherweise verweist diese höhere Konkordanz aber auch eine höhere Validität des FOG-Scores gegenüber dem FOG-Questionnaire, insbesondere durch die Abbildung aktueller motorischer Zustände.

|                  | FOG-Questionnaire       |                   | FOG-Score               |                   |
|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|                  | Korrelationskoeffizient | Signifikanzniveau | Korrelationskoeffizient | Signifikanzniveau |
| UPDRS I          | 0,20                    | < 0,001           | -0,06                   | 0,720             |
| UPDRS II         | 0,40-0,66               | < 0,001           | 0,30                    | 0,050             |
| UPDRS III        | 0,28-0,49               | < 0,001           | <b>0,65</b>             | <b>&lt; 0,001</b> |
| PDQ-39           | 0,12-0,55               | 0,011-< 0,001     | 0,48                    | 0,029             |
| FOG when walking | 0,43-0,74               | < 0,001           | <b>0,64</b>             | <b>&lt; 0,001</b> |
| Walking          | 0,23-0,34               | < 0,001           | 0,33                    | 0,146             |

Table 52: Vergleich FOG-Questionnaire und FOG-Score

Der innovative FOG-Score scheint daher dank der Experten-beurteilten FOG-Schwere dem FOG-Questionnaire überlegen. Diese Aussage kann mit der 2011 erschienene Arbeit „Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson’s Disease“ von Shine et al. [Shine, J. M.et al.; 2011] untermauert werden. Diese Arbeit legte ihr Augenmerk vor allem auf den Vergleich der erzielten FOG-Questionnaire-Ratings mit der tatsächlich vorliegenden FOG-Erkrankungsschwere. Hierzu wurden 24 Parkinson-Patienten mit anamnestisch evaluierbaren Freezing-Episoden mit zwei unterschiedlichen Rating-Methoden bewertet. Zuerst mussten die Patienten die beiden existierenden Formen des FOG-Questionnaires komplettieren, bevor sie im Anschluss verschiedene Gangmanöver zu bewältigen hatten, die zur weiteren Bewertung durch zwei Experten per Videoaufnahme festgehalten wurden. Die so entstandenen Ergebnisse der FOG-Häufigkeiten und Dauer wurden korreliert und weiter statistisch verglichen. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Formen des FOG-Questionnaire und der objektiv beurteilten FOG-Häufigkeit und Dauer. Diese Ergebnisse stellen letztlich die Effektivität des FOG-Questionnaires in der Beurteilung von FOG teilweise in Frage und betonen die Notwendigkeit eines neuen Instrumentes zur FOG-Beurteilung, das in der Lage ist FOG objektiv auf einer Skala abzubilden.

#### 4.1.3. KRITIK UND WEITERE EINORDNUNG DES FOG-SCORES

Es bleiben aber auch Anforderungen unbearbeitet, denen sich der FOG-Score zukünftig zu stellen hat. Zudem existieren noch ungelöste Probleme im Ablauf und in der Auswertung, die im zukünftigen Validierungsprozess sicherlich zu betrachten sind.

##### Stabilität des Scores

Ein relevanter und bislang unbeachteter, aber möglicherweise limitierender Aspekt ist der fehlende Nachweis, dass der FOG-Score bei ein- und demselben Patienten in vergleichbaren Situationen auch

stabile Ergebnisse produziert. Um diese Intra-Subjekt-Stabilität des Instrumentes FOG-Score nachzuweisen, ist die Erhebung eines entsprechenden Datensatzes unbedingt notwendig. Mit den für diese Arbeit vorliegenden Daten ist dieser Nachweis nicht vollständig zu führen. Ohne den Nachweis eines stabilen Testes fehlt letztlich der sichere Beweis dafür, dass sich unterschiedliche FOG-Score Summenwerte hinsichtlich einer Intervention signifikant unterscheiden und nicht allein durch eine hohe Intra-Subjekt Variabilität zu erklären sind. Diese Untersuchungsreihe sollte nachgeholt werden. Da jedoch ein Patient, aufgrund von diversen Einflüssen, wie etwa Schlafdauer oder Essen, fast nie zu einem bestimmten Tageszeitpunkt in ein und demselben Zustand ist, wird es eine große Herausforderung sein solche Einflüsse zu steuern, damit sie nicht das Ergebnis beeinflussen.

#### **Systematische Fehler - Bias**

Weiter kritisch beobachtet werden muss das Auftreten sog. systematischer Fehler (*engl. bias*) bei der Bewertung von Fragebögen oder Testsituationen. Hierbei sind Messfehler gemeint, die selbst bei wiederholten Messungen sich nicht im Mittel aufheben. In der vorliegende Studie sind folgende Bias zu diskutieren: (i) Auswahlbias, (ii) Beurteilungsbias, (iii) Auswertebias

In der Auswahl der bewerteten Patienten sollte ein Gleichgewicht zwischen motivierten und weniger motivierten Patienten bestehen, da nur so vom Patientenwillen unbeeinflusste Ergebnisse zustande kommen. Eine reine Auswahl motivierter und mobiler Patienten könnte den Effekt der medikamentösen Intervention auf FOG dahingehend verändern, dass eine geringere Effektstärke nachzuweisen ist. Eine Konzentrationssteigerung auf den Parcours, gepaart mit einem gesteigerten Ehrgeiz, könnte zudem eine Reduktion der Auftretungswahrscheinlichkeit von FOG bereits im OFF-Medikamentenzustand zur Folge haben und so die Besserung des FOG-Verhalten nach der Intervention objektiv minimieren. Bestünde das verwendete Kollektiv aus lediglich unmotivierten Patienten besteht die Gefahr eventuell im Erzielen von unnötig schlechten Ergebnissen, Abbrüchen der Testdurchführung und Sammeln unvollständiger Datensätze, da ein Ausscheiden aus der Untersuchungsreihe bei solchen Teilnehmern wahrscheinlicher ist.

Die im Ablauf des Kollektiv C festgeschriebene Medikamenten-Testdosis konnte nicht ausschließlich durch Verwendung oral verfügbarer Levodopa-Präparate erfolgen, sondern musste in N = 5 Fällen durch die subkutane Gabe von Apomorphin ersetzt werden. Dieser Schritt war notwendig geworden, da diese Patienten in ihrem morgendlich OFF-Medikamentenzustand teilweise an Schmerzen oder sichtlich massiv an ihrer Akinese litten und man nicht bis zum Einsatz der oralen Medikation warten wollte. Obwohl Apomorphin als D<sub>2</sub>-Rezeptoragonist ähnliche Effekte wie Levodopa auf das IPS hat, kann man nicht von einer uneingeschränkten Gleichheit ausgehen. Selbst Giladi macht in seiner Übersichtsarbeit zur medikamentösen Therapie von FOG [Giladi, N.; 2008; S.482] keine Aussagen zum Wirkeffekt von Apomorphin auf FOG. Unsere Beobachtungen, vor Beginn der eigentlichen Versuchsreihe, deuten jedoch auf annähernd gleich große Effekte auf die FOG-Schwere hin, selbst wenn der Apomorphin-Effekt rascher eintritt.

Ein weiterer Aspekt der Datenqualität, der allerdings mit dem Beobachter in Zusammenhang steht, ist dessen Beeinflussung durch äußere Gegebenheiten. Solche Einflüsse werden meist Confounder genannt. Ein möglicher Confounder könnte das Wissen der Rater über den jeweiligen Medikamenten-Zustand der Patienten sein. Die Rater könnten folglich unbewusst die Patienten im Medikamenten-ON in ihrer FOG-Schwere als weniger betroffen beurteilt haben. Da jedoch beide Untersucher ausgewiesene Spezialisten in der Bewertung des FOG-Scores und unbeeinflusst geblieben sind, sollten demnach bei deren Auswertungen nur vernachlässigbar kleine Fehler aufgetreten sein. Dies zeigen vor allem Beobachtungen der Intra-Rater-Reliabilität, da dort Video-dokumentierte FOG-Analysen, bei

denen der Rater jegliche Zuordenbarkeit der Videos verloren hatte, durchgeführt wurden und letztendlich keine Ergebnisdifferenzen aufgetreten sind.

Die Beurteilung des FOG-Verhaltens erfolgte im Kollektiv C ohne Video-Dokumentation. Für das finale Ergebnis musste daher teilweise rasch entschieden werden, ob der Patient festiniert, akinetisch ist, *frozen* oder interventioniert werden muss. Dies ist in der Praxis fehlerbehaftet. Ungeachtet dessen wird die Beurteilung des FOG-Verhaltens erschwert, da trotz des Auswerteschemas noch Grauzonen existieren. Es ist eben schwer möglich zwischen einer akinetischen Freezing-Episode, also eine 2, und einer einfachen Pause im Ablauf, eine 0, zu unterscheiden. Dies würde bedeuten, um zwangsläufig richtig zu liegen, müsste man nachfragen und so den gesamten Ablauf stören. Hierbei sind vor allem demente Patienten kritisch zu sehen, da sie häufig während des Redens nicht Gehen, was die korrekte Durchführung der Aufgabenstellung 3 zusätzlich behindert. Weiter wurde der Rater, aufgrund ethischer Bedenken, nicht gegenüber der Intervention verblindet. Hier ist sicherlich die vollständige Problematik nicht-verblindet erhobener Studiendaten zu diskutieren, insbesondere, ob das Gespann Rater-Patient nicht umfassend einem Bias aufgelaufen ist. Dies ist eine der wesentlichen Kritikpunkte an der Studie.

#### **Praktische Aspekte in der Erhebung des FOG-Scores**

Grundsätzlich erwies sich die Durchführung der OFF-Testung des FOG-Scores bei einigen Patienten als schwierig bzw. zur FOG-Analyse als nicht praktikabel. Ein Teil dieser Patienten war in ihrem Medikamenten-OFF so schwer von Akinese betroffen, dass die Durchführung des FOG-Scores aufgrund von Sturzgefahr nicht sinnvoll erschien. Sie wurden deshalb stets mit einer 3 bewertet. Der andere Teil der Patienten konnte den Parcours, unter Hinzuziehen einer zweiten Person, die das Geschehen überwachte und eventuell eingreifen konnte, zwar durchlaufen, der Rater war jedoch in der Analyse und Bewertung des FOG äußerst eingeschränkt. Der Rater hat hierbei das große Problem zwischen einer akinetischen Freezing-Episode und einem willkürlichen Stopp zu unterscheiden, da beide visuell praktisch nicht zu unterscheiden sind. An schwer akinetische Patienten macht es folglich wenig Sinn den FOG-Score durchzuführen, da er keine sinnvolle Aussage zulässt [Bloem, B. R. et al.; 2004; S.871].

#### **Andere Dimension von FOG**

Obwohl der Summenscore des FOG-Scores die Erkrankungsschwere gut abbildet und das Bewertungsschema das Beinbewegungsmuster erfassen kann, bleiben andere Dimensionen in der Auswertung des FOG unberücksichtigt. Beispielsweise kann man bei Betrachtung der Auswertung keine genaue Aussage darüber treffen, wie häufig bzw. in welcher Frequenz FOG in jeder Situation aufgetreten ist. Zudem wird keine Aussage über die Dauer der Freezing-Episoden getroffen. Beide Dimensionen spielen jedoch in der Patienten-Bewertung von FOG eine wichtige Rolle. Folglich wäre zu überlegen, ob der FOG-Score um diese Dimensionen zu erweitern ist. Eine mögliche Erweiterung des FOG-Scores sähe so aus, dass kein oberer Grenzwert von 36 definiert wäre. Ein Mehrfach-Rating bestimmter Aufgaben und Situationen könnte so die Freezing-Häufigkeit integrieren.

#### **Standardisierung des FOG-Score**

Standardisierte Abläufe sind unumgänglich, um das Gütekriterium der Objektivität zu gewährleisten. Zwar haben wir bereits einige Maßnahmen hierzu getroffen, es bleiben jedoch Aspekte, die eine weitere Standardisierung ermöglichen würden. Beispiele hierfür sind die Größe des Raumes, die Lichtverhältnisse während der Messung, die zu durchquerende Tür und das verwendete Equipment. Größe und Lichtverhältnisse des Raums spielen beide dahingehend eine entscheidende Rolle, da ein dunkler, beengter Raum den Patienten emotional belasten kann. Er kann sich etwa eingeengt fühlen und allein durch diese Belastung FOG häufiger triggern, was im Sinne der Provokation von FOG günstig sein könnte. Man sollte weiter festlegen, ob die zu durchquerende Tür nach außen oder nach innen zu

öffnen ist oder ob die Tür eine definierte Breite aufweisen muss, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Parameter einen Einfluss auf FOG bewirken können. Zusätzlich zu solchen Maßnahmen sollte ein für den Patienten konzipiertes Instruktions-Protokoll entwickelt werden, das den Ablauf genauestens beschreibt und somit Einflüsse und Fehler durch mündliche Instruktionen minimiert.

Trotz dieser Kritikpunkte ist festzuhalten, dass das Ausmaß der Standardisierung des FOG-Scores bereits jetzt hoch ist. Die Kritikpunkte sind gleichzeitig den Stärken des FOG-Scores geschuldet. Dank den kurzen Evaluationsstrecken und der sich daraus ergebenden geringen räumlichen Ausdehnung, ist der FOG-Score in Patientenzimmern durchführbar. Zwar wären diese Probleme bei Verwendung eines speziellen Durchführungszimmers nicht gegeben. Nach unserer Ansicht ist jedoch die Einrichtung eines Ganganalysezimmers für die Beurteilung von Freezing nicht nötig. [Schaafsma, J. D. et al.; 2003; S.391].

#### **Ausblick**

Unabhängig von den noch bestehenden Kritikpunkten ist der FOG-Score durch seine rasche Durchführbarkeit, seinen geringen Kosten und seinem hohen Aussagewert geradezu prädestiniert für den Einsatz im klinischen Alltag. Er erlaubt Aussagen über Veränderungen des FOG und kann so dazu beitragen die Wirksamkeit einer Intervention, egal ob medikamentös, physiotherapeutisch oder neurochirurgisch, zu bewerten. Da im klinischen Alltag häufig und recht schnell Medikamentenveränderungen durchgeführt werden, wäre der FOG-Score mit seiner Einfachheit ein Instrument, das gerade bei Mehrfachmessungen den klinischen Alltag erleichtern könnte.

## **4.2. LEVODOPA VERBESSERT FREEZING OF GAIT**

### *4.2.1. KURZE DARSTELLUNG DES HIER ERREICHTEN ERGEBNISSES*

Mit dem hier geführten Nachweis der Effektivität einer standardisierten Levodopa-Dosis (Apomorphin-Dosis) auf den FOG-Score gelingt einerseits die Darstellung des FOG-Scores als ein geeignetes Instrument zur Abbildung der Schwere von FOG, andererseits die Unterstützung der These, dass das dopaminerge Defizit der IPS-Patienten eine notwendige, aber keine uneingeschränkt hinreichende Bedingung für das Vorliegen von FOG ist.

### *4.2.2. WAS IST ZU DOPAMINERGEN EINFLÜSSEN AUF FOG BEKANNT UND WIE LÄSST SICH UNSER ERGEBNIS EINORDNEN*

#### **Pharmakotherapeutische Therapieoptionen von FOG**

Generell verfolgen alle Therapieoptionen, die vermeintlich FOG bessern können, drei gemeinsame Hauptziele. Ziel eins ist die Reduktion der Freezing-Episoden, Ziel zwei ist die Reduktion des Sturzrisikos und Ziel drei verfolgt die Verbesserung der Alltagstauglichkeit. Letztlich versucht man die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu steigern [Giladi, N.; 2008; S.482].

Wegen seiner klinischen Relevanz ist FOG in letzter Zeit in den Fokus der Forschung gerückt. In seiner Übersichtsarbeit fasst Giladi die bekannten Therapieoptionen zusammen und ordnet sie nach eigener Empfehlung der Wirksamkeit in vier Klassen [Giladi, N.; 2008; S.482]. Das einzige Medikament, welches in dieser Einteilung damals bereits als Klasse A Medikament bezeichnet wurde und somit als Medikament der Wahl galt und gilt, ist die Dopaminvorstufe Levodopa.

Im Zusammenhang mit der Effektivität der Therapieverfahren bestand lange die Annahme von Mizuno et al., dass FOG als Resultat einer reduzierten Noradrenalin-Konzentration im degenerierten Locus coeruleus und einer darauffolgenden Imbalance zwischen Noradrenalin und Dopamin [Mizuno, Y. et al.; 1994; S.29] entsteht. Zur Bestätigung dieser Hypothese wurden verschiedene Studien mit



Methylphenidat (MPD) durchgeführt. Methylphenidat erhöht durch Inhibition des präsynaptischen Dopamin und Noradrenalin Transporters die synaptische Konzentration beider Neurotransmitter. Obwohl Studien, wie die von Devos et al., die Effektivität von Methylphenidat zur Besserung von Gangstörungen bestätigten [Devos, D.et al.; 2007; S.470], konnte eine durch Espay et al. 2011 publizierte Placebo-kontrollierte, doppelblind durchgeführte Studie diesen Sachverhalt nicht bekräftigen [Espay, A. J.et al.; 2011; S.1256]. Devos et al. wählten damals ein blinded, repeated-measure Design zur Überprüfung. Sie untersuchten 17 STN-stimulierte Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten. Zeitpunkt 1 war die Baseline-Untersuchung ohne Methylphenidat und Zeitpunkt 2 war die Abschlussuntersuchung nach einer drei-monatigen stabilen Methylphenidat-Phase mit einer täglichen Behandlungsdosis von 1mg/kg Körpergewicht. Alle Patienten wurden zusätzlich an den jeweiligen Untersuchungstagen während ihrer OFF- und ihrer ON-Medikamentenphase mittels verschiedenster Fragebögen untersucht. Zur Evaluation wurden neben einem Stand-Walk-Sit-Test (SWS-Test) und der Tinetti-Scale, auch der Part III der UPDRS und die Dyskinesia Rating Scale herangezogen. Es wurde bei der Untersuchung im OFF-Medikamentenzustand nach der drei-monatigen Methylphenidat-Phase eine Verbesserung in der Zeit und der Schrittzahl des SWS-Test, der Freezing-Episoden, der Tinetti-Scale und des UPDRS Part III beobachtet. Ähnliches konnte auch im ON-Medikamentenzustand beobachtet werden. Devos et al. folgerten schließlich, dass eine chronische Therapie mit Methylphenidat den Gang und die motorischen Symptome auch ohne eine entsprechende Levodopa Medikation verbessert und die Ansprechfähigkeit dieser Symptome sogar noch erhöht [Devos, D.et al.; 2007; S.470]. Espay et al. wählten in ihrer Arbeit „Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: A randomized clinical trial“ [Espay, A. J.et al.; 2011; S.1256] im Vergleich zu Devos et al. ein Placebo-kontrolliertes, double-blinded Studiendesign. Das Studienkollektiv aus N= 23 Patienten wurde hierfür in zwei Gruppen randomisiert, wobei jede Gruppe jeweils für 12 Wochen als Placebo-Gruppe und als MPD-Gruppe fungierte. Der Übergang der Gruppen erfolgte nach einer 3 wöchigen Übergangsphase. Primäre Zielparameter waren der Gruppenvergleich zur Woche 4 und 12 hinsichtlich der Schrittlänge und der Gehgeschwindigkeit. Als sekundäre Zielparameter wurden die Veränderungen der UPDRS, des FOG-Questionnaires und der durch ein Tagebuch dokumentierten Freezing-Episoden. Bei Untersuchung der 17 vollständigen Datensätze konnte weder eine signifikante Verbesserung der primären Zielparameter, noch eine Verbesserung in den sekundären Zielparametern nachgewiesen werden. Die Methylphenidat-Gruppe zeigte sogar eine leichte Verschlechterung des FOG-Questionnaires und des UPDRS-Scores im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Espay et al. folgerten letztlich, dass eine Methylphenidat-Therapie nicht in der Lage sei Gang zu verbessern und eventuell sogar negative Auswirkungen auf die motorische Funktion, der Schläfrigkeit und der Lebensqualität hat [Espay, A. J.et al.; 2011; S.1256]. Zwei Aspekte des Studiendesigns könnten ursächlich für diese unterschiedlichen Ergebnisse sein. Einerseits konnte nachgewiesen werden, dass niedrigere Dosen an Methylphenidat (10-20mg) [Pollak, L.et al.; 2007; S.145] in der Behandlung von FOG effektiver sind als höhere Dosen (Devos et al.: 50-80mg; Espay et al.: ~ 65mg). Folglich könnten allein die verwendeten Dosisunterschiede in beiden näher betrachteten Studien ausschlaggebend für die kontroversen Ergebnisse sein. Andererseits könnte auch die Dosis von Levodopa eine entscheidende Rolle zum Ergebnis beitragen. Devos-Studienpatienten wurden im Mittel mit 675 mg Levodopa behandelt, Espay-Patienten waren sogar durchschnittlich mit 1630 mg Levodopa behandelt worden. Dieser große Dosisunterschied sollte in der Lage sein durch Erreichen eines *ceiling effects* in Bezug auf Levodopa die positiven Effekte der Methylphenidat-Behandlung zu überlagern [Espay, A. J.et al.; 2011; S.1256].

In der LARGO Studie konnten Rascol et al. feststellen, dass die täglich Einnahme von 1mg Rasagilin die mittlere tägliche OFF-Zeit reduziert und Symptome bei Patienten mit Motorfluktuationen verbessert. Laut den Analysen bezüglich des Effektes von Rasagilin auf FOG zeigt sich eine signifikante Verbesserung [Rascol, O. et al.; 2005; S.947], jedoch ist die klinische Relevanz bei einem grenzwertigem Signifikanzniveau kritisch zu bewerten. Zwar verbessert Rasagilin die OFF-Zeit, ob es jedoch Einfluss auf FOG nehmen kann, bleibt bei kritischer Würdigung der Ergebnisse äußerst fraglich. Möglicherweise könnte der benannte Nachweis einem Nebeneffekt der allgemeinen motorischen Besserung entsprechen. FOG tritt eben am häufigsten im OFF bzw. in hypodopaminergen Zuständen auf. Ob und welche Rolle Rasagilin in der Therapie oder Prävention des FOG spielen wird, ist gegenwärtig nicht zu beantworten.

#### **Bekannte Effekte auf FOG**

Betrachten wir zuerst die Therapieoptionen einzelner FOG-Typen. Grundsätzlich gelingt die Behandlung von FOG mit allen Präparaten, die die OFF-Zeit der Patienten reduziert. So lassen sich die Häufigkeit von Freezing-Episoden, Einschränkungen auf den Alltag und die Sturzgefahr reduzieren. L-Dopa ist von allen dopaminergen Substanzen Therapeutikum der Wahl, da es am besten in der Lage ist Schwere und Häufigkeit zu minimieren [Giladi, N.; 2008; S.482].

In unseren und anderen Untersuchungen wurde sichtbar, dass auch physiotherapeutische Intervention, z.B. externe Stimuli, ähnliche Effekte wie L-Dopa erzielen können [Brichetto, G. et al.; 2006; S.31; Frazzitta, G. et al.; 2009; S.1139]. Als Erklärung hierfür gilt die Aktivierung paralleler, nicht dopaminergere Funktionskreisläufe, die zwar nicht direkt eine Rolle im Pathomechanismus spielen, aber in der Lage sind das gestörte Areal zu überbrücken [Azulay, J. P. et al.; 1999; S.111; Rossignol, S. et al.; 1976; S.83].

Nun drängen sich Fragen auf, beispielsweise warum L-Dopa seine Wirkung im Krankheitsverlauf verliert, und zwar in dem Sinne, dass Patienten trotz suffizienter dopaminergere Stimulation ON-Freezing erleben. Wir konnten im Gegensatz zu Giladi et al. durch Korrelationsanalyse nicht nachweisen, dass die Erkrankungsdauer einen signifikanten Einfluss auf den Effekt der Levodopa-Therapie hat. Dies folgerten wir, da sich keine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der Differenz (OFF-FOG-Score minus ON-FOG-Score) der FOG-Score Summenwerte ausbildete. Vielmehr hat nur das Patientenalter einen signifikanten Einfluss auf den Levodopa-Effekt (siehe 3.1.3.8). Je jünger unsere behandelten Patienten waren, desto besser und suffizienter haben sie auf eine L-Dopa Therapie angesprochen. Man könnte nun interpretieren, dass jüngere Patienten eventuell Levodopa besser zur Vermeidung von FOG nutzen können. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen zudem, dass die Summe der MDS-UPDRS Part III im OFF-Zustand signifikant mit der Verbesserung im FOG-Score korreliert. Dies spricht für einen Zusammenhang zwischen dem Levodopa-Einfluss auf FOG und der dazugehörigen Erkrankungsschwere, d.h je schwerer ein Patient betroffen ist, desto mehr profitiert er, unabhängig von der Erkrankungsdauer, von einer Levodopa-Ersatztherapie. Zusammenfassend könnten somit die Daten dafür sprechen, dass Levodopa nicht seinen positiven Effekt auf FOG verliert, sondern lediglich eine höhere Dosis benötigt wird.

Infolge dieses Rückschlusses muss man sich die Frage stellen, wie dann überhaupt dopamin-resistentes ON-FOG existieren kann, so wie es in einigen Arbeit beschrieben wird [Giladi, N. et al.; 1997; S.302]. Das späte Auftreten von dopa-resistentem FOG könnte als Folge der Ausbreitung der Erkrankung auf andere Strukturen bedingt sein [Braak, H. et al.; 2003; S.517]. Diese Strukturen könnten die Gangkontrolle direkt beeinflussen und auf ein nicht-dopaminerges Neurotransmitter-System zurückgreifen. Eventuell ist diese Annahme von dopamin-resistentem ON-FOG aber auch eine

Fehlinterpretation. Giladi et al. äußerten erstmals in ihrer Arbeit zur Validierung des FOG-Questionnaires Zweifel an der Existenz eines solchen FOG-Subtypen [Giladi, N. et al.; 2009; S.655]. Die hier vorliegende Arbeit vertritt grundsätzlich die Hypothese, dass keine reinen ON-FOG Patienten existieren. Die Entstehung solcher Patientenbeobachtungen beruht wahrscheinlich auf eine unzureichende Levodopa-Medikation der Patienten. Dieser Auffassung zufolge sind sog. ON-Freezer in einem Medikamenten-Zustand, der weder als ON noch als OFF zu bezeichnen ist. Wäre es möglich, diese Patienten in einen vollständigen ON-Zustand zu versetzen, so würde sich vermutlich auch das FOG reduzieren bzw. es würde gänzlich verschwinden. Um diese Hypothese zu stützen müsste man eine Versuchsreihe durchführen, die bewusst IPS-Patienten mit ON-FOG in einen absoluten ON-Medikamenten-Zustand versetzt. Die Patienten müssten also mit genügend Levodopa behandelt werden, damit man wirklich von einem ON-Zustand ausgehen kann. Würde man anschließend diese Patienten hinsichtlich ihres FOG-Verhalten untersuchen, so sollten sie, falls die vertretene Hypothese stimmt, kein FOG mehr erleben.

Möglicherweise entwickeln Patienten überhaupt nur dann FOG, wenn sie sich in einem hypodopaminergen Zustand befinden. Dann ist aber zu fragen, wie es sein kann, dass FOG ebenfalls durch eine Reduktion von L-Dopa zu bessern ist, wie es Ambani et al. festgestellt haben wollen [Giladi, N. et al.; 2008; S.423; Ambani, L. M. et al.; 1973; S.1113]. Ambani et al. untersuchten an 51 Patienten in ihrer Arbeit Nebeneffekte der Levodopa-Therapie hinsichtlich ihrer Entwicklung von Starthemmungen während der Therapie mit Levodopa. Sie stellten bei 6 Patienten das Auftreten von Starthemmungen nach einer zweijährigen Therapiedauer fest. Bei Vergleich der beiden Gruppen konnte man keinen signifikanten Unterschied im Alter, in der Erkrankungsdauer, in der Dosis, der Levodopa-Therapiedauer und der Erkrankungsschwere zwischen den beiden Gruppen feststellen, sehr wohl jedoch in der Ansprechbarkeit der Starthemmung-Gruppe ( $p < 0,02$ ) auf Levodopa. Ambani et al. beobachteten zusätzlich bei 5 der 6 Starthemmungs-Patienten ein vollständiges Verschwinden der Starthemmung nach Dosisreduktion von Levodopa, bei einem Patienten war nur eine Reduktion der Schwere zu beobachten. Insgesamt hatte die Dosisreduktion keinen Einfluss auf die Effektivität der sonstigen Symptombehandlung.

#### **Situative Auslöser von FOG**

Verschiedenste Situationen können FOG auslösen und entsprechend different kann die Wirkung von Levodopa auf FOG untersucht werden [Giladi, N.; 2001; S.191]. In der Arbeit von Schaafsma et al. [Schaafsma, J. D. et al.; 2003; S.391] wurden 2003 19 IPS-Patienten hinsichtlich FOG untersucht. Damals führte man ebenfalls eine ON- und eine OFF-Testung durch. Alle Patienten wurden durch einen speziellen Gangparcours und diversen Parkinson-Testinstrumenten auf ihre Manifestationsform, ihrer FOG-Dauer und ihrer Auslösesituationen untersucht. Durch statistische Analysen konnte gezeigt werden, dass FOG, während OFF-Zuständen, in 63% bei Drehungen, in 23% beim Losgehen und in 12% bei Engstellen auftritt. On-Zustände wiesen lediglich 14%, 4% und 2% in der entsprechenden Reihenfolge auf. Zum Vergleich waren in unserem Kollektiv C 53,3% aller detektierten FOG-Episoden (N=244) während der Drehungen, 23,8% beim Starten und 22,9% beim Durchgehen der Engstelle aufgetreten. Im ON-Zustand waren die Prozentzahlen 17,6%, 8,2% und 7,8% entsprechend obiger Reihenfolge.

#### **Evaluation von FOG**

Unabhängig des Kollektivs oder der vorbestehenden Therapie zeigte sich, dass eine FOG-Erstevaluation im OFF-Medikamentenzustand sinnvoll ist, da Patienten am häufigsten in diesem Zustand FOG erleben. Zwar sind Patienten im OFF beschwerlich zu untersuchen und oftmals ist eine klare Differenzierung zwischen Bradykinese und FOG selbst für geschulte Untersucher schwierig,

jedoch wird dieser Nachteil dadurch gerechtfertigt, dass sich FOG wesentlich häufiger beobachten lässt. Kein Patient unseres Gesamtkollektives musste den FOG-Score trotz deutlicher OFF-Symptome gänzlich abbrechen. Es war jedoch für einige Patienten sehr beschwerlich und man musste ihnen viele Hilfestellungen zur Überwindung der Episoden geben.

### 4.3. WAS WIR ÜBER FREEZING OF GAIT GELERNT HABEN

Aufgrund unserer Ergebnisse lassen sich Rückschlüsse bezüglich der Pathophysiologie von FOG treffen. Im Vergleich mit etablierten Konzepten ergeben sich Übereinstimmungen und Kontroversen.

#### 4.3.1. BEKANNTE KONZEPTE ÜBER DEN ZUSAMMENHANG LEVODOPA ZU FREEZING OF GAIT

Will man später den korrekten Zusammenhang zwischen FOG und Levodopa darstellen, ist es klinisch zwingend notwendig zwischen Freezern und Non-Freezern zu unterscheiden. Diesem klinischen Problem widmet sich die Arbeit „Freezer or non-freezer: Clinical assessment of freezing of gait.“ von Snijders et al. aus dem Jahr 2011 [Snijders, A. H. et al.; 2011]. Da die Unterscheidung von Freezern und Non-Freezern idealerweise auf objektive Beurteilung des FOG beruhen sollte, setzten sich Snijders et al. zum Ziel klinisch einfache Tests hinsichtlich ihres FOG-Provokationsvermögen zu untersuchen. Hierzu wurde eine Bewegungsuntersuchung an 50 Patienten durchgeführt. Die Patienten mussten Bewegungsabläufe in verschiedenen Tempi und unterschiedliche Drehungssituationen bewältigen. Eines der Ergebnisse war beispielsweise die Feststellung, dass der effektivste Provokationstest schnelle Drehungen in beide Richtungen ist. Insgesamt zeigte sich eine Sensitivität von 0,65 in der Provokation von objektivierbaren FOG in subjektiven-Freezern bei vollständigen Drehungen. Alles in allem konnte festgehalten werden, dass das effektivste Verfahren zur FOG Auslösung schnelle, auf der Stelle stattfindende, sich wiederholende 360° Drehungen waren. Betrachtet man nun den FOG-Score, so stellt man fest, dass dieser genau jenes Verfahren beinhaltet und folglich als ein sehr gutes Instrument zur FOG-Provokation und FOG-Bewertung angesehen werden kann.

Für das Verständnis ist ein kurzer historischer Exkurs, auch über die Einordnung von FOG in das Krankheitsbild des IPS, zu machen. Am Anfang steht die Frage, ob FOG ein eigenständiges Symptom des IPS ist oder lediglich eine Langzeitfolge der Therapie. James Parkinson und Jean Marie Charcot beschrieben bereits im 19. Jahrhundert erstmals das Phänomen FOG, ohne diese Begrifflichkeit zu verwenden. Beide sahen diese Gangproblematik als natürliches Symptom des Morbus Parkinson an. Im Jahr 1973 arbeiteten Ambani et al. gegensätzliches in ihrer Arbeit „Start hesitation- a side effect of long-term levodopa therapy“ [Ambani, L. M. et al.; 1973; S.1113] heraus. Sie stellten, wie oben bereits erwähnt, fest, dass Patienten, die langjährig mit Levodopa behandelt worden waren, vermehrt an FOG litten. Einige Jahre später konnten auch Barbeau et al. [Barbeau, A.; 1976; S.333] diese Vermutung zur behandlungsbedingten Ursache des FOG bestätigen und darüber hinaus belegen, dass es meist nach zwei Jahren der Therapie zu einem signifikanten Anstieg der FOG-Häufigkeit kommt. Weitere vier Jahre später kamen Stern et al. in ihren Untersuchungen zu „Akinetic Freezing“ [Stern, G. M. et al.; 1980; S.137] zum Schluss, dass FOG zwar sehr wohl mit der Erkrankungsdauer stark korreliert, jedoch die Korrelation zu einer Levodopa-Therapiedauer zweifelhaft bleibt und bleiben sollte. Giladi et al. [Giladi, N. et al.; 2009; S.655] zeigten ebenfalls, dass FOG eher in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auftritt, was nicht zwingend in Zusammenhang mit einer langen Levodopa-Therapiedauer stehen muss. Bei Untersuchungen des LARGO Studienkollektives stellten Rascol et al. [Rascol, O. et al.; 2000; S.98] zusätzlich fest, dass vor allem Dopamin-Agonisten und nicht unbedingt L-DOPA die FOG-Häufigkeit bei Langzeiteinnahme erhöhen. Man folgerte schließlich aus Studien zur Wirkung von D1-affinen

(Apomorphin) zu eher D2-affinen (Ropinorol) Dopaminagonisten [Corboy, D. L. et al.; 1995; S.282], dass eventuell D2-Rezeptoren in der Pathologie eine Rolle spielen und D1-Rezeptoren eher einen Einfluss auf die Effektivität der FOG-Behandlung mit Levodopa haben. Ursächlich hierfür sind Beobachtungen von Corboy et al., die gezeigt haben, dass Apomorphin FOG verbessern kann [Corboy, D. L. et al.; 1995; S.282]. Offen bleibt jedoch, warum FOG auch bei Patienten auftritt, die nie mit einer entsprechenden Dopamin-Ersatztherapie behandelt wurden.

Obwohl der geschichtliche Rückblick einige Hinweise liefern würde, dass FOG eine Ursache der Levodopa-Therapie ist, sollte man dennoch von FOG als Symptom des IPS sprechen, da es wie andere Symptome des IPS mit dopaminergen Therapeutika positiv zu beeinflussen ist. Durch diesen Zusammenhang von FOG und Dopamin spricht vieles für einen gestörten dopaminergen Mechanismus in der Pathophysiologie von FOG. Vergleicht man nun das Kardinalsymptom Tremor mit FOG, so kann man feststellen, dass sich FOG ähnlich dem Tremor bei Parkinson verhält. Patienten können beispielsweise zu Beginn der Erkrankung überhaupt nicht an Tremor leiden, erst im Verlauf der Erkrankung Tremor entwickeln oder bereits zu Beginn der Erkrankung davon betroffen sein. Diese Beobachtung unterstützt die Cluster-Unterteilung in tremor-dominante und PIGD-Typen des IPS [Jankovic, J. et al.; 1990; S.1529].

Das dominante Konzept zum Zusammenhang von Levodopa und FOG basiert auf der Unterteilung in ON- und OFF-motorischen Zuständen des Patienten. Diese Begrifflichkeit wurde ursprünglich von Marsden 1976 in die Literatur eingeführt und hat die wissenschaftliche Diskussion stark geprägt [Marsden, C. D. et al.; 1976; S.292]. Auch FOG wurde dieser künstlichen Dichotomie eines vermutlich kontingenten biologischen Prinzips unterworfen.

Das Konzept von ON- und OFF-FOG beruht auf das Auftreten von FOG in bestimmten Medikamentenphasen [Marsden, C. D. et al.; 1976; S.292]. Tritt folglich FOG in Phasen auf, in denen ein Mangel an Dopamin besteht, also der Patient sich im OFF-Zustand befindet, spricht man von OFF-FOG. Diese Form von FOG verbessert sich nach Behandlung mit Levodopa oder Dopamin-Agonisten. Im Gegensatz hierzu kann FOG auch in ON-Medikamentenzuständen auftreten, dann ON-FOG genannt. Diese FOG-Form kann sich unter Umständen durch eine erhöhte Dopamindosis sogar verschlechtern. In gewisser Weise baut Giladi in seiner Arbeit zur medikamentösen Therapie des FOG dieses Konzept um eine Erweiterung aus [Giladi, N.; 2008; S.482]. Er beschreibt in diesem Zusammenhang nicht nur zwei, sondern sogar drei Gruppen von FOG-Patienten, die jedoch durch ihr Verhalten in Bezug zu Levodopa differenziert werden. Giladi unterscheidet zwischen Patienten, die sensitiv auf Levodopa reagieren, solchen, die resistent gegenüber Levodopa sind, und diejenigen, die sogar durch Levodopa verstärkt von FOG betroffen sind.

Zum Zusammenhang von FOG-Subtypen und Levodopa charakterisierten weiter Schaafsma et al. Parkinsonpatienten und untersuchten diese hinsichtlich ihrer Beeinflussbarkeit mit Levodopa [Schaafsma, J. D. et al.; 2003; S.391]. Sie zeigten, dass sich FOG, unabhängig vom Subtyp, auf Levodopa-Therapie signifikant verbessert. Dieser Aspekt wurde zwar schon vorher klinisch häufig beobachtet, er stand jedoch immer im Kontrast zu den Meinungen von Ambani und Giladi, die beobachtet haben, dass die Frequenz des FOG auch infolge der Therapie mit Levodopa gesteigert sein kann [Giladi, N.; 2008; S.482; Ambani, L. M. et al.; 1973; S.1113]. Zusätzlich wies man prinzipiell nach, dass FOG meist in OFF-Phasen auftritt, jedoch nicht exklusiv.

Aktuell reichen die Erklärungsansätze für das Auftreten von FOG von segmentalen Ursachen, wie dem gestörten *central pattern generator* im Rückenmark, bis hin zu zentralen Ursachen, wie einem gestörten Frontallappen [Dietz, V.; 2003; S.1379; Nutt, J. G. et al.; 1993; S.268]. Kombiniert man nun

effektive Therapieverfahren mit den in Frage kommenden Strukturen, spricht diese Kombination deutlich für eine Beteiligung der Basalganglien an der FOG-Entstehung. Obwohl nicht klar ist, ob ON- und OFF-Freezing eine gemeinsame physiologische Grundlage haben, spielt trotzdem Dopamin in beiden Formen eine entscheidende Rolle. Verstanden werden kann dies durch die Annahme, dass FOG durch eine gestörte Organisation der Basalganglien bedingt ist. Normale Bewegung benötigt nämlich ein Gleichgewicht zwischen der direkten und der indirekten Basalganglienschleife. Jedoch wird die indirekte Schleife durch Dopamin gehemmt, wohingegen die direkte Schleife aktiviert wird. Folglich bringt jedes Zuviel oder Zuwenig an Dopamin das Gleichgewicht beider Schleifen durcheinander und hat eine Dysbalance, die zu FOG führen kann, zur Folge [Lewis, S. J. G. et al.; 2009; S.333].

#### 4.3.2. EIN NEUES KONZEPT FÜR DEN ZUSAMMENHANG VON LEVODOPA UND FOG

Alle bisherigen Konzeptionen beruhen auf dem Zusammenhang zwischen dem Medikamentenzustand und dem entsprechenden Auftreten von FOG. Hierbei spielen die Begriffe ON-FOG und OFF-FOG eine entscheidende Rolle. Mit ON-FOG ist gemeint, dass die davon betroffenen Patienten FOG vermehrt im Medikamentenzustand-ON erleben. Neben Schaafsma et al. beschreiben auch andere Autoren dieses Auftreten von FOG allein im ON-Zustand [Schaafsma, J. D. et al.; 2003; S.391]. OFF-FOG charakterisiert die Patienten, die vor allem im OFF-Medikamentenzustand an FOG leiden. OFF-FOG ist wesentlich häufiger und spricht sehr gut auf Dopamin-Ersatztherapie an. Das jeweilige Verhalten auf Levodopa spielt in den bisherigen Konzeptionen eher eine untergeordnete Rolle. Alles in allem sind also die bisherigen Konzeptionen nicht in der Lage die beobachteten Phänomene und den Zusammenhang von Levodopa und FOG hinreichend zu erklären. Hierdurch sah man sich veranlasst ein neues Konzept zur FOG-Unterteilung zu entwickeln.

Betrachtet man sich die 20 Patienten des Kollektivs C hinsichtlich ihres FOG-Verhaltens so stellt man fest, dass alle N= 20 Patienten im OFF-Zustand an FOG leiden. Analysiert man den ON-Zustand findet man, dass N= 16 Patienten (80%) auch im On-Zustand FOG erleben. Die übrigen N= 4 Patienten leiden lediglich im OFF-Zustand an FOG und sind dementsprechend durch Levodopa praktisch FOG-frei zu bekommen. Weitere Ergebnisse beinhalten die Beobachtung, dass 95% der FOG-Patienten durch die Gabe von Levodopa weniger schwer von FOG betroffen sind oder dass Levodopa den FOG-Score Summenwert signifikant reduziert. Trotz der Besserung von FOG durch Levodopa mussten wir feststellen, dass somit leider 80% der Patienten weiterhin an FOG leiden.

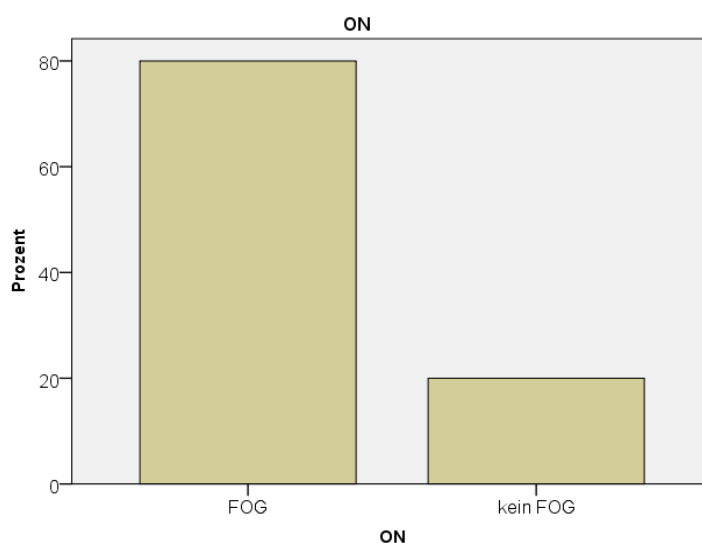
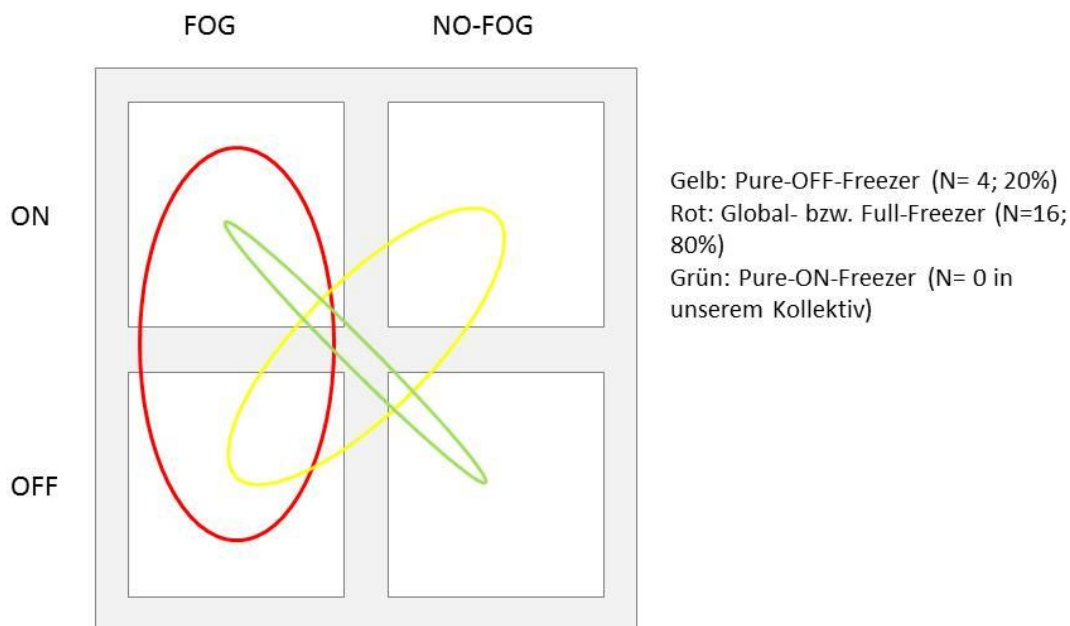


Abbildung 19: Kollektiv C- Patientenverteilung im ON-Zustand

Beruhend auf diesen Beobachtungen schlagen wir letztendlich folgende Klassifikation einer FOG-Unterteilung vor:

1. NO-FOG
2. Pure ON-FOG
3. Pure OFF-FOG
4. Global- or Full-FOG



**Abbildung 20: Unsere FOG-Klassifikation**

Die oben angeführte Graphik soll den Zusammenhang zwischen FOG-Auftreten und dem Medikamenten-Zustand der Patienten nochmals verdeutlichen. Es wird ersichtlich, dass theoretisch vier Gruppen unterscheidbar sind, es spielen jedoch nur zwei eine entscheidende Rolle: No-Freezer spielen verständlicherweise keine Rolle, da sie nun mal weder im ON- noch im OFF-Zustand FOG zeigen. Pure-ON-Freezer Fälle treten praktisch nicht auf. Selbst in der Literatur finden sich keine fundierten Belege für das Auftreten und die Existenz des Pure-ON-FOG. Deshalb hypothetisieren wir, dass es die Anzahl der Patienten, die FOG nur im Medikamenten-ON erleben, verschwindend gering ist. Eventuell sind diese Beobachtungen Folgen unzureichender Dopamin-Therapie gewesen oder externe Umstände haben dazu beigetragen FOG zu provozieren. Folglich sollte man Patienten, die an FOG leiden, lediglich rein nach dem Therapieerfolg in eine Pure-OFF FOG Gruppe und in eine Global FOG Gruppe unterteilen. Pure OFF-Freezer wären demnach Patienten ohne das Auftreten von FOG-Episoden im Medikamenten-ON. Diese Gruppe ist zwar seltener, ihre Dopamin-Sensibilität ist jedoch äußerst hoch. Offen bleibt, ob gerade diese Patienten-Gruppe eventuell mit einer kürzeren Erkrankungsdauer oder mit einem niedrigeren Patientenalter korreliert. Die OFF-ON- bzw. Global-Gruppe besteht hingegen aus Patienten, die FOG sowohl im Medikamenten-OFF, wie auch im

Medikamenten-ON erleben, und diese Gruppe wird in der Literatur oft verwirrenderweise als ON-Freezer bezeichnet [Espay, A. J. et al.; 2012; S.454]. Fraglich bleibt auch hier, inwieweit diese Gruppe mit der Erkrankungsdauer korreliert bzw. inwieweit ein Bezug zur Problematik der erschwerten Therapie bei langjährigen Parkinson-Patienten besteht. Womöglich verhält sich eben FOG ähnlich der Kardinalsymptome des Morbus Parkinson, denn auch jene sind im Anfangsstadium der Erkrankung gut mit L-Dopa unterdrückbar und nach Jahren der Progression lediglich reduzierbar.

In unserem Beispiel zeigen Festination und akinetisches Freezing in etwa gleiche Ansprechraten von 80% auf Levodopa-Gabe. Nebenbei ist sogar zu beobachten, dass Festination als Folge der Levodopa-Gabe bei akinetischem FOG auftritt. Diese Beobachtung bekräftigt den Ansatz, dass Festination in Bezug zu akinetischem FOG eventuell eine abgeschwächte Variante von FOG darstellt, da beide im Zusammenhang einer dopaminergen Stimulation stehen. (siehe hierzu auch Abbildung 18: Aufteilung der Itemwerte nach Levodopa-Gabe in Bezug zu denen vor Levodopa-Gabe) Diese ursächliche Verknüpfung wurde bereits bei Daten zu Gangcharakteristika vorgeschlagen [Ilansek, R. et al.; 2006; S.1419].

#### *4.3.3.AUSBLICK*

Für klinische Studien werden heutzutage von den Zulassungsbehörden Patienten-beurteilbare Skalen oder Fragebögen und Arzt-beurteilbare Skalen erwartet. Der FOG-Score kann die bestehende Lücke der Arzt-beurteilten FOG Messung schließen. Aktuell wird in Studien nur der Patienten-beurteilbare FOG-Questionnaire verwendet, der unseres Erachtens keine schnellen Veränderungen im FOG abbilden kann. Der FOG-Score könnte hingegen schnelle Effekte abbilden und so zur Einführung neuer Behandlungsmethoden beitragen. Durch den Einsatz in klinischen Studien würde man zudem automatisch neue Kollektive zur weiteren Validierung des FOG-Scores generieren. Man wäre durch die so gewonnenen Daten eventuell in der Lage weitere Aussagen bezüglich Pathogenese, Ätiologie, Verlauf und Behandlung des FOG zu treffen.

Aktuell werden Bekleidungsstücke entwickelt, die versuchen das Phänomen FOG zu detektieren. Die an diesem Projekt beteiligten Ingenieure der TU München konnten bereits die Untersuchung des Tremors im motorischen Teil der UPDRS mithilfe eines Pullovers ersetzen [Niazmand, K. et al.; 2010; S.6377]. In unserem Fall kommen Hosen, sog. MiMed-Pants, zum Einsatz, die durch Beschleunigungssensoren bzw. Akzelerometern und dem dafür entwickelten Algorithmus, in der Lage sind Freezing zu detektieren. Hierbei wurde der FOG-Score mit angezogener Hose durchgeführt und diente als Vergleichsgröße. Es wurden auf diese Weise bereits mehrere Personen mittels FOG-Score und aufgenommenen Akzelerometerdaten verglichen. Die Präzision der kalkulierten FOG-Episoden zeigte eine Sensitivität von 88,3% und eine Spezifität von 85,3% zu den mit dem FOG-Score evaluierten Episoden. Die MiMed-Pants- Analyse kann somit als Validitätsnachweis des FOG-Scores mit einem externen Kriterium angesehen werden [Niazmand, K. et al.; S.1].

In der eigenen Arbeitsgruppe wird aktuell ein Fragebogen zur Selbstevaluation des FOG ausgearbeitet. Er soll nicht nur den bestehenden FOG-Questionnaire, der deutlich Schwächen hat, ablösen, sondern eventuell zusammen mit dem FOG-Score eine umfassendere Evaluation des FOG zulassen. Diese Kombination scheint sinnvoll, da dadurch ein Instrument entsteht, das FOG anamnestisch erfasst und gleichzeitig seine aktuelle klinische Relevanz abbildet.

Abschließend ist zu erwähnen, dass FOG als eines der am meisten beeinträchtigtsten und am schlechtesten zu therapierenden Symptome bei Patienten mit IPS noch deutlicher in den Fokus der Parkinsonforschung rücken muss. Es wurden in den letzten beiden Jahrzehnten zwar viele Erkenntnisse



gesammelt, bis heute existiert jedoch kein umfassender Erklärungsansatz. Diese Arbeit möchte abschließend einen Anstoß für weitere Beschäftigung in diese Richtung geben.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von den klinischen Erfahrungen mit dem FOG-Questionnaire setzte sich unsere Arbeitsgruppe das Ziel, ein Instrument zu entwickeln, das eine bessere klinisch-relevante Evaluierbarkeit von FOG erlaubt. Die Arbeitsgruppe führte bereits Untersuchungen zu klinimetrischen Kriterien durch und publizierte die gewonnenen Erkenntnisse, die die Nützlichkeit und die Aussagekraft des FOG-Scores als Messinstrument zur Abbildung von FOG systematisch stützen.

Insgesamt wurden 76 Patienten, aufgeteilt in ein Kollektiv A (N= 33), B (N=23) und C (N=20), eingeschlossen. Alle Patienten wurden aus der Schön Klinik München Schwabing anhand von Arztbriefen und direkter Anamnese rekrutiert. Sämtliche Teilnehmer berichteten anamnestisch von FOG Episoden. Erfasst wurde ein Basisdatensatz mit Daten zur Krankengeschichte, verschiedene Parkinson-Parameter und dem FOG-Score, zum ersten Mal auch unter OFF- und ON Bedingungen.

Das Gesamtkollektiv wurde mittels statistischen Nachweisverfahren zur Beurteilung der Gütekriterien des FOG-Scores untersucht. Am Beginn stand die Analyse der verwendeten Items. Die Hauptkomponentenanalyse sowie die Bestimmung der Trennschärfen zeigten, dass sich die Item-Auswahl zur Darstellung des FOG eignet. Die Berechnung des Kendall Korrelationskoeffizienten zwischen zwei unabhängigen Untersuchern beschreibt die Auswertungsobjektivität. Zum Nachweis der Reliabilität erfolgte eine Berechnung der inneren Konsistenz mittels Cronbach  $\alpha$  und die Darstellung signifikanter Retest- und Intra-Rater Korrelationen mittels Kendalls-tau-b-Korrelationsanalysen. Der Reliabilitätsaspekt der Bedingungsstabilität konnte durch signifikante Korrelationen zum Item Freezing when walking der UPDRS Part II bestätigt werden. Die Validität des FOG-Scores wurde über eine Bestimmung der Spearman Korrelationskoeffizienten mit anderen Testverfahren, wie dem MDS-UPDRS oder dem Timed up and go-Test geschätzt. Eine ausreichend hohe Validität in der Darstellung der Schwere des FOG kann angenommen werden. Die Effektstärke für Levodopa und einer spezifischen physiotherapeutischen Maßnahme wurde in zwei separaten Untersuchungen über die Berechnung des jeweiligen Cohens d bestimmt. Hier zeigte sich die hohe Responsiveness des FOG-Scores auf Levodopa und Physiotherapie.

Somit verweisen die vorliegenden Ergebnisse für den FOG-Score auf einen Testaufbau, der hinreichend objektiv, reliabel und valide ist. Der FOG-Score genügt dementsprechend den allgemein anerkannten Gütekriterien und ist ein sinnvolles Instrument zur Erfassung und Abbildung der Schwere von FOG. Auf der inhaltlichen Ebene gelingt mit den Daten der Verweis, dass FOG nicht singulär auf das zerebrale dopaminerge Defizit des IPS bezogen werden kann, da nach Levodopa-Testdosis nur bei 20% der Patienten ein gänzlich Verschwinden des FOG zu konstatieren war.

## DANK

Mein besonderer Dank gilt

den Patienten der Schön Klinik München Schwabing für ihre Bereitschaft, sich für diese Studien zu Verfügung zu stellen und so an diesen Erkenntnissen mitzuarbeiten,

Herrn Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas und die Begleitung der Arbeit,

Herrn Dr. Urban Fietzek für die unterstützende Betreuung, Durchsicht der Arbeit und insbesondere die kritische Diskussion,

den Physiotherapeuten Frauke Schroeteler und Kerstin Ziegler für die geleistete Datenerfassung und ihren Verbesserungsvorschlägen,

meinen Eltern Ludwig und Claudia, meiner Freundin und meiner restlichen Familie für ihre Unterstützung und Geduld.

Und allen anderen, die mich konstruktiv unterstützt haben.

ANHANG

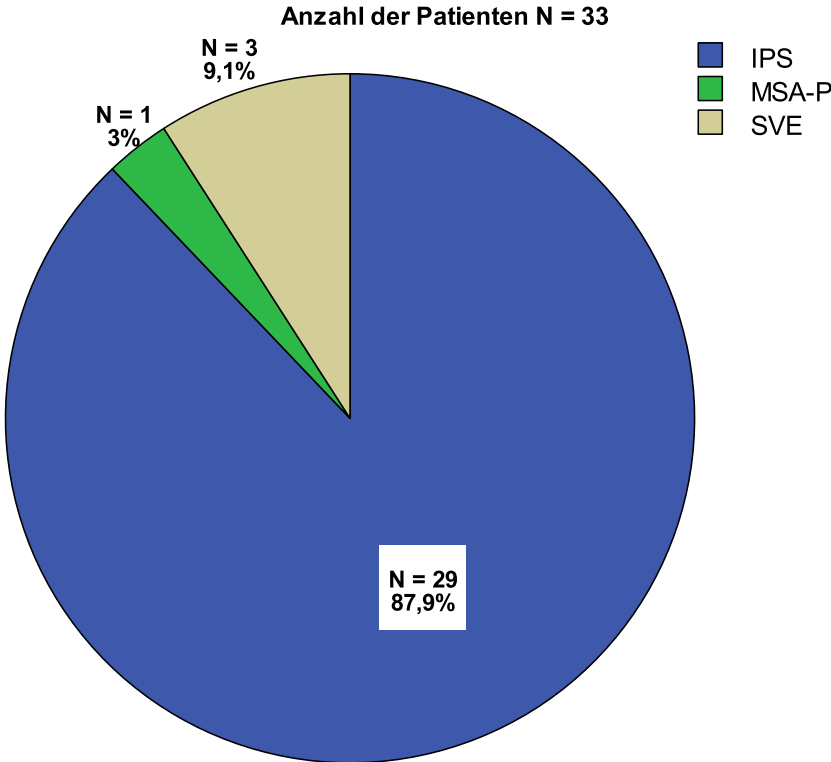


Abbildung 21: Kollektiv A- Diagnoseverteilung

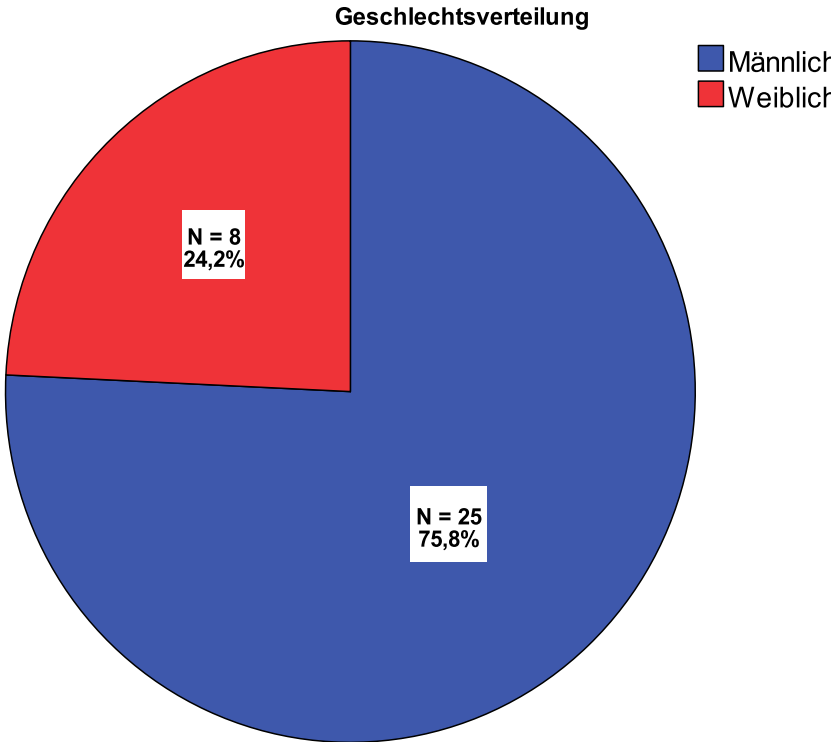


Abbildung 22: Kollektiv A- Geschlechtsverteilung

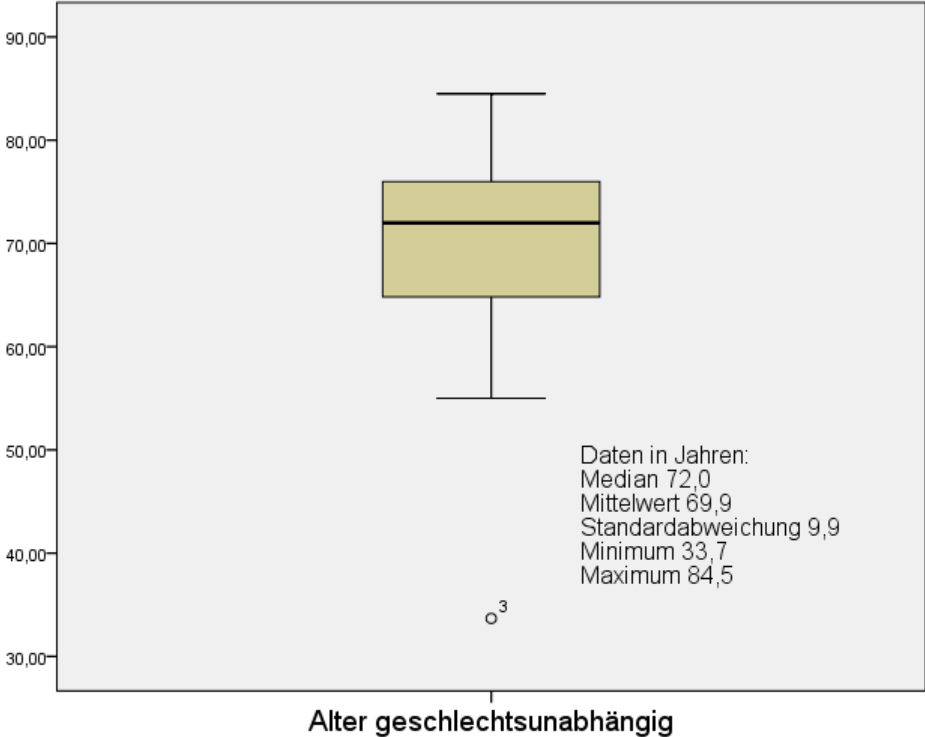


Abbildung 23: Kollektiv A- Alter geschlechtsunabhängig

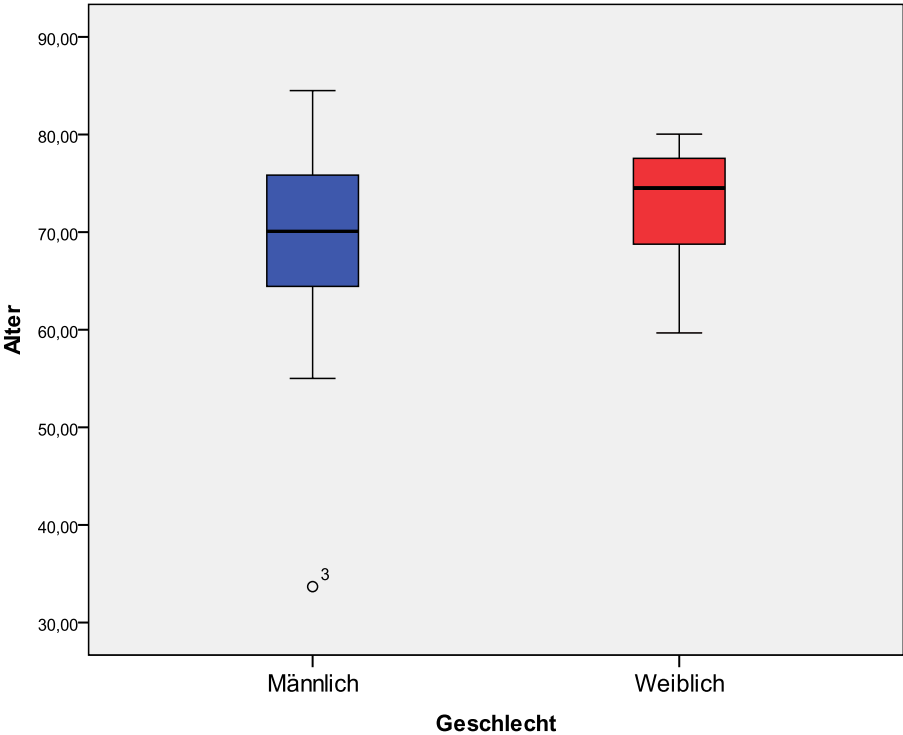


Abbildung 24: Kollektiv A- Boxplot Alter geschlechtsabhängig

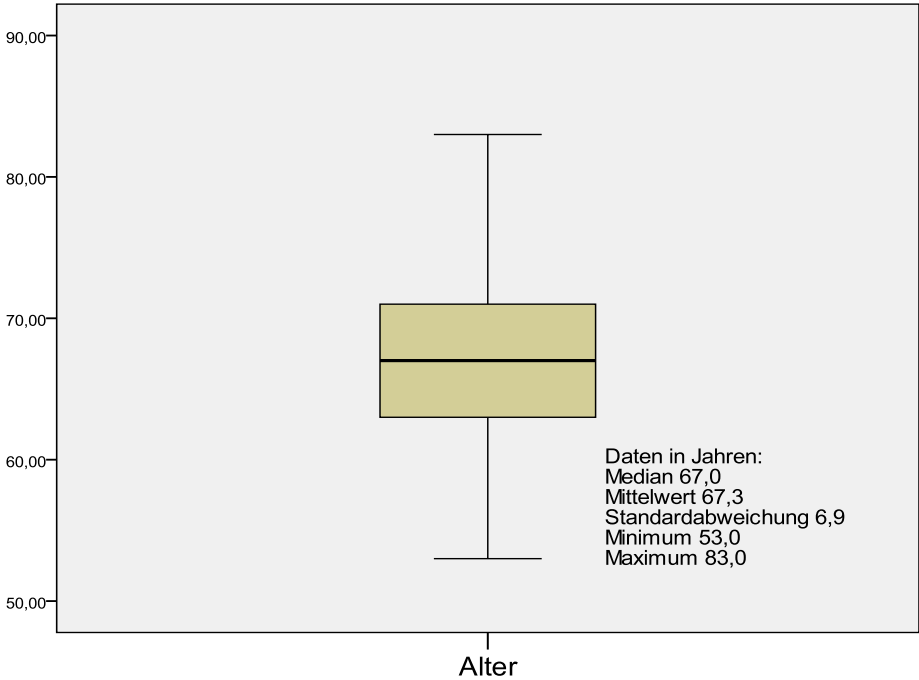


Abbildung 25: Kollektiv B- Boxplot Alter geschlechtsunabhängig

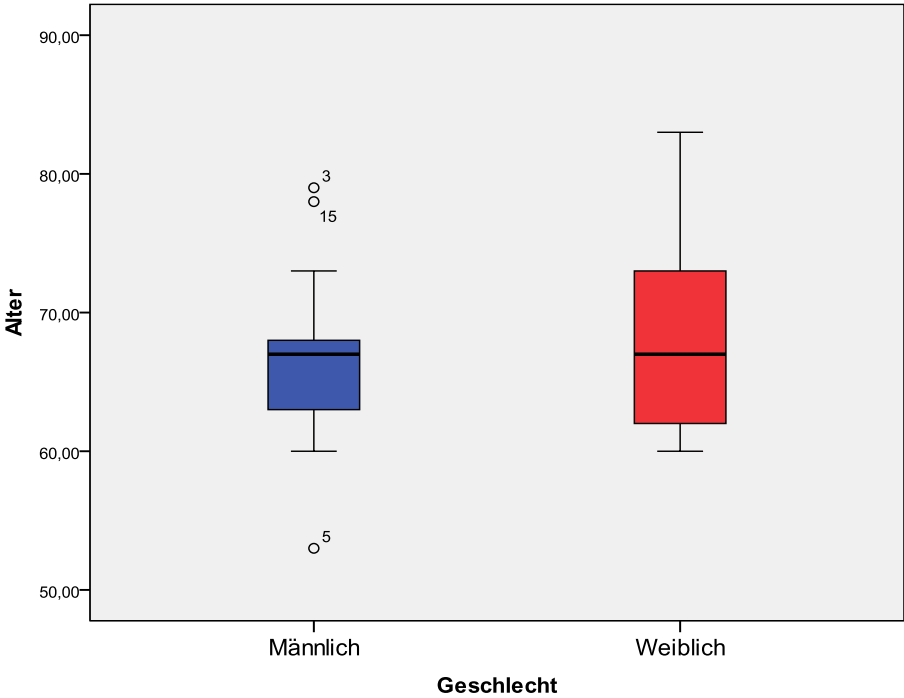


Abbildung 26: Kollektiv B- Boxplot Alter geschlechtsabhängig

## Übersicht über Hypothesentest

|   | Nullhypothese  | Test   | Sig. | Entscheidung            |
|---|--|--|------|-------------------------|
| 1 | Die Verteilung von Geschlecht ist über Kategorien von Gruppe gleich.   | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,200 | Nullhypothese behalten. |
| 2 | Die Verteilung von Alter ist über Kategorien von Gruppe gleich.        | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,824 | Nullhypothese behalten. |
| 3 | Die Verteilung von FOGSummeU1V1 ist über Kategorien von Gruppe gleich. | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,527 | Nullhypothese behalten. |

Abbildung 27: Kollektiv B- Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test

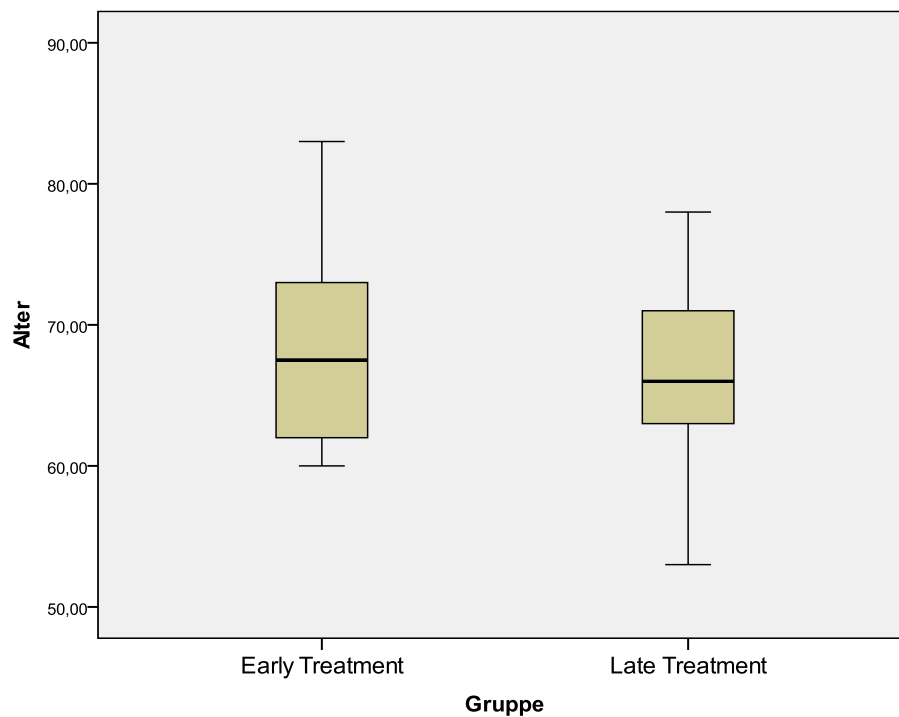


Abbildung 28: Kollektiv B- Boxplot Alter gruppenabhängig

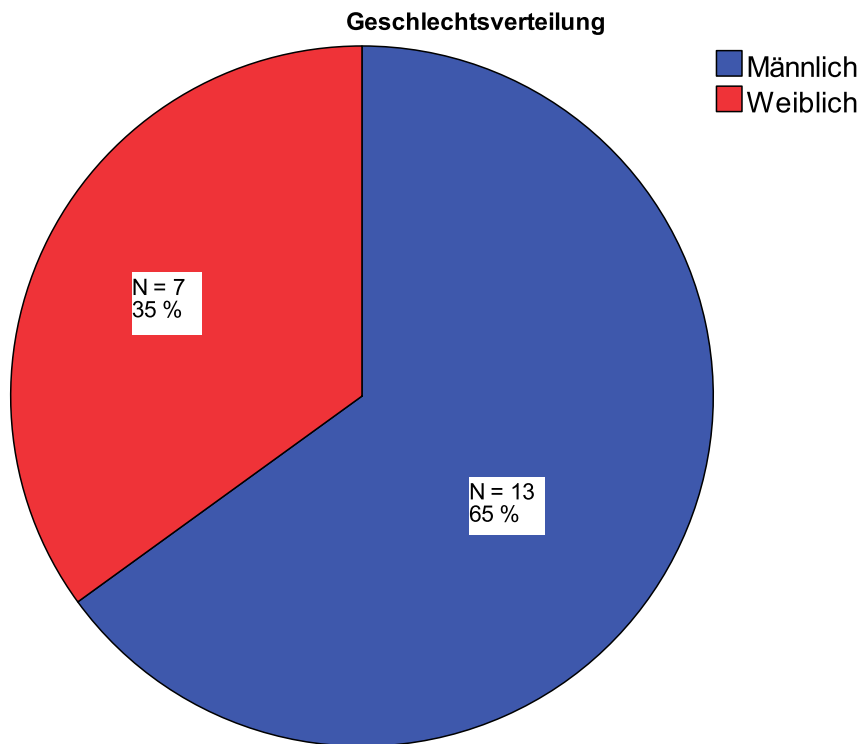


Abbildung 29: Kollektiv C- Geschlechtsverteilung



Abbildung 30: Kollektiv C- Alter geschlechtsunabhängig



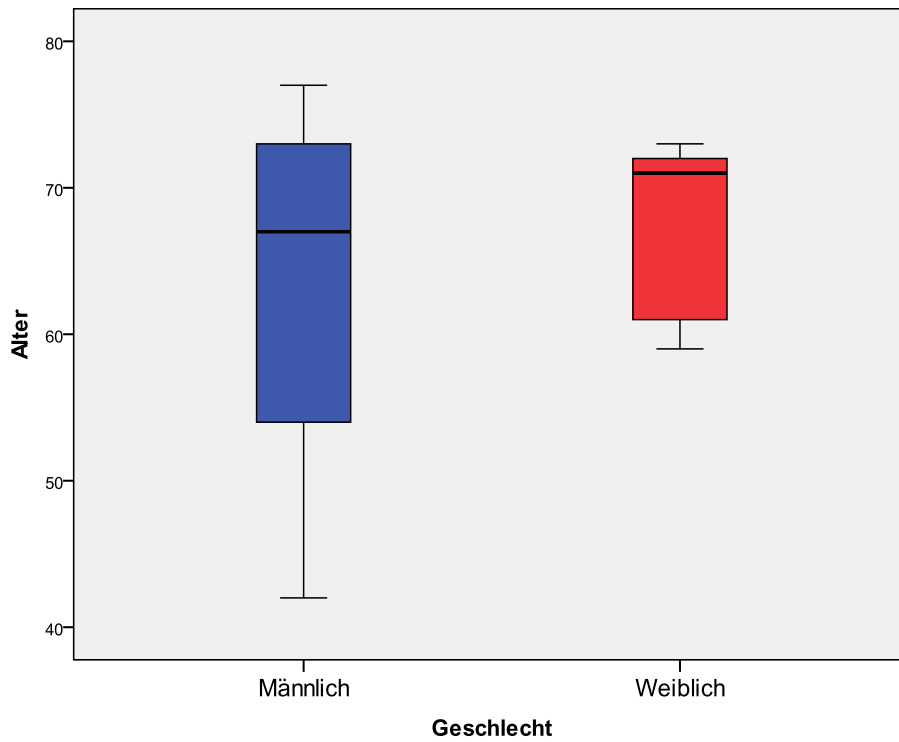
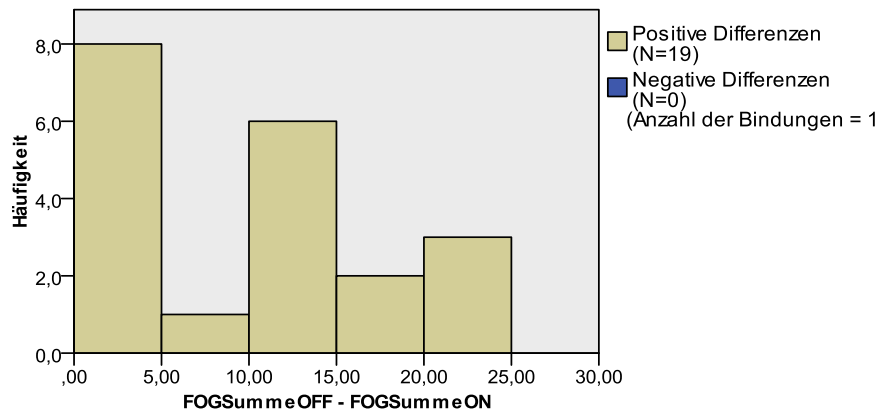


Abbildung 31: Kollektiv C- Boxplot Alter geschlechtsabhängig

### Übersicht über Hypothesentest

|   | Nullhypothese   | Test  | Sig. | Entscheidung            |
|---|---|---|------|-------------------------|
| 1 | Der Medianwert der Unterschiede zwischen FOGSummeOFF und FOGSummeON ist gleich 0. | Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben | ,000 | Nullhypothese ablehnen. |

Abbildung 32: Kollektiv C- Test auf Gleichheit der FOG-Score mittels Wilcoxon-Test



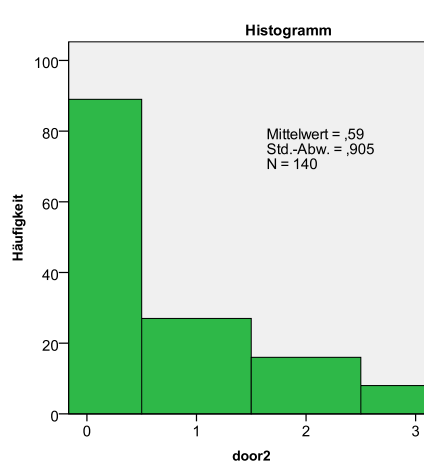
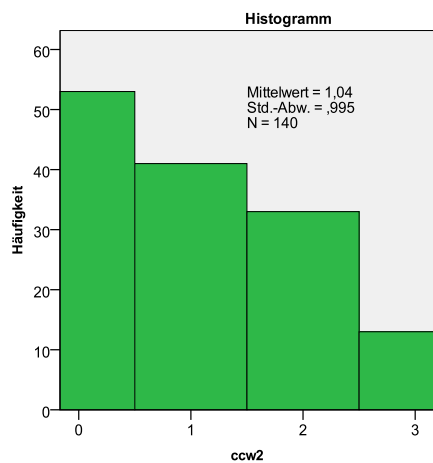
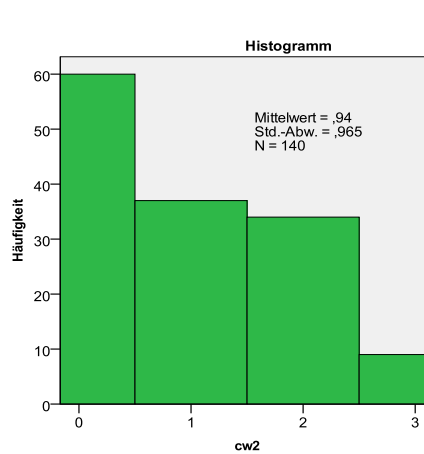
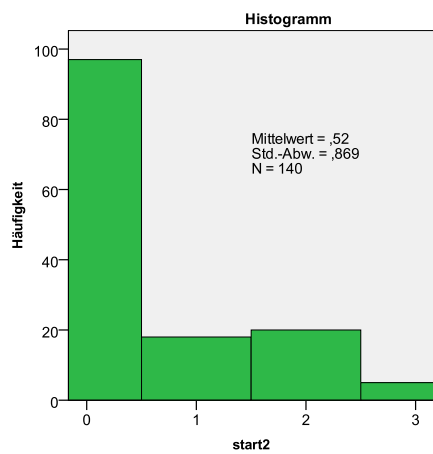
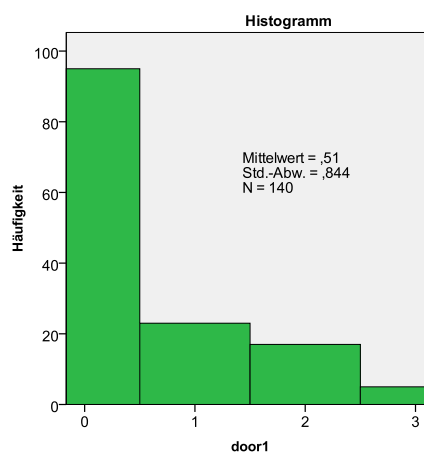
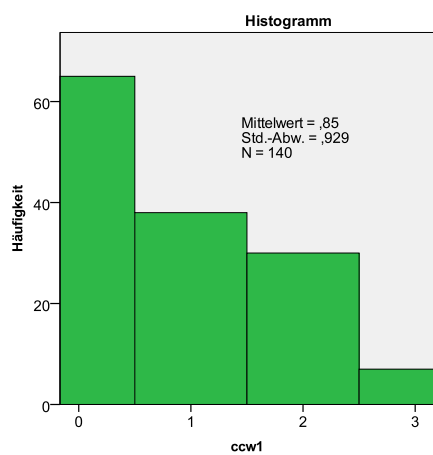
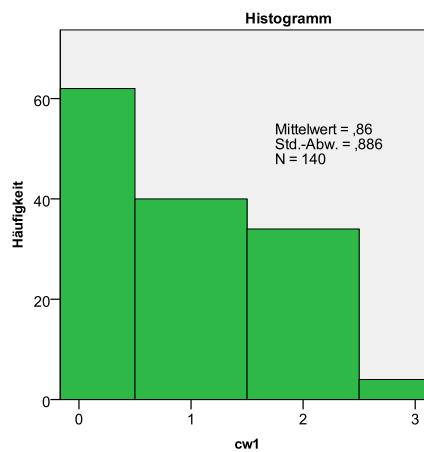
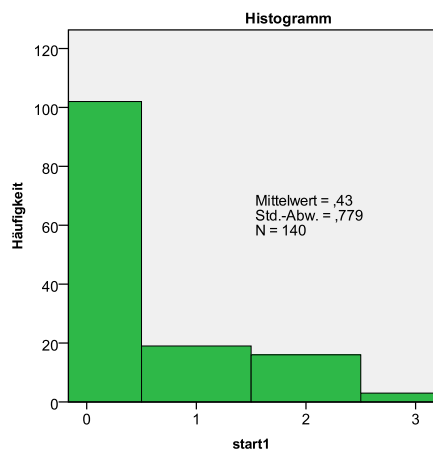
|   |         |
|---|---------|
| <b>Gesamtanzahl</b>                           | 20      |
| <b>Teststatistik</b>                          | 190.000 |
| <b>Standardfehler</b>                         | 24.822  |
| <b>Standardisierte Teststatistik</b>          | 3.827   |
| <b>Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)</b> | .000    |

Abbildung 33: Kollektiv C- Vergleich FOG Score Summe OFF-ON mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test

### Übersicht über Hypothesentest

|   | Nullhypothese  | Test   | Sig. | Entscheidung            |
|---|--|--|------|-------------------------|
| 1 | Die Verteilung von Alter ist über Kategorien von Challenge gleich.             | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,860 | Nullhypothese behalten. |
| 2 | Die Verteilung von Erkrankungsdauer ist über Kategorien von Challenge gleich.  | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,060 | Nullhypothese behalten. |
| 3 | Die Verteilung von FOGQ ist über Kategorien von Challenge gleich.              | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,424 | Nullhypothese behalten. |
| 4 | Die Verteilung von FOGSummeON ist über Kategorien von Challenge gleich.        | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,272 | Nullhypothese behalten. |
| 5 | Die Verteilung von FOGSummeOFF ist über Kategorien von Challenge gleich.       | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,336 | Nullhypothese behalten. |
| 6 | Die Verteilung von TagesdosisDopamin ist über Kategorien von Challenge gleich. | Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben | ,895 | Nullhypothese behalten. |

Abbildung 34: Kollektiv C- Vergleich der Challenge-Gruppen



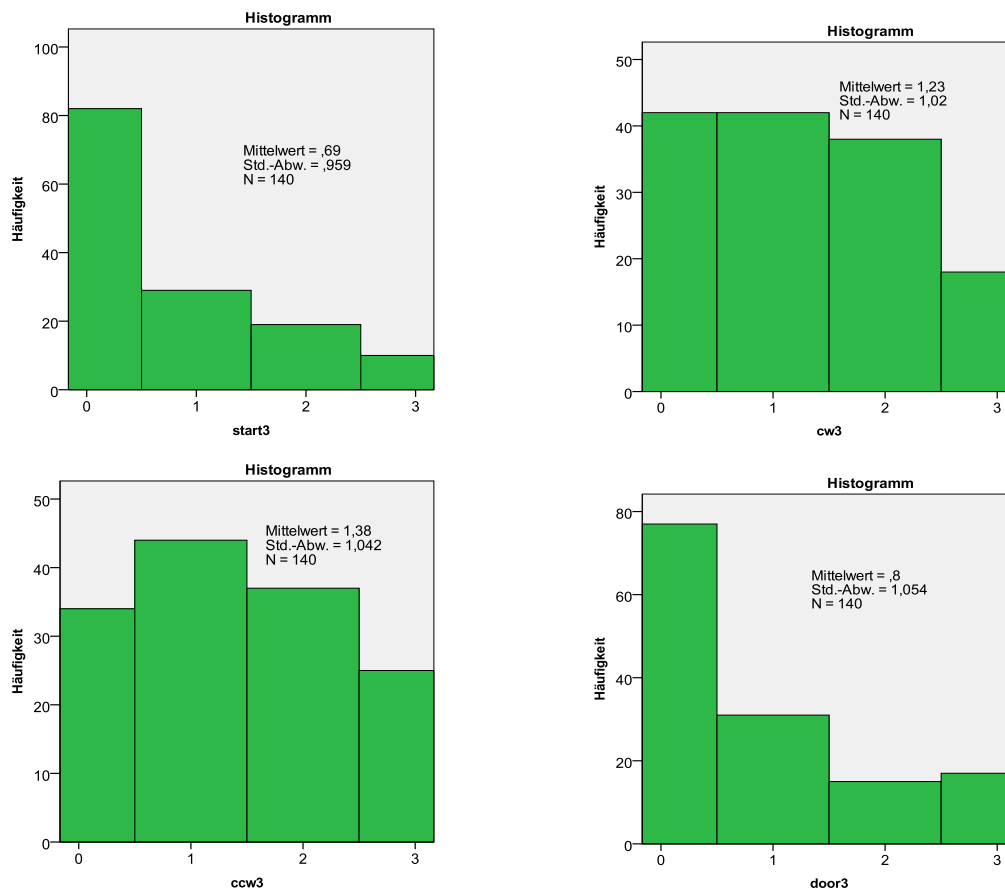


Abbildung 35: Histogramme Itemschwierigkeit

## Hauptkomponentenanalyse

| Item   | Komponente |        |
|--------|------------|--------|
|        | 1          | 2      |
| start1 | 0,721      | 0,391  |
| cw1    | 0,759      | -0,495 |
| ccw1   | 0,755      | -0,459 |
| door1  | 0,764      | 0,259  |
| start2 | 0,783      | 0,350  |
| cw2    | 0,817      | -0,384 |
| ccw2   | 0,845      | -0,245 |
| door2  | 0,717      | 0,381  |
| start3 | 0,736      | 0,351  |
| cw3    | 0,838      | -0,220 |
| ccw3   | 0,825      | -0,161 |
| door3  | 0,761      | 0,362  |

Tabelle 53: Hauptkomponentenanalyse der Items

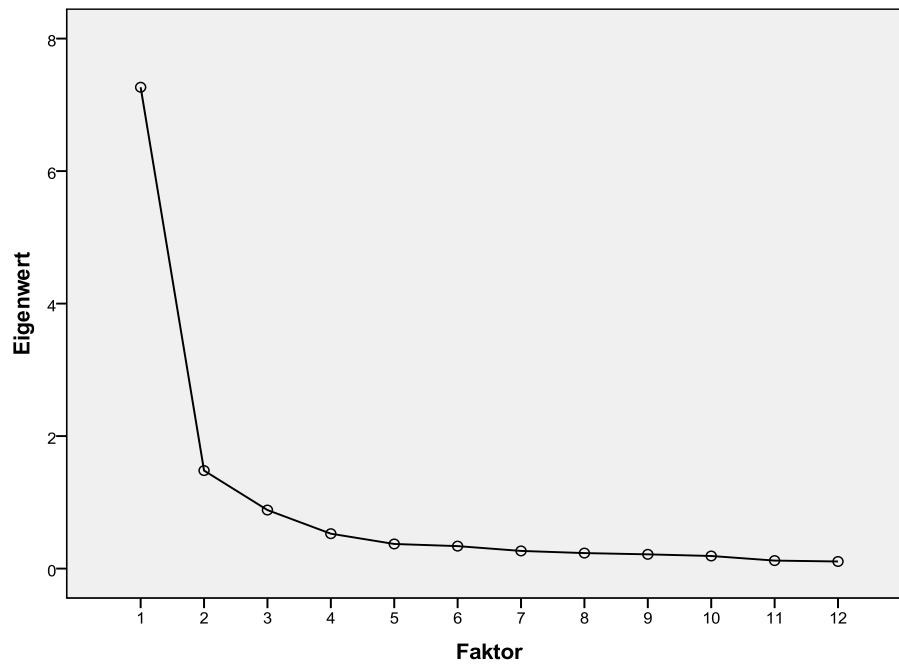


Abbildung 36: Hauptkomponentenanalyse der Items- Screeplot

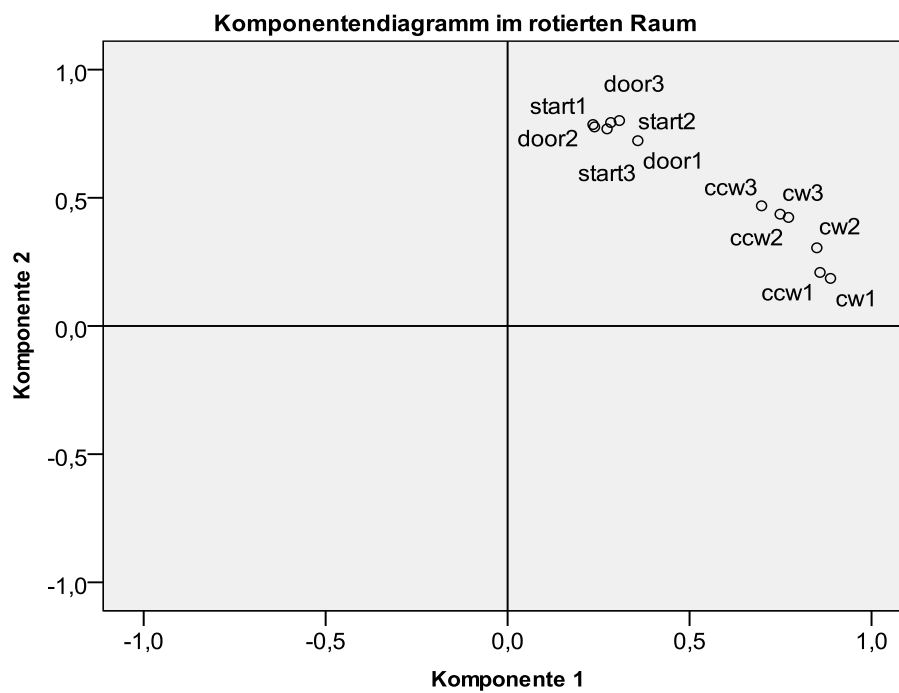


Abbildung 37: Komponentendiagramm der Items

| Hauptkomponentenanalyse |            |
|-------------------------|------------|
| Situation               | Komponente |
|                         | 1          |
| Start                   | 0,834      |
| Cw                      | 0,887      |
| Ccw                     | 0,909      |
| Door                    | 0,828      |

Tabelle 54: Hauptkomponentenanalyse der Situationen

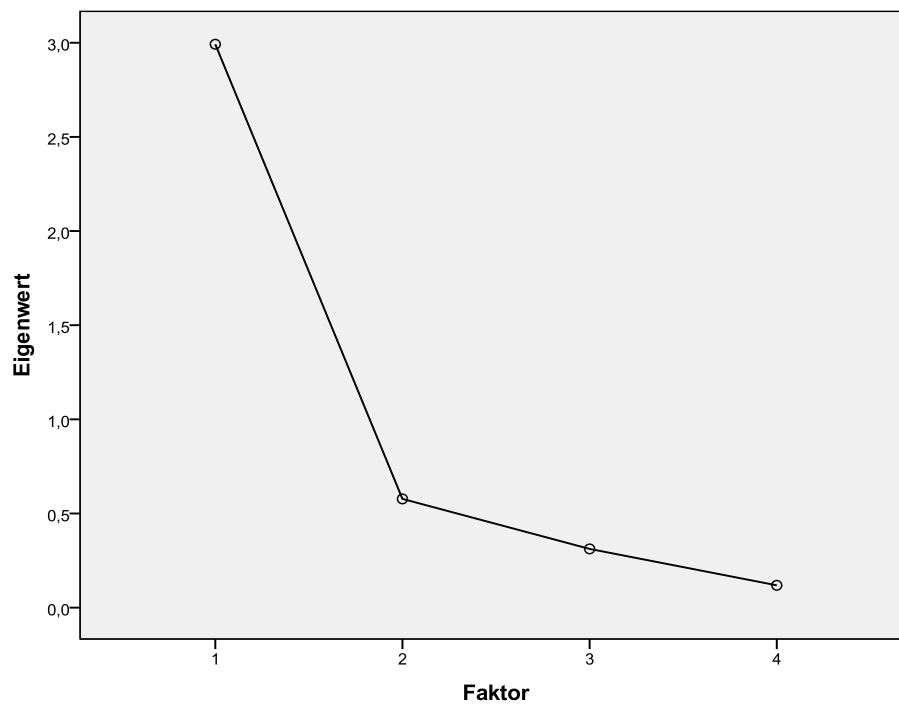


Abbildung 38: Hauptkomponentenanalyse der Situationen- Screeplot

| Hauptkomponentenanalyse |            |
|-------------------------|------------|
| Aufgabe                 | Komponente |
|                         | 1          |
| Nothing                 | 0,942      |
| Carrying                | 0,962      |
| carrying and calculate  | 0,927      |

Tabelle 55: Hauptkomponentenanalyse der Aufgaben

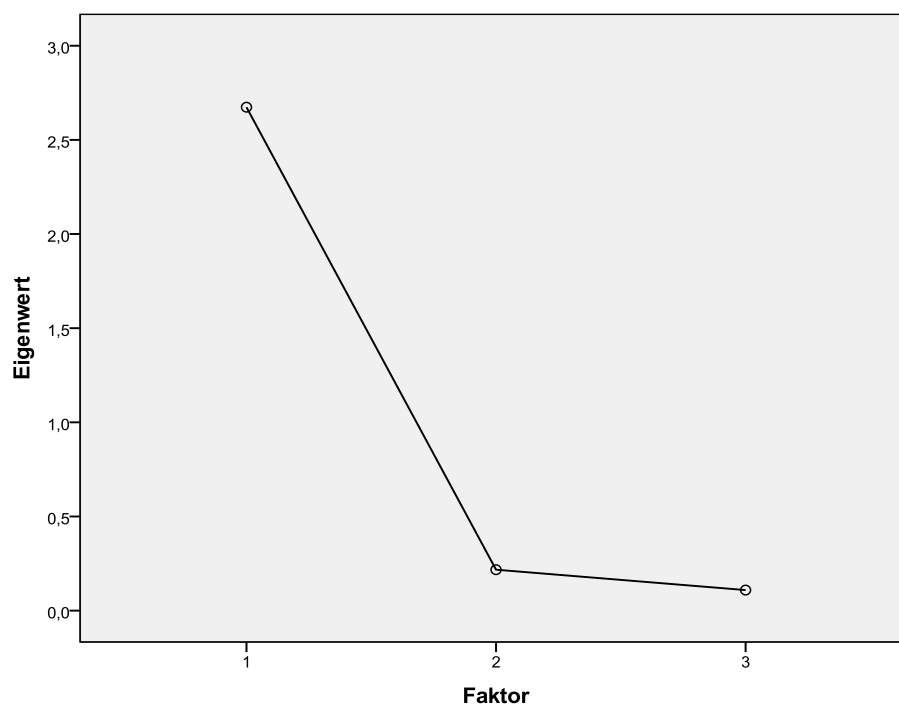


Abbildung 39: Hauptkomponentenanalyse der Aufgaben- Screeplot

| Vergleichsvariable | Freezer               | N  | MW    | SD    |
|--------------------|-----------------------|----|-------|-------|
| Alter              | ON-OFF-Freezer        | 16 | 68,5  | 6,7   |
|                    | No-ON-but-OFF-Freezer | 4  | 49,3  | 8,5   |
| FOGQ               | ON-OFF-Freezer        | 16 | 14,9  | 2,3   |
|                    | No-ON-but-OFF-Freezer | 4  | 13,8  | 3,8   |
| Erkrankungsdauer   | ON-OFF-Freezer        | 16 | 9,7   | 4,5   |
|                    | No-ON-but-OFF-Freezer | 4  | 12,0  | 4,2   |
| MDSSummePartIIIION | ON-OFF-Freezer        | 16 | 31,7  | 13,1  |
|                    | No-ON-but-OFF-Freezer | 4  | 11,8  | 4,5   |
| MDSSummePartIIIOFF | ON-OFF-Freezer        | 16 | 47,1  | 15,4  |
|                    | No-ON-but-OFF-Freezer | 4  | 50,5  | 19,8  |
| FOGSummeOFF        | ON-OFF-Freezer        | 16 | 19,2  | 11,7  |
|                    | No-ON-but-OFF-Freezer | 4  | 7,75  | 3,3   |
| TagesdosisDopamin  | ON-OFF-Freezer        | 16 | 762,5 | 261,6 |
|                    | No-ON-but-OFF-Freezer | 4  | 800,0 | 182,6 |

Tabelle 56: Vergleichsübersicht zwischen ON-OFF Freezer und No-ON-but OFF-Freezer

| Item   | Cronbach $\alpha$ , wenn Item weggelassen | Situation | Cronbach $\alpha$ , wenn Situation weggelassen | Aufgabe                | Cronbach $\alpha$ , wenn Aufgabe weggelassen |
|--------|---|-----------|--|------------------------|--|
| start1 | 0,94                                      | Start     | 0,87   | Nothing                | 0,91   |
| cw1    | 0,93                                      | Cw        | 0,84   | Carrying               | 0,87   |
| ccw1   | 0,93                                      | Ccw       | 0,82   | Carrying and calculate | 0,93   |
| door1  | 0,93                                      | Door      | 0,87   |                        |  |
| start2 | 0,93                                      |           |  |                        |  |
| cw2    | 0,93                                      |           |  |                        |  |
| ccw2   | 0,93                                      |           |  |                        |  |
| door2  | 0,94                                      |           |  |                        |  |
| start3 | 0,94                                      |           |  |                        |  |
| cw3    | 0,93                                      |           |  |                        |  |
| ccw3   | 0,93                                      |           |  |                        |  |
| door3  | 0,94                                      |           |  |                        |  |

Tabelle 57: Innere Konsistenz- Cronbach alpha mit Ausklammern

| ID | Gruppe | M/F | Alter | ED | L-DOPA/d<br>in mg | FOG<br>Score | FOG-Q |
|----|--------|-----|-------|----|-------------------|--------------|-------|
| 2  | 1      | F   | 63,4  | 6  | 400               | 11           | 19    |
| 3  | 1      | M   | 79,8  | 17 | 500               | 12           | 12    |
| 4  | 1      | F   | 59,9  | 16 | 700               | 9            | 12    |
| 7  | 1      | M   | 67,6  | 25 | 850               | 28           | 17    |
| 8  | 1      | M   | 68,6  | 10 | 300               | 3            | 12    |
| 9  | 1      | M   | 73,6  | 21 | 1100              | 6            | 15    |
| 10 | 1      | M   | 65,9  | 9  | 300               | 3            | 20    |
| 12 | 1      | M   | 68,3  | 3  | 600               | 14           | 9     |
| 13 | 1      | M   | 77,6  | 11 | 900               | 13           | 11    |
| 16 | 1      | M   | 68,1  | 7  | 800               | 9            | 7     |
| 18 | 1      | F   | 82,5  | 11 | 500               | 9            | 16    |
| 21 | 1      | F   | 68,1  | 16 | 650               | 23           | 14    |
| 22 | 1      | M   | 63,0  | 4  | 900               | 4            | 11    |
| 23 | 1      | F   | 70,8  | 14 | 800               | 17           | 13    |
| 1  | 2      | M   | 63,8  | 14 | 500               | 19           | 13    |
| 5  | 2      | M   | 53,5  | 17 | 300               | 7            | 17    |
| 6  | 2      | M   | 66,4  | 8  | 700               | 8            | 13    |
| 11 | 2      | F   | 70,6  | 10 | 450               | 14           | 18    |
| 14 | 2      | M   | 62,8  | 11 | 400               | 6            | 15    |
| 17 | 2      | M   | 62,3  | 16 | 700               | 9            | 20    |
| 19 | 2      | M   | 61,9  | 12 | 500               | 14           | 15    |
| 20 | 2      | M   | 72,6  | 18 | 900               | 16           | 15    |

Tabelle 58: Patientenübersicht-Kollektiv B



| Nr. | m/w | Alter | ED | FOG-Q | MoCA | Levodopa-Tagesdosis | OFF FOG-Score | ON FOG-Score | OFF MDS-UPDRS III | ON MDS-UPDRS III |
|-----|-----|-------|----|-------|------|---------------------|---------------|--------------|-------------------|------------------|
| 1   | M   | 67    | 13 | 11    | 24   | 700                 | 30            | 11           | 49                | 35               |
| 2   | M   | 42    | 8  | 18    | 30   | 900                 | 6             | 0            | 71                | 8                |
| 3   | W   | 61    | 11 | 15    | 26   | 1000                | 11            | 0            | 58                | 17               |
| 4   | M   | 54    | 9  | 19    | 28   | 575                 | 31            | 11           | 61                | 17               |
| 5   | M   | 44    | 18 | 13    | 23   | 700                 | 4             | 0            | 24                | 14               |
| 6   | W   | 71    | 12 | 13    | 27   | 750                 | 19            | 15           | 33                | 30               |
| 7   | W   | 72    | 10 | 14    | 20   | 1300                | 25            | 7            | 58                | 23               |
| 8   | M   | 73    | 5  | 17    | 29   | 900                 | 15            | 4            | 47                | 28               |
| 9   | M   | 67    | 8  | 14    | 30   | 500                 | 3             | 2            | 11                | 4                |
| 10  | M   | 72    | 15 | 16    | 17   | 800                 | 27            | 25           | 42                | 25               |
| 11  | W   | 72    | 5  | 14    | 26   | 400                 | 3             | 1            | 34                | 29               |
| 12  | W   | 61    | 20 | 19    | 25   | 850                 | 36            | 26           | 55                | 38               |
| 13  | M   | 73    | 6  | 13    | 19   | 700                 | 36            | 12           | 64                | 57               |
| 14  | M   | 73    | 7  | 13    | 28   | 500                 | 12            | 1            | 67                | 22               |
| 15  | M   | 59    | 16 | 14    | 28   | 650                 | 16            | 15           | 49                | 36               |
| 16  | M   | 50    | 11 | 9     | 27   | 600                 | 10            | 0            | 49                | 8                |
| 17  | M   | 73    | 7  | 17    | 26   | 1000                | 3             | 3            | 49                | 47               |
| 18  | W   | 73    | 7  | 17    | 27   | 575                 | 15            | 1            | 61                | 34               |
| 19  | M   | 77    | 4  | 14    | 22   | 700                 | 7             | 3            | 62                | 52               |
| 20  | W   | 59    | 11 | 13    | 28   | 1300                | 29            | 6            | 51                | 30               |

Tabelle 59: Patientenübersicht- Kollektiv C

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 1: Klassische Modellvorstellung der motorischen Informationsverarbeitung in den Basalganglien.....                                | 13  |
| Abbildung 2: Klassische Modellvorstellung beim IPS.....   | 14  |
| Abbildung 3: Klassische Modellvorstellung zu L-Dopa induzierten Dyskinesien .....   | 17  |
| Abbildung 4: Übersicht zur Gangkontrolle [Devos, D.et al.; 2010; S.407] .....   | 19  |
| Abbildung 5: Mittelhirn zwischen Colliculus superior und Colliculus inferior; aus [DeArmond, S. J.; 1989 202].....                          | 28  |
| Abbildung 6:Afferente Verbindungen des PPN; modifiziert nach [Pahapill, P. A.et al.; 2000b; S.1767] .....                                   | 28  |
| Abbildung 7: Efferente Verbindungen des PPN; modifiziert nach [Pahapill, P. A.et al.; 2000b; S.1767] .....                                  | 29  |
| Abbildung 8: Vernetzung PPN und Basalganglien; modifiziert nach [Jenkinson, N.et al.; 2009; S.319]  | 30  |
| Abbildung 9: gesonderte Informationswege der Basalganglien mit PPN Beteiligung; modifiziert nach [Lewis, S. J. G.et al.; 2009; S.333] ..... | 31  |
| Abbildung 10: Aufbau des FOG-Score nach [Ziegler, K.et al.; 2010; S.1012] .....   | 41  |
| Abbildung 11: Übersicht der Hauptgütekriterien nach [Bühner, M.; 2011 640] .....  | 42  |
| Abbildung 12: Übersicht der Nebengütekriterien nach [Bühner, M.; 2011 640].....   | 43  |
| Abbildung 13: Flow-Chart Kollektiv B.....   | 47  |
| Abbildung 14: Kollektiv C- Flow Chart .....   | 48  |
| Abbildung 15: Kollektiv B- Gruppeneinteilung.....   | 56  |
| Abbildung 16: FOG Score Werte im Vergleich .....  | 60  |
| Abbildung 17: FOG-Score Summenwerte vor und nach Levodopa-Gabe .....  | 72  |
| Abbildung 18: Aufteilung der Itemwerte nach Levodopa-Gabe in Bezug zu denen vor Levodopa-Gabe .....   | 73  |
| Abbildung 19: Kollektiv C- Patientenverteilung im ON-Zustand .....  | 85  |
| Abbildung 20: Unsere FOG-Klassifikation.....  | 86  |
| Abbildung 21: Kollektiv A- Diagnoseverteilung .....   | 91  |
| Abbildung 22: Kollektiv A- Geschlechtsverteilung .....  | 91  |
| Abbildung 23: Kollektiv A- Alter geschlechtsunabhängig.....   | 92  |
| Abbildung 24: Kollektiv A- Boxplot Alter geschlechtsabhängig.....   | 92  |
| Abbildung 25: Kollektiv B- Boxplot Alter geschlechtsunabhängig .....  | 93  |
| Abbildung 26: Kollektiv B- Boxplot Alter geschlechtsabhängig.....   | 93  |
| Abbildung 27: Kollektiv B- Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test .....   | 94  |
| Abbildung 28: Kollektiv B- Boxplot Alter gruppenabhängig.....   | 94  |
| Abbildung 29: Kollektiv C- Geschlechtsverteilung.....   | 95  |
| Abbildung 30: Kollektiv C- Alter geschlechtsunabhängig.....   | 95  |
| Abbildung 31: Kollektiv C- Boxplot Alter geschlechtsabhängig.....   | 96  |
| Abbildung 32: Kollektiv C- Test auf Gleichheit der FOG-Score mittels Wilcoxon-Test .....  | 96  |
| Abbildung 33: Kollektiv C- Vergleich FOG Score Summe OFF-ON mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test .  | 97  |
| Abbildung 34: Kollektiv C- Vergleich der Challenge-Gruppen.....   | 97  |
| Abbildung 35: Histogramme Itemschwierigkeit.....  | 99  |
| Abbildung 36: Hauptkomponentenanalyse der Items- Screeplot.....   | 100 |
| Abbildung 37: Komponentendiagramm der Items.....  | 100 |
| Abbildung 38: Hauptkomponentenanalyse der Situationen- Screeplot .....  | 101 |

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 39: Hauptkomponentenanalyse der Aufgaben- Screeplot ..... | 101 |
|---|-----|

## TABELLENVERZEICHNIS:

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Alphabetische Übersicht zu Hyperkinesen nach [Berlit, P.; 2006a XVII, 1409 S.] .....                                   | 8  |
| Tabelle 2: Übersicht zu Hypokinesen nach [Berlit, P.; 2006a XVII, 1409 S.].....   | 8  |
| Tabelle 3: Ätiologische Zuordnung der Parkinson-Syndrome .....  | 9  |
| Tabelle 4: Genübersicht nach [Lees, A. J.et al.; 2009; S.2055] .....  | 13 |
| Tabelle 5: Einteilung der Gangstörungen .....   | 18 |
| Tabelle 6: Störungen des sensorischen Systems; nach [Müngersdorf, M.et al.; 1999; S.W83-93] .....                                 | 20 |
| Tabelle 7: Störungen des integrativen Systems; nach [Müngersdorf, M.et al.; 1999; S.W83-93].....                                  | 20 |
| Tabelle 8: Störungen des motorischen Systems; nach [Müngersdorf, M.et al.; 1999; S.W83-93] .....                                  | 20 |
| Tabelle 9: Übersicht FOG Häufigkeit in Sekundären Parkinson-Syndromen aus [Browner, N.et al.; 2010; S.345].....                   | 25 |
| Tabelle 10: Übersicht ausgewählter Brain Imaging Studien nach [Bartels, A. L.et al.; 2008; S.461] ....                            | 27 |
| Tabelle 11: Kollektiv A- Test auf Normalverteilung der Altersdaten.....   | 55 |
| Tabelle 12: Kollektiv A- Statistik Alter geschlechtsabhängig.....   | 55 |
| Tabelle 13: Kollektiv B- Test auf Normalverteilung der Altersdaten.....   | 56 |
| Tabelle 14: Kollektiv B- Statistik Alter geschlechtsabhängig.....   | 57 |
| Tabelle 15: Kollektiv B- Kreuztabelle Gruppe Geschlecht .....   | 57 |
| Tabelle 16: Kollektiv B- Statistik Alter gruppenabhängig .....  | 57 |
| Tabelle 17: Kollektiv B- Test auf Normalverteilung der Erkrankungsdauer .....   | 58 |
| Tabelle 18: Kollektiv C- Statistik Erkrankungsdauer geschlechtsunabhängig .....   | 58 |
| Tabelle 19: Kollektiv C- Statistik Erkrankungsdauer geschlechtsabhängig .....   | 58 |
| Tabelle 20: Kollektiv C- Test auf Normalverteilung der Altersdaten.....   | 59 |
| Tabelle 21: Kollektiv C- Statistik Alter geschlechtsabhängig.....   | 59 |
| Tabelle 22: Kollektiv C- Statistik Tagesdosis Levodopa .....  | 59 |
| Tabelle 23: Kollektiv C- Statistik FOG Score Summenwerte.....   | 60 |
| Tabelle 24: Kollektiv C- Spearman Korrelation FOG Score ON- OFF .....   | 60 |
| Tabelle 25: Spearman Korrelationen Erkrankungsdauer zu FOG Score Daten .....  | 60 |
| Tabelle 26: Matrix Levodopa-Response   FOG der 20 Patienten (jeder Patient wird in ON und OFF als FOG oder NO-FOG bewertet) ..... | 61 |
| Tabelle 27: T-Test auf Mittelwertsgleichheit für ON-OFF- und OFF Freezer .....  | 61 |
| Tabelle 28: Itemschwierigkeit deskriptive Beschreibung.....   | 62 |
| Tabelle 29: Itemtrennschärfen.....  | 62 |
| Tabelle 30: Items- Bartlett und KMO .....   | 63 |
| Tabelle 31: Hauptkomponentenanalyse Items .....   | 63 |
| Tabelle 32: Hauptkomponentenanalyse Situationen.....  | 63 |
| Tabelle 33: Hauptkomponentenanalyse Aufgaben.....   | 63 |
| Tabelle 34: Auswertungsobjektivität Kreuztabelle Itemhäufigkeiten.....  | 64 |
| Tabelle 35: Auswertungsobjektivität Korrelationen .....   | 64 |
| Tabelle 36: Innere Konsistenz Varianz Mitte.....  | 65 |
| Tabelle 37: Innere Konsistenz Varianz Zufall.....   | 65 |
| Tabelle 38: Testhalbierungskoeffizient Mitte .....  | 65 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 39: Testhalbierungskoeffizient Zufall .....                                     | 65  |
| Tabelle 40: Cronbach alpha .....  | 65  |
| Tabelle 41: Retest Korrelation .....  | 66  |
| Tabelle 42: Intra-Rater Korrelation .....   | 67  |
| Tabelle 43: Paralleltest FOG-Score zu UPDRS III Item Freezing when walking .....        | 67  |
| Tabelle 44: Korrelationen der Kriteriumsvalidität .....                                 | 68  |
| Tabelle 45: Korrelationen der Konstruktvalidität .....                                  | 68  |
| Tabelle 46: Itemtrennschärfe .....  | 69  |
| Tabelle 47: Fairness Varianzanalyse .....   | 70  |
| Tabelle 48: Effektstärke Physiotherapie Korrelation .....                               | 71  |
| Tabelle 49: Effektstärke Physiotherapie .....   | 71  |
| Tabelle 50: Effektstärke Levodopa Korrelation .....                                     | 71  |
| Tabelle 51: Effektstärke Levodopa .....   | 71  |
| Tabelle 52: Vergleich FOG-Questionnaire und FOG-Score .....                             | 76  |
| Tabelle 53: Hauptkomponentenanalyse der Items .....                                     | 99  |
| Tabelle 54: Hauptkomponentenanalyse der Situationen .....                               | 100 |
| Tabelle 55: Hauptkomponentenanalyse der Aufgaben .....                                  | 101 |
| Tabelle 56: Vergleichsübersicht zwischen ON-OFF Freezer und No-ON-but OFF-Freezer ..... | 102 |
| Tabelle 57: Innere Konsistenz- Cronbach alpha mit Ausklammern .....                     | 102 |
| Tabelle 58: Patientenübersicht-Kollektiv B .....  | 103 |
| Tabelle 59: Patientenübersicht- Kollektiv C .....                                       | 104 |

## FORMELVERZEICHNIS:

|   |    |
|---|----|
| Formel 1: Schwierigkeitsindizes .....               | 50 |
| Formel 2: Spearman-Brown Formel .....               | 51 |
| Formel 3: Guttman Formel .....                      | 51 |
| Formel 4: Cronbach Alpha .....                      | 51 |
| Formel 5: Effektstärke 1 .....                      | 53 |
| Formel 6: Effektstärke 2 .....                      | 54 |
| Formel 7: Standardfehler der Effektstärke .....     | 54 |
| Formel 8: Konfidenzintervall der Effektstärke ..... | 54 |

---

## LITERATURVERZEICHNIS

- (1) [PARKINSON STUDY GROUP; PRAMIPEXOLE VS LEVODOPA AS INITIAL TREATMENT FOR PARKINSON DISEASE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. PARKINSON STUDY GROUP; JAMA; 2000; S.1931].
- (2) [ACAR, F., ACAR G., BIR LS, GEDIK B, OGUZHANOGLU A.; DEEP BRAIN STIMULATION OF THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS IN A PATIENT WITH FREEZING OF GAIT; STEREOTACT FUNCT NEUROSURG; 2011A; S.214].
- (3) [ACAR, F., ACAR G., BIR LS, GEDIK B, OGUZHANOGLU A.; DEEP BRAIN STIMULATION OF THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS IN A PATIENT WITH FREEZING OF GAIT; STEREOTACT FUNCT NEUROSURG; 2011B; S.214].
- (4) [Ahlskog JE, Muenter MD, Bailey PA, Stevens PM.; DOPAMINE AGONIST TREATMENT OF FLUCTUATING PARKINSONISM. D-2 (CONTROLLED-RELEASE MK-458) VS COMBINED D-1 AND D-2 (PERGOLIDE); ARCH. NEUROL; 1992; S.560].
- (5) [Akert K, Monakow KH, Künzle H. ; PROJECTION OF PRECENTRAL MOTOR CORTEX UPON NUCLEUS MEDIALIS DORSALIS THALAMI IN THE MONKEY; NEUROSCI. LETT.; 1979; S.103].
- (6) [ALDERSON, H. L, Faulconbridge LF, Gregory LP, Latimer MP, Winn P.; BEHAVIOURAL SENSITISATION TO REPEATED D-AMPHETAMINE: EFFECTS OF EXCITOTOXIC LESIONS OF THE PEDUNCULOPONTINE TEGMENTAL NUCLEUS; NEUROSCIENCE; 2003; S.311].
- (7) [Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. ; PARALLEL ORGANIZATION OF FUNCTIONALLY SEGREGATED CIRCUITS LINKING BASAL GANGLIA AND CORTEX; ANNU. REV. NEUROSCI; 1986; S.357].
- (8) [Almeida QJ, Lebold CA.; FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE: A PERCEPTUAL CAUSE FOR A MOTOR IMPAIRMENT?; JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY & PSYCHIATRY; 2010; S.513].
- (9) [Ambani LM, Van Woert MH.; START HESITATION--A SIDE EFFECT OF LONG-TERM LEVODOPA THERAPY; N. ENGL. J. MED; 1973; S.1113].
- (10) [Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P.; FREEZING OF GAIT AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD.; 2008; S.395].
- (11) [ARMSTRONG, D. M.; THE SUPRASPINAL CONTROL OF MAMMALIAN LOCOMOTION; J. PHYSIOL. (LOND.); 1988; S.1].
- (12) [Asayama S, Wate R, Kaneko S, Asayama T, Oki M, Tsuge A, Nagashima M, Morita J, Nakamura S, Nakamura M, Nishii M, Fujita K, Saito A, Nakano S, Ito H, Kusaka H.; LEVODOPA CHALLENGE TEST AND 123 I-METAIODOBENZYLGUANIDINE SCINTIGRAPHY FOR DIAGNOSING PARKINSON'S DISEASE; ACTA NEUROL SCAND; 2013; S.N/A].
- (13) [Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Blin O, Sangla I, Pouget J.; VISUAL CONTROL OF LOCOMOTION IN PARKINSON'S DISEASE; BRAIN; 1999; S.111].
- (14) [Bächlin M, Plotnik M, Roggen D, Maidan I, Hausdorff JM, Giladi N, Tröster G.; WEARABLE ASSISTANT FOR PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH THE FREEZING OF GAIT SYMPTOM; IEEE TRANS INF TECHNOL BIOMED; 2010; S.436].
- (15) [Bakker M, Verstappen CC, Bloem BR, Toni I.; RECENT ADVANCES IN FUNCTIONAL NEUROIMAGING OF GAIT; J NEURAL TRANSM; 2007; S.1323].
- (16) [Balatoni B, Détári L.; EEG RELATED NEURONAL ACTIVITY IN THE PEDUNCULOPONTINE TEGMENTAL NUCLEUS OF URETHANE ANAESTHETIZED RATS; BRAIN Res; 2003; S.304].
- (17) [BARBEAU, A.; SIX YEARS OF HIGH-LEVEL LEVODOPA THERAPY IN SEVERELY AKINETIC PARKINSONIAN PATIENTS; ARCH. NEUROL; 1976; S.333].
- (18) [Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N.; RELATIONSHIP BETWEEN FREEZING OF GAIT (FOG) AND OTHER FEATURES OF PARKINSON'S: FOG IS NOT CORRELATED WITH BRADYKINESIA; J CLIN NEUROSCI; 2003; S.584].
- (19) [Bartels AL, Leenders KL.; BRAIN IMAGING IN PATIENTS WITH FREEZING OF GAIT; MOV DISORD; 2008; S.461].
- (20) [Beaton DE, Hogg-Johnson S, Bombardier C.; EVALUATING CHANGES IN HEALTH STATUS: RELIABILITY AND RESPONSIVENESS OF FIVE GENERIC HEALTH STATUS MEASURES IN WORKERS WITH MUSCULOSKELETAL DISORDERS; J CLIN EPIDEMIOL; 1997; S.79].

- (21) [Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P.; BILATERAL SUBTHALAMIC STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE BY USING THREE-DIMENSIONAL STEREOTACTIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND ELECTROPHYSIOLOGICAL GUIDANCE; J. NEUROSURG; 2000; S.615].
- (22) [Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, Evans DA.; PREVALENCE OF PARKINSONIAN SIGNS AND ASSOCIATED MORTALITY IN A COMMUNITY POPULATION OF OLDER PEOPLE; N. ENGL. J. MED.; 1996; S.71].
- (23) [Bergman H, Deuschl G.; PATHOPHYSIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE: FROM CLINICAL NEUROLOGY TO BASIC NEUROSCIENCE AND BACK; MOV DISORD; 2002; S.28].
- (24) [BERLIT, P.; KLINISCHE NEUROLOGIE MIT 382 TABELLEN UND 201 ÜBERSICHTEN; SPRINGER-MEDIZIN-VERL.; HEIDELBERG; 2006A2ND XVII, 1409 S.].
- (25) [BERLIT, P.; KLINISCHE NEUROLOGIE MIT 382 TABELLEN; SPRINGER; HEIDELBERG; 2006B2., AKTUALISIERTE AUFL XVII, 1409 S].
- (26) [Blanco-Lezcano L, Rocha-Arrieta LL, Alvarez-González L, Martínez-Martí L, Pavón-Fuentes N, González-Fraguela ME, Bauzá-Calderín Y, Coro-Grave de Peralta Y.; EFECTO DE LA LESIÓN DE LA SUSTANCIA NEGRA PARS COMPACTA SOBRE LA LIBERACIÓN DE GLUTAMATO Y GABA EN EL NÚCLEO PEDUNCULOPONTINO; REV NEUROL; S.23].
- (27) [Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E.; FUNCTIONAL CHANGES OF THE BASAL GANGLIA CIRCUITRY IN PARKINSON'S DISEASE; PROG. NEUROBIOL; 2000; S.63].
- (28) [Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N.; FALLS AND FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW OF TWO INTERCONNECTED, EPISODIC PHENOMENA; MOV. DISORD.; 2004; S.871].
- (29) [Bötzel K, Kraft E.; STRATEGIES FOR TREATMENT OF GAIT AND POSTURE ASSOCIATED DEFICITS IN MOVEMENT DISORDERS: THE IMPACT OF DEEP BRAIN STIMULATION; RESTOR. NEUROL. NEUROSCI.; 2010; S.115].
- (30) [Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K.; IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE: POSSIBLE ROUTES BY WHICH VULNERABLE NEURONAL TYPES MAY BE SUBJECT TO NEUROINVASION BY AN UNKNOWN PATHOGEN; J NEURAL TRANSM; 2003; S.517].
- (31) [Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA.; COGNITIVE STATUS CORRELATES WITH NEUROPATHOLOGIC STAGE IN PARKINSON DISEASE; NEUROLOGY; 2005; S.1404].
- (32) [Brichetto G, Pelosin E, Marchese R, Abbruzzese G.; EVALUATION OF PHYSICAL THERAPY IN PARKINSONIAN PATIENTS WITH FREEZING OF GAIT: A PILOT STUDY; CLIN REHABIL; 2006; S.31].
- (33) [Browner N, Giladi N.; WHAT CAN WE LEARN FROM FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE?; CURR NEUROL NEUROSCI REP; 2010; S.345].
- (34) [BÜHNER, M.; EINFÜHRUNG IN DIE TEST- UND FRAGEBOGENKONSTRUKTION; PEARSON STUDIUM; MÜNCHEN; 20113RD].
- (35) [Carroll CB, Holloway V, Brotchie JM, Mitchell IJ.; NEUROCHEMICAL AND BEHAVIOURAL INVESTIGATIONS OF THE NMDA RECEPTOR-ASSOCIATED GLYCINE SITE IN THE RAT STRIATUM: FUNCTIONAL IMPLICATIONS FOR TREATMENT OF PARKINSONIAN SYMPTOMS; PSYCHOPHARMACOLOGY (BERL.); 1995; S.55].
- (36) [CEBALLOS-BAUMANN, A.; MEDIKAMENTE, PHYSIOTHERAPIE, OPERATION: ECKPFEILER DER PARKINSONTHERAPIE; MMW FORTSCHR MED; 2009; S.61].
- (37) [CEBALLOS-BAUMANN, A. O.; BEWEGUNGSSTÖRUNGEN 120 TABELLEN; THIEME; STUTTGART [U.A.]; 20052ND].
- (38) [Chase TN, Oh JD, Konitsiotis S.; ANTIPARKINSONIAN AND ANTIDYSKINETIC ACTIVITY OF DRUGS TARGETING CENTRAL GLUTAMATERGIC MECHANISMS; J. NEUROL; 2000; S.1136-42].
- (39) [Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; NON-MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT; LANCET NEUROL; 2006; S.235].
- (40) [Chaudhuri KR, Naidu Y.; EARLY PARKINSON'S DISEASE AND NON-MOTOR ISSUES; J. NEUROL.; 2008; S.33].
- (41) [COHEN, J.; STATISTICAL POWER ANALYSIS FOR THE BEHAVIORAL SCIENCES; ERLBAUM; HILLSDALE, NJ [U.A.]; 19882ND].
- (42) [Cohen RG, Nutt JG, Horak FB.; ERRORS IN POSTURAL PREPARATION LEAD TO INCREASED CHOICE REACTION TIMES FOR STEP INITIATION IN OLDER ADULTS; THE JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES A: BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES; 2011; S.705].

- (43) [Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW; MECHANISMS OF COGNITIVE SET FLEXIBILITY IN PARKINSON'S DISEASE; BRAIN; 2001; S.2503].
- (44) [Corboy DL, Wagner ML, Sage JI.; APOMORPHINE FOR MOTOR FLUCTUATIONS AND FREEZING IN PARKINSON'S DISEASE; ANN PHARMACOTHER; 1995; S.282].
- (45) [Cowie D, Limousin P, Peters A, Day BL.; INSIGHTS INTO THE NEURAL CONTROL OF LOCOMOTION FROM WALKING THROUGH DOORWAYS IN PARKINSON'S DISEASE; NEUROPSYCHOLOGIA; 2010; S.2750].
- (46) [Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL, Phillips JG.; MOVEMENT-RELATED POTENTIALS IN PARKINSON'S DISEASE. PRESENCE AND PREDICTABILITY OF TEMPORAL AND SPATIAL CUES; BRAIN; 1995; S.935].
- (47) [DeARMOND, S. J.; STRUCTURE OF THE HUMAN BRAIN A PHOTOGRAPHIC ATLAS; OXFORD UNIVERSITY PRESS; NEW YORK; 19893RD].
- (48) [DeLong MR, Wichmann T.; CIRCUITS AND CIRCUIT DISORDERS OF THE BASAL GANGLIA; ARCH. NEUROL; 2007; S.20].
- (49) [Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Duysens JE, Defebvre L, Giladi N, Bloem BR.; OBJECTIVE DETECTION OF SUBTLE FREEZING OF GAIT EPISODES IN PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD.; 2010A; S.1684].
- (50) [Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Duysens JE, Defebvre L, Giladi N, Bloem BR.; OBJECTIVE DETECTION OF SUBTLE FREEZING OF GAIT EPISODES IN PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD; 2010B; S.1684].
- (51) [Devos D, Krystkowiak P, Clement F, Dujardin K, Cottencin O, Waucquier N, Ajebar K, Thielemans B, Kroumova M, Duhamel A, Destée A, Bordet R, Defebvre L.; IMPROVEMENT OF GAIT BY CHRONIC, HIGH DOSES OF METHYLPHENIDATE IN PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON'S DISEASE; J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATR; 2007; S.470].
- (52) [Devos D, Defebvre L, Bordet R.; DOPAMINERGIC AND NON-DOPAMINERGIC PHARMACOLOGICAL HYPOTHESES FOR GAIT DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE; FUNDAM CLIN PHARMACOL; 2010; S.407].
- (53) [DIETZ, V.; SPINAL CORD PATTERN GENERATORS FOR LOCOMOTION; CLIN NEUROPHYSIOL; 2003; S.1379].
- (54) [Duysens J, Van de Crommert HW.; NEURAL CONTROL OF LOCOMOTION; THE CENTRAL PATTERN GENERATOR FROM CATS TO HUMANS; GAIT POSTURE; 1998; S.131].
- (55) [EBERSBACH, G.; GLEICHGEWICHTSSTÖRUNGEN BEI IDIOPATHISCHER PARKINSON-ERKRANKUNG. DER EINFLUSS ZEREBROVASKULÄRE KOMORBIDITÄT; NERVENARZT; 2002; S.162].
- (56) [EGGERT KM, OERTEL WH, REICHMANN H.; LEITLINIE PARKINSON-SYNDROME DIAGNOSTIK UND THERAPIE; THIEME; STUTTGART, NEW YORK, NY; 2008 SONDERAUSZUGSAUSG., 4., ÜBERARB. UND ERW. AUFL].
- (57) [Elble RJ, Hughes L, Higgins C.; THE SYNDROME OF SENILE GAIT; J. NEUROL; 1992; S.71].
- (58) [EMRE, M.; DEMENTIA ASSOCIATED WITH PARKINSON'S DISEASE; LANCET NEUROL; 2003; S.229].
- (59) [Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, Gaines L, Vaughan JE, Maddux BN, Slevin JT, Gartner M, Sahay A, Revilla FJ, Duker AP, Shukla R.; METHYLPHENIDATE FOR GAIT IMPAIRMENT IN PARKINSON DISEASE: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL; NEUROLOGY; 2011; S.1256].
- (60) [Espay AJ, Fasano A, van Nuenen BF, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR.; "ON" STATE FREEZING OF GAIT IN PARKINSON DISEASE: A PARADOXICAL LEVODOPA-INDUCED COMPLICATION; NEUROLOGY; 2012; S.454].
- (61) [Fahn S, Cohen G.; THE OXIDANT STRESS HYPOTHESIS IN PARKINSON'S DISEASE: EVIDENCE SUPPORTING IT; ANN. NEUROL; 1992; S.804].
- (62) [FAHN, S.; THE FREEZING PHENOMENON IN PARKINSONISM; ADV NEUROL; 1995; S.53].
- (63) [Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group.; LEVODOPA AND THE PROGRESSION OF PARKINSON'S DISEASE; N. ENGL. J. MED.; 2004; S.2498].
- (64) [FAHN S, M. C. C. D. G. M. E.; RECENT DEVELOPMENTS IN PARKINSON'S DISEASE FLORHAM PARK, NJ. MACMILLAN HEALTH CARE INFORMATION 1987, PP 153-163, 293-304; 1987].
- (65) [Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardès S, Krack P, Benabid AL, Pollak P.; EFFECTS OF SUBTHALAMIC NUCLEUS STIMULATION AND LEVODOPA ON FREEZING OF GAIT IN PARKINSON DISEASE; NEUROLOGY; 2008; S.1431].
- (66) [FIETZEK, U. M.; GANGSTÖRUNGEN; NERVENHEILKUNDE; 2007; S.903].
- (67) [Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO.; LEVODOPA CHANGES THE SEVERITY OF FREEZING IN PARKINSON'S DISEASE; PARKINSONISM & RELATED DISORDERS; 2013A].
- (68) [Fietzek UM, Zwosta J, Schroeteler FE, Ziegler K, Ceballos-Baumann AO.; LEVODOPA CHANGES THE SEVERITY OF FREEZING IN PARKINSON'S DISEASE; PARKINSONISM RELAT. DISORD.; 2013B].

- (69) [Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P.; REHABILITATION TREATMENT OF GAIT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WITH FREEZING: A COMPARISON BETWEEN TWO PHYSICAL THERAPY PROTOCOLS USING VISUAL AND AUDITORY CUES WITH OR WITHOUT TREADMILL TRAINING; MOV. DISORD; 2009; S.1139].
- (70) [GARCIA-RILL, E.; THE BASAL GANGLIA AND THE LOCOMOTOR REGIONS; BRAIN RES; 1986; S.47].
- (71) [Garcia-Rill E, Skinner RD.; MODULATION OF RHYTHMIC FUNCTION IN THE POSTERIOR MIDBRAIN; NEUROSCIENCE; 1988; S.639].
- (72) [GARCIA-RILL, E.; THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS; PROG. NEUROBIOL.; 1991; S.363].
- (73) [Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD.; CONSTRUCTION OF FREEZING OF GAIT QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS WITH PARKINSONISM.; PARKINSONISM RELAT. DISORD; 2000; S.165].
- (74) [Giladi N, Fahn S.; HEMIPARKINSONISM-HEMIATROPHY SYNDROME MAY MIMIC EARLY-STAGE CORTICAL-BASAL GANGLIONIC DEGENERATION; MOV. DISORD; 1992; S.384].
- (75) [Giladi N, Honigman S.; BOTULINUM TOXIN INJECTIONS TO ONE LEG ALLEVIATE FREEZING OF GAIT IN A PATIENT WITH PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD; 1997; S.1085].
- (76) [Giladi N, Kao R, Fahn S.; FREEZING PHENOMENON IN PATIENTS WITH PARKINSONIAN SYNDROMES; MOV. DISORD; 1997; S.302].
- (77) [Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Paleacu D, Korczyn AD.; FREEZING OF GAIT IN PATIENTS WITH ADVANCED PARKINSON'S DISEASE; J NEURAL TRANSM; 2001; S.53].
- (78) [GILADI, N.; FREEZING OF GAIT. CLINICAL OVERVIEW; ADV NEUROL; 2001; S.191].
- (79) [Giladi N, Hausdorff JM.; THE ROLE OF MENTAL FUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE; J. NEUROL. SCI; 2006; S.173].
- (80) [GILADI, N.; MEDICAL TREATMENT OF FREEZING OF GAIT; MOV. DISORD; 2008; S.482].
- (81) [Giladi N, Nieuwboer A.; UNDERSTANDING AND TREATING FREEZING OF GAIT IN PARKINSONISM, PROPOSED WORKING DEFINITION, AND SETTING THE STAGE; MOV DISORD; 2008; S.423].
- (82) [Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe WH, Stocchi F, Tolosa E.; VALIDATION OF THE FREEZING OF GAIT QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD; 2009; S.655].
- (83) [GLOBAL PARKINSON'S DISEASE SURVEY STEERING COMMITTEE; FACTORS IMPACTING ON QUALITY OF LIFE IN PARKINSON'S DISEASE: RESULTS FROM AN INTERNATIONAL SURVEY; MOV. DISORD; 2002; S.60].
- (84) [Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N.; MOVEMENT DISORDER SOCIETY-SPONSORED REVISION OF THE UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (MDS-UPDRS): PROCESS, FORMAT, AND CLINIMETRIC TESTING PLAN; MOV. DISORD; 2007; S.41].
- (85) [GRIMM, L. G.; READING AND UNDERSTANDING MORE MULTIVARIATE STATISTICS; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION; WASHINGTON, DC; 2001ST].
- (86) [GROFFMANN, K.-J, MICHEL L, BIERBAUMER N, FREY D.; ENZYKLOPÄDIE DER PSYCHOLOGIE; C. J. HOGREFE; GÖTTINGEN; 1982-1983 4 VOL.].
- (87) [Gurevich T, Peretz C, Moore O, Weizmann N, Giladi N.; THE EFFECT OF INJECTING BOTULINUM TOXIN TYPE A INTO THE CALF MUSCLES ON FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE: A DOUBLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED PILOT STUDY; MOV. DISORD.; 2007; S.880].
- (88) [HALLETT, M.; THE INTRINSIC AND EXTRINSIC ASPECTS OF FREEZING OF GAIT; MOV. DISORD; 2008; S.439].
- (89) [Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J, Shibasaki H.; MECHANISMS UNDERLYING GAIT DISTURBANCE IN PARKINSON'S DISEASE: A SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY STUDY; BRAIN; 1999; S.1271].
- (90) [Hashimoto T, Tada T, Ikeda S.; PRESURGICAL FACTORS AFFECTING PATIENT SATISFACTION WITH PALLIDAL SURGERY IN PARKINSON'S DISEASE; STEREOTACT FUNCT NEUROSURG; 2006; S.24].
- (91) [HASHIMOTO, T.; SPECULATION ON THE RESPONSIBLE SITES AND PATHOPHYSIOLOGY OF FREEZING OF GAIT; PARKINSONISM & RELATED DISORDERS; 2006; S.55].
- (92) [Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N.; IMPAIRED REGULATION OF STRIDE VARIABILITY IN PARKINSON'S DISEASE SUBJECTS WITH FREEZING OF GAIT; EXP BRAIN RES; 2003; S.187].



- (93) [Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R.; SYDNEY MULTICENTER STUDY OF PARKINSON'S DISEASE: NON-L-DOPA-RESPONSIVE PROBLEMS DOMINATE AT 15 YEARS; MOV. DISORD; 2005; S.190].
- (94) [Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG.; THE SYDNEY MULTICENTER STUDY OF PARKINSON'S DISEASE: THE INEVITABILITY OF DEMENTIA AT 20 YEARS; MOV. DISORD; 2008; S.837].
- (95) [HERZOG, J.; TIEFE HIRNSTIMULATION BEI DER PARKINSON-KRANKHEIT; NERVENARZT; 2010; S.669].
- (96) [Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F.; NEURONAL LOSS IN THE PEDUNCULOPONTINE TEGMENTAL NUCLEUS IN PARKINSON DISEASE AND IN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY; PROC. NATL. ACAD. Sci. U.S.A; 1987; S.5976].
- (97) [Hoehn MM, Yahr MD.; PARKINSONISM: ONSET, PROGRESSION, AND MORTALITY; NEUROLOGY; 1967; S.427].
- (98) [Horak FB, Frank J, Nutt J.; EFFECTS OF DOPAMINE ON POSTURAL CONTROL IN PARKINSONIAN SUBJECTS: SCALING, SET, AND TONE; J. NEUROPHYSIOL; 1996; S.2380].
- (99) [Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.; ACCURACY OF CLINICAL DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE: A CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF 100 CASES; J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATR; 1992; S.181].
- (100) [HUGHES, A. J.; CLINICOPATHOLOGICAL ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE; EUR NEUROL; 1997; S.13].
- (101) [HUSTED, J. A.; METHODS FOR ASSESSING RESPONSIVENESS: A CRITICAL REVIEW AND RECOMMENDATIONS; J CLIN EPIDEMIOL; 2000; S.459].
- (102) [Iacono RP, Kuniyoshi SM, Ahlman JR, Zimmerman GJ, Maeda G, Pearlstein RD.; CONCENTRATIONS OF INDOLEAMINE METABOLIC INTERMEDIATES IN THE VENTRICULAR CEREBROSPINAL FLUID OF ADVANCED PARKINSON'S PATIENTS WITH SEVERE POSTURAL INSTABILITY AND GAIT DISORDERS; J NEURAL TRANSM; 1997; S.451].
- (103) [Iansek R, Huxham F, McGinley J.; THE SEQUENCE EFFECT AND GAIT FESTINATION IN PARKINSON DISEASE: CONTRIBUTORS TO FREEZING OF GAIT?; MOV. DISORD.; 2006; S.1419].
- (104) [Inglis WL, Winn P.; THE PEDUNCULOPONTINE TEGMENTAL NUCLEUS: WHERE THE STRIATUM MEETS THE RETICULAR FORMATION; PROG. NEUROBIOL; 1995; S.1].
- (105) [Jahn K, Zwergal A.; IMAGING SUPRASPINAL LOCOMOTOR CONTROL IN BALANCE DISORDERS; RESTOR. NEUROL. NEUROSCI.; 2010; S.105].
- (106) [Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I, et al.; VARIABLE EXPRESSION OF PARKINSON'S DISEASE: A BASE-LINE ANALYSIS OF THE DATATOP COHORT. THE PARKINSON STUDY GROUP; NEUROLOGY; 1990; S.1529].
- (107) [Jenkinson N, Nandi D, Miall RC, Stein JF, Aziz TZ.; PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS STIMULATION IMPROVES AKINESIA IN A PARKINSONIAN MONKEY; NEUROREPORT; 2004; S.2621].
- (108) [Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray NJ, Gregory R, Stein JF, Aziz TZ.; ANATOMY, PHYSIOLOGY, AND PATHOPHYSIOLOGY OF THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS; MOV. DISORD; 2009; S.319].
- (109) [Jöbges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H.; REPETITIVE TRAINING OF COMPENSATORY STEPS: A THERAPEUTIC APPROACH FOR POSTURAL INSTABILITY IN PARKINSON'S DISEASE; JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY & PSYCHIATRY; 2004; S.1682].
- (110) [Keating GL, Winn P.; EXAMINATION OF THE ROLE OF THE PEDUNCULOPONTINE TEGMENTAL NUCLEUS IN RADIAL MAZE TASKS WITH OR WITHOUT A DELAY; NEUROSCIENCE; 2002; S.687].
- (111) [Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ.; RELATIONSHIPS BETWEEN AGE AND LATE PROGRESSION OF PARKINSON'S DISEASE: A CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY; BRAIN; 2010; S.1755].
- (112) [Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M; Practice Recommendations Development Group.; EVIDENCE-BASED ANALYSIS OF PHYSICAL THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE WITH RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE AND RESEARCH; MOV. DISORD; 2007; S.451].
- (113) [Keus SH, Nieuwboer A, Bloem BR, Borm GF, Munneke M.; CLINIMETRIC ANALYSES OF THE MODIFIED PARKINSON ACTIVITY SCALE; PARKINSONISM RELAT. DISORD; 2009; S.263].
- (114) [Khan S, Gill SS, Mooney L, White P, Whone A, Brooks DJ, Pavese N.; COMBINED PEDUNCULOPONTINE-SUBTHALAMIC STIMULATION IN PARKINSON DISEASE; NEUROLOGY; 2012; S.1090].
- (115) [Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K.; EFFECTS OF CAFFEINE ON THE FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD.; 2007; S.710].

- (116) [Knobelman DA, Kung HF, Lucki I.; REGULATION OF EXTRACELLULAR CONCENTRATIONS OF 5-HYDROXYTRYPTAMINE (5-HT) IN MOUSE STRIATUM BY 5-HT(1A) AND 5-HT(1B) RECEPTORS; J. PHARMACOL. EXP. THER; 2000; S.1111].
- (117) [Kovoor A, Seyffarth P, Ebert J, Barghshoon S, Chen CK, Schwarz S, Axelrod JD, Cheyette BN, Simon MI, Lester HA, Schwarz J.; D2 DOPAMINE RECEPTORS COLOCALIZE REGULATOR OF G-PROTEIN SIGNALING 9-2 (RGS9-2) VIA THE RGS9 DEP DOMAIN, AND RGS9 KNOCK-OUT MICE DEVELOP DYSKINESIAS ASSOCIATED WITH DOPAMINE PATHWAYS; J. NEUROSCI; 2005; S.2157].
- (118) [Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P.; FIVE-YEAR FOLLOW-UP OF BILATERAL STIMULATION OF THE SUBTHALAMIC NUCLEUS IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE; N. ENGL. J. MED.; 2003; S.1925].
- (119) [Kuo SH, Kenney C, Jankovic J.; BILATERAL PEDUNCULOPONTINE NUCLEI STROKES PRESENTING AS FREEZING OF GAIT; MOV DISORD.; 2008A; S.616].
- (120) [Kuo SH, Kenney C, Jankovic J.; BILATERAL PEDUNCULOPONTINE NUCLEI STROKES PRESENTING AS FREEZING OF GAIT; MOV. DISORD.; 2008B; S.616].
- (121) [Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, de Mari M, Iliceto G, Tronci P, Serlenga L.; FREEZING GAIT IN PARKINSON'S DISEASE; EUR NEUROL; 1997; S.297].
- (122) [Lees AJ, Hardy J, Revesz T.; PARKINSON'S DISEASE; LANCET; 2009; S.2055].
- (123) [Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME.; DRUGS AND FALLS IN OLDER PEOPLE A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS: II. CARDIAC AND ANALGETIC DRUGS; JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY; 1999; S.40].
- (124) [Lewis SJ, Barker RA.; A PATHOPHYSIOLOGICAL MODEL OF FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE; PARKINSONISM RELAT. DISORD; 2009; S.333].
- (125) [LIENERT, G. A.; TESTAUFBAU UND TESTANALYSE; BELTZ, PSYCHOLOGIEVERLAGSUNION; WEINHEIM; 19986TH].
- (126) [Lozano AM, Lang AE.; PALLIDOTOMY FOR PARKINSON'S DISEASE; ADV NEUROL; 2001; S.413].
- (127) [Marsden CD, Parkes JD.; "ON-OFF" EFFECTS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE ON CHRONIC LEVODOPA THERAPY; LANCET; 1976; S.292].
- (128) [Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR; PREVALENCE OF NONMOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE IN AN INTERNATIONAL SETTING; STUDY USING NONMOTOR SYMPTOMS QUESTIONNAIRE IN 545 PATIENTS; MOV. DISORD; 2007; S.1623].
- (129) [Michel PP, Hirsch EC, Agid Y.; [PARKINSON'S DISEASE: CELL DEATH MECHANISMS]; REV NEUROL (PARIS); 2002; S.24].
- (130) [Mizuno Y, Kondo T, Mori H; VARIOUS ASPECTS OF MOTOR FLUCTUATIONS AND THEIR MANAGEMENT IN PARKINSON'S DISEASE; NEUROLOGY; 1994; S.29].
- (131) [Moore ST, MacDougall HG, Ondo WG.; AMBULATORY MONITORING OF FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE; J. NEUROSCI. METHODS; 2008A; S.340].
- (132) [Moore ST, MacDougall HG, Ondo WG.; AMBULATORY MONITORING OF FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE; J. NEUROSCI. METHODS; 2008B; S.340].
- (133) [Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D.; STN-DBS FREQUENCY EFFECTS ON FREEZING OF GAIT IN ADVANCED PARKINSON DISEASE; NEUROLOGY; 2008; S.80].
- (134) [Moreau C, Delval A, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, Vuillaume I, Corvol JC, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Guehl D, Eusebio A, Fraix V, Saulnier PJ, Lagha-Boukbiza O, Durif F, Faighel M, Giordana C, Drapier S, Maltête D, Tranchant C, Houeto JL, Debû B, Sablonniere B, Azulay JP, Tison F, Rascol O, Vidailhet M, Destée A, Bloem BR, Bordet R, Devos D; Parkgait-II study group.; METHYLPHENIDATE FOR GAIT HYPOKINESIA AND FREEZING IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE UNDERGOING SUBTHALAMIC STIMULATION: A MULTICENTRE, PARALLEL, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL; LANCET NEUROL; 2012; S.589].
- (135) [Morris ME, Huxham FE, McGinley J, Iansek R.; GAIT DISORDERS AND GAIT REHABILITATION IN PARKINSON'S DISEASE; ADV NEUROL; 2001; S.347].
- (136) [MÜNGERSDORF, M.; GANGSTÖRUNGEN; INTERNIST (BERL); 1999; S.W83-93].

- (137) [Munro-Davies LE, Winter J, Aziz TZ, Stein JF.; THE ROLE OF THE PEDUNCULOPONTINE REGION IN BASAL-GANGLIA MECHANISMS OF AKINESIA; EXP BRAIN RES; 1999; S.511].
- (138) [Muzerengi S, Contrafatto D, Chaudhuri KR.; NON-MOTOR SYMPTOMS: IDENTIFICATION AND MANAGEMENT; PARKINSONISM RELAT DISORD; 2007; S.450].
- (139) [Nandi D, Jenkinson N, Stein J, Aziz T.; THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS IN PARKINSON'S DISEASE: PRIMATE STUDIES; BR J NEUROSURG; 2008; S.4].
- (140) [Nanhoe-Mahabier W, Snijders AH, Delval A, Weerdesteyn V, Duysens J, Overeem S, Bloem BR.; WALKING PATTERNS IN PARKINSON'S DISEASE WITH AND WITHOUT FREEZING OF GAIT; NEUROSCIENCE; 2011; S.217].
- (141) [Narabayashi H, Kondo T, Nagatsu T, Hayashi A, Suzuki T.; DL-THREO-3,4-DIHYDROXYPHENYL SERINE FOR FREEZING SYMPTOM IN PARKINSONISM; ADV NEUROL; 1984; S.497].
- (142) [Niazmand K, Jehle C, D'Angelo LT, Lueth TC.; A NEW WASHABLE LOW-COST GARMENT FOR EVERYDAY FALL DETECTION; CONF PROC IEEE ENG MED BIOL SOC; 2010; S.6377].
- (143) [NIAZMAND, K. Tonn, K. ; Kalaras, A. ; Fietzek, U.M. ; Mehrkens, J.H. ; Lueth, T.C.; QUANTITATIVE EVALUATION OF PARKINSON'S DISEASE USING SENSOR BASED SMART GLOVE (2011); S.1].
- (144) [Nieuwboer A, Feys P, de Weerd W, Dom R.; IS USING A CUE THE CLUE TO THE TREATMENT OF FREEZING IN PARKINSON'S DISEASE?; PHYSIOTHER RES INT; 1997; S.125-32; DISCUSSION 133-4].
- (145) [Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Fieus S, Broens-Kaucsik E.; ABNORMALITIES OF THE SPATIOTEMPORAL CHARACTERISTICS OF GAIT AT THE ONSET OF FREEZING IN PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD; 2001; S.1066].
- (146) [Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, 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; S.459].
- (147) [Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD.; HUMAN WALKING AND HIGHER-LEVEL GAIT DISORDERS, PARTICULARLY IN THE ELDERLY; NEUROLOGY; 1993; S.268].
- (148) [Nutt JG, Carter JH, Woodward WR.; LONG-DURATION RESPONSE TO LEVODOPA; NEUROLOGY; 1995; S.1613].
- (149) [Nutt JG, Carter JH.; APOMORPHINE CAN SUSTAIN THE LONG-DURATION RESPONSE TO L-DOPA IN FLUCTUATING PD; NEUROLOGY; 2000; S.247].
- (150) [Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A.; FREEZING OF GAIT: MOVING FORWARD ON A MYSTERIOUS CLINICAL PHENOMENON; LANCET NEUROL; 2011; S.734].
- (151) [Obeso JA, Rodríguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R.; SURGICAL TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE; BAILLIERES CLIN NEUROL; 1997; S.125].
- (152) [Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, Hirsch EC, Farrer M, Schapira AH, Halliday G.; MISSING PIECES IN THE PARKINSON'S DISEASE PUZZLE; NAT. MED; 2010; S.653].
- (153) [Olson EJ, Boeve BF, Silber MH.; RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOUR DISORDER: DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN 93 CASES; BRAIN; 2000; S.331].
- (154) [Orb S, Wieacker J, Labarca C, Fonck C, Lester HA, Schwarz J.; KNOCKIN MICE WITH LEU9'SER ALPHA4-NICOTINIC RECEPTORS: SUBSTANTIA NIGRA DOPAMINERGIC NEURONS ARE HYPERSENSITIVE TO AGONIST AND LOST POSTNATALLY; PHYSIOL. GENOMICS; 2004; S.299].
- (155) [Pahapill PA, Lozano AM.; THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS AND PARKINSON'S DISEASE; BRAIN; 2000A; S.1767].
- (156) [Pahapill PA, Lozano AM.; THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS AND PARKINSON'S DISEASE; BRAIN; 2000B; S.1767].
- (157) [PARKINSON, J.; AN ESSAY ON THE SHAKING PALSY; SHERWOOD, NEELY, AND JONES; LONDON; 1817].
- (158) [PATTEN, J.; NEUROLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS; SPRINGER; LONDON; 19962ND].
- (159) [Paul SS, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JC, Fung VS.; THREE SIMPLE CLINICAL TESTS TO ACCURATELY PREDICT FALLS IN PEOPLE WITH PARKINSON'S DISEASE; MOV. DISORD.; 2013; S.655].
- (160) [Pereira EA, Nandi D, Jenkinson N, Stein JF, Green AL, Aziz TZ.; PEDUNCULOPONTINE STIMULATION FROM PRIMATE TO PATIENT; J NEURAL TRANSM; 2011; S.1453].
- (161) [Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz C, Hausdorff JM.; IS FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE RELATED TO ASYMMETRIC MOTOR FUNCTION?; ANN. NEUROL; 2005; S.656].

- (162) [Plotnik M, Hausdorff JM.; THE ROLE OF GAIT RHYTHMICITY AND BILATERAL COORDINATION OF STEPPING IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE; MOV DISORD; 2008; S.444].
- (163) [Pollak L, Dobronevsky Y, Prohorov T, Bahunker S, Rabey JM.; LOW DOSE METHYLPHENIDATE IMPROVES FREEZING IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE DURING OFF-STATE; J NEURAL TRANSM SUPPL; 2007; S.145].
- (164) [Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C.; PATHOLOGY AND BIOLOGY OF THE LEWY BODY; J. NEUROPATHOL. EXP. NEUROL; 1993; S.183].
- (165) [Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, Sanges G, Stenroos ES, Pho LT, Schaffer AA, Lazzarini AM, Nussbaum RL, Duvoisin RC.; MAPPING OF A GENE FOR PARKINSON'S DISEASE TO CHROMOSOME 4Q21-Q23; SCIENCE; 1996; S.1197].
- (166) [Quik M, Jeyarasasingam G.; NICOTINIC RECEPTORS AND PARKINSON'S DISEASE; EUR. J. PHARMACOL; 2000; S.223].
- (167) [Raethjen J, Deuschl G.; TREMOR; CURR. OPIN. NEUROL.; 2009; S.400].
- (168) [Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE.; A FIVE-YEAR STUDY OF THE INCIDENCE OF DYSKINESIA IN PATIENTS WITH EARLY PARKINSON'S DISEASE WHO WERE TREATED WITH ROPINIROLE OR LEVODOPA. 056 STUDY GROUP; N. ENGL. J. MED; 2000; S.1484].
- (169) [Rascol O, Montastruc JL.; [ROLE OF DOPAMINERGIC AGONISTS]; REV NEUROL (PARIS); 2000; S.98].
- (170) [Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group.; RASAGILINE AS AN ADJUNCT TO LEVODOPA IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE AND MOTOR FLUCTUATIONS (LARGO, LASTING EFFECT IN ADJUNCT THERAPY WITH RASAGILINE GIVEN ONCE DAILY, STUDY): A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP TRIAL; LANCET; 2005; S.947].
- (171) [Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD.; THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS--AUDITORY INPUT, AROUSAL AND PATHOPHYSIOLOGY; PROG. NEUROBIOL; 1995; S.105].
- (172) [de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meché FG, Hofman A.; PREVALENCE OF PARKINSON'S DISEASE IN THE ELDERLY: THE ROTTERDAM STUDY; NEUROLOGY; 1995; S.2143].
- (173) [Robertson C, Flowers KA.; MOTOR SET IN PARKINSON'S DISEASE; J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATR; 1990; S.583].
- (174) [Rommelfanger KS, Edwards GL, Freeman KG, Liles LC, Miller GW, Weinschenker D.; NOREPINEPHRINE LOSS PRODUCES MORE PROFOUND MOTOR DEFICITS THAN MPTP TREATMENT IN MICE; PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A; 2007; S.13804].
- (175) [Rossignol S, Jones GM.; AUDIO-SPINAL INFLUENCE IN MAN STUDIED BY THE H-REFLEX AND ITS POSSIBLE ROLE ON RHYTHMIC MOVEMENTS SYNCHRONIZED TO SOUND; ELECTROENCEPHALOGR CLIN NEUROPHYSIOL; 1976; S.83].
- (176) [Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Ianniciello M, Amboni M, Grossi D, Barone P.; A NEUROPSYCHOLOGICAL LONGITUDINAL STUDY IN PARKINSON'S PATIENTS WITH AND WITHOUT HALLUCINATIONS; Mov. Disord.; 2007; S.2418].
- (177) [Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N.; CHARACTERIZATION OF FREEZING OF GAIT SUBTYPES AND THE RESPONSE OF EACH TO LEVODOPA IN PARKINSON'S DISEASE; EUR. J. NEUROL; 2003; S.391].
- (178) [Schepens B, Stapley P, Drew T.; NEURONS IN THE PONTOMEDULLARY RETICULAR FORMATION SIGNAL POSTURE AND MOVEMENT BOTH AS AN INTEGRATED BEHAVIOR AND INDEPENDENTLY; JOURNAL OF NEUROPHYSIOLOGY; 2008; S.2235].
- (179) [SCHMIDT, W. J.; DOPAMINE-GLUTAMATE INTERACTIONS IN THE BASAL GANGLIA; AMINO ACIDS; 1998; S.5].
- (180) [Schrag A, Keens J, Warner J; Ropinirole Study Group.; ROPINIROLE FOR THE TREATMENT OF TREMOR IN EARLY PARKINSON'S DISEASE; EUR. J. NEUROL.; 2002; S.253].
- (181) [Schroeteler F, Ziegler K, Fietzek UM, Ceballos-Baumann A.; FREEZING WÄHREND DES GEHENS PHÄNOMEN, PATHOPHYSIOLOGIE, THERAPIE; NERVENARZT; 2009; S.693].
- (182) [Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Gasser T, Trenkwalder C, Kirsch CM, Oertel WH.; 123I- IODOBENZAMIDE-SPECT PREDICTS DOPAMINERGIC RESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH DE NOVO PARKINSONISM; NEUROLOGY; 1992; S.556].

- (183) [Shik ML, Orlovsky GN.; NEUROPHYSIOLOGY OF LOCOMOTOR AUTOMATISM; PHYSIOL. REV; 1976; S.465].
- (184) [Shimamoto SA, Larson PS, Ostrem JL, Glass GA, Turner RS, Starr PA.; PHYSIOLOGICAL IDENTIFICATION OF THE HUMAN PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS; J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATR; 2010; S.80].
- (185) [Shine JM, Moore ST, Bolitho SJ, Morris TR, Dilda V, Naismith SL, Lewis SJ.; ASSESSING THE UTILITY OF FREEZING OF GAIT QUESTIONNAIRES IN PARKINSON'S DISEASE; PARKINSONISM & RELATED DISORDERS; 2011].
- (186) [Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR.; CLINIMETRICS OF FREEZING OF GAIT; MOV DISORD; 2008; S.468].
- (187) [Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR; FREEZER OR NON-FREEZER: CLINICAL ASSESSMENT OF FREEZING OF GAIT; PARKINSONISM & RELATED DISORDERS; 2011].
- (188) [Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, Toni I.; GAIT-RELATED CEREBRAL ALTERATIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WITH FREEZING OF GAIT; BRAIN; 2011; S.59].
- (189) [Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM.; DUAL-TASKING EFFECTS ON GAIT VARIABILITY: THE ROLE OF AGING, FALLS, AND EXECUTIVE FUNCTION; MOV. DISORD; 2006; S.950].
- (190) [Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P.; BILATERAL DEEP BRAIN STIMULATION OF THE PEDUNCULOPONTINE AND SUBTHALAMIC NUCLEI IN SEVERE PARKINSON'S DISEASE; BRAIN; 2007; S.1596].
- (191) [Stefani A, Peppe A, Galati S, Bassi MS, D'Angelo V, Pierantozzi M.; THE SERENDIPITY CASE OF THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS LOW-FREQUENCY BRAIN STIMULATION: CHASING A GAIT RESPONSE, FINDING SLEEP, AND COGNITION IMPROVEMENT; FRONT NEUROL; 2013; S.68].
- (192) [Stern GM, Lander CM, Lees AJ.; AKINETIC FREEZING AND TRICK MOVEMENTS IN PARKINSON'S DISEASE; J NEURAL TRANSM SUPPL; 1980; S.137].
- (193) [STOLZE, H.; GANGSTÖRUNGEN IN DER NEUROLOGIE; NERVENARZT; 2008; S.485].
- (194) [Thanvi BR, Lo TC.; LONG TERM MOTOR COMPLICATIONS OF LEVODOPA: CLINICAL FEATURES, MECHANISMS, AND MANAGEMENT STRATEGIES; POSTGRAD MED J; 2004; S.452].
- (195) [Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, Kerr G, Jenkinson N, Aziz TZ, Silburn PA.; PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS STIMULATION IMPROVES GAIT FREEZING IN PARKINSON DISEASE; NEUROSURGERY; 2011; S.1248].
- (196) [Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Takahashi J, Hamato H.; CONCENTRATIONS OF SEROTONIN AND ITS RELATED SUBSTANCES IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF PARKINSONIAN PATIENTS AND THEIR RELATIONS TO THE SEVERITY OF SYMPTOMS; NEUROSCI. LETT; 1993; S.71].
- (197) [Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, Shah L, Sackley C, Deane KH, Wheatley K, Ives N.; PHYSIOTHERAPY INTERVENTION IN PARKINSON'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS; BMJ; 2012; S.E5004].
- (198) [Turjanski N, Bhatia K, Burn DJ, Sawle GV, Marsden CD, Brooks DJ.; COMPARISON OF STRIATAL 18F-DOPA UPTAKE IN ADULT-ONSET DYSTONIA-PARKINSONISM, PARKINSON'S DISEASE, AND DOPA-RESPONSIVE DYSTONIA; NEUROLOGY; 1993; S.1563].
- (199) [Fietzek UM, Schroeteler FE, Ziegler K, Zwosta J, Ceballos-Baumann AO.; SHORT-TERM EFFICACY OF PHYSIOTHERAPY PROGRAM ON FREEZING OF GAIT - A RANDOMIZED CROSSOVER TRIAL PAPER SUBMITTED; PARKINSONISM RELAT. DISORD,].
- (200) [van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J.; THE IDENTIFICATION OF PARKINSON'S DISEASE SUBTYPES USING CLUSTER ANALYSIS: A SYSTEMATIC REVIEW; MOV. DISORD; 2010; S.969].
- (201) [Vázquez A, Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz P, García-Urra D.; "PANIC ATTACKS" IN PARKINSON'S DISEASE. A LONG-TERM COMPLICATION OF LEVODOPA THERAPY; ACTA NEUROL. SCAND; 1993; S.14].
- (202) [Vercruyse S, Devos H, Munks L, Spildooren J, Vandenbossche J, Vandenberghe W, Nieuwboer A, Heremans E.; EXPLAINING FREEZING OF GAIT IN PARKINSON'S DISEASE: MOTOR AND COGNITIVE DETERMINANTS; MOV. DISORD.; 2012; S.1644].
- (203) [Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I.; PROGRESSION OF FALLS IN POSTMORTEM-CONFIRMED PARKINSONIAN DISORDERS; MOV. DISORD.; 1999; S.947].

- (204) [Winn P, Brown VJ, Inglis WL.; ON THE RELATIONSHIPS BETWEEN THE STRIATUM AND THE PEDUNCULOPONTINE TEGMENTAL NUCLEUS; CRIT REV NEUROBIOL; 1997; S.241].
- (205) [Woolf NJ, Butcher LL.; CHOLINERGIC SYSTEMS IN THE RAT BRAIN: III. PROJECTIONS FROM THE PONTOMESENCEPHALIC TEGMENTUM TO THE THALAMUS, TECTUM, BASAL GANGLIA, AND BASAL FOREBRAIN; BRAIN RES. BULL.; 1986; S.603].
- (206) [Woollacott M, Shumway-Cook A.; ATTENTION AND THE CONTROL OF POSTURE AND GAIT: A REVIEW OF AN EMERGING AREA OF RESEARCH; GAIT POSTURE; 2002; S.1].
- (207) [Yener GG, Kaya GC, Oztürk V, Akdal G. IMPROVEMENT IN Tc-99M HMPAO BRAIN SPECT FINDINGS DURING DONEPEZIL THERAPY IN A PATIENT WITH PURE AKINESIA; ANN NUCL MED; 2005; S.607].
- (208) [Ziegler K, Schroeteler F, Ceballos-Baumann AO, Fietzek UM.; A NEW RATING INSTRUMENT TO ASSESS FESTINATION AND FREEZING GAIT IN PARKINSONIAN PATIENTS; MOV. DISORD; 2010; S.1012].
- (209) [Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL.; THE PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS IN PARKINSON'S DISEASE; ANN. NEUROL; 1989; S.41].