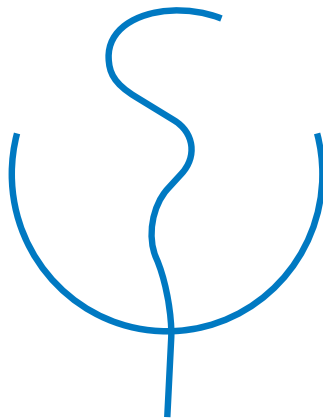




TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München



Klinikum rechts der Isar Technische Universität München

Neuro-Kopf-Zentrum

Neurologische Klinik und Poliklinik

Die Beurteilbarkeit von Freezing of gait im Tagesverlauf bei
Patienten mit fluktuierender Parkinsonerkrankung

Daniel Pfeufer



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Fakultät für Medizin
Klinikum rechts der Isar
Neuro-Kopf-Zentrum
Neurologische Klinik und Poliklinik

Die Beurteilbarkeit von Freezing of gait im Tagesverlauf bei
Patienten mit fluktuierender Parkinsonerkrankung

Daniel Alfred Pfeufer

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. O. Ceballos-Baumann

2. Univ.-Prof. Dr. T. Korn

Die Dissertation wurde am 16.03.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin der Technischen Universität München am 06.04.2016 angenommen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 GANGINITIIERUNGSSTÖRUNGEN- FREEZING OF GAIT	6
1.1.1 Die Entwicklung zur aktuell gültige Definition von FOG.....	6
1.1.2 Einflussfaktoren und Vorkommen	7
1.1.3 Pathophysiologie.....	8
1.1.4 Therapie	10
1.2 ERFASSUNG VON FOG.....	12
1.2.1 Patienteneinschätzung	12
1.2.2 Experteneinschätzung	13
1.3 KONKRETE ZIELE DIESER ARBEIT	14
1.3.1 Aufgabenstellung 1: FOG-Score und Levodopa.....	14
1.3.2 Aufgabenstellung 2: Stabilität des FOG-Scores	15
2 METHODEN.....	16
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	16
2.1.1 Einschlusskriterien.....	16
2.1.2 Ausschlusskriterien	16
2.2 DATENERHEBUNG	16
2.2.1 Ort.....	17
2.2.2 Zeitlicher Ablauf.....	17
2.2.3 Dokumentation.....	18
2.2.4 Verblindung.....	18
2.3 VERWENDETE INSTRUMENTE	18
2.3.1 FOG Score	18
2.3.2 MDS-UPDRS	19
2.3.3 Motorstate	20
2.4 STATISTISCHE METHODEN	20
2.4.1 Deskriptive Kollektivbeschreibung	20
2.4.2 Multi-variate Faktorenanalyse mit wiederholten Messungen	21
2.4.3 Spearman- Rangkorrelationen.....	21

3 ERGEBNISSE	22
3.1 DESKRIPTIVE DATENANALYSE.....	22
3.1.1 <i>Geschlecht</i>	22
3.1.2 <i>Lebensalter</i>	22
3.1.3 <i>Erkrankungsdauer</i>	22
3.1.4 <i>Levodopa Tagesdosis</i>	23
3.2 FOG-SCORE.....	24
3.2.1 <i>FOG-Score und Timepoint</i>	24
3.2.2 <i>FOG-Score und Levodopa</i>	26
3.2.3 <i>FOG-Score und Levodopa Subanalyse zu Timepoint 1 & 3</i>	28
3.2.4 <i>Stabilität des FOG-Scores</i>	30
3.3 MOTORSTATE.....	31
3.4 MDS-UPDRS TEIL III.....	33
4 DISKUSSION	35
4.1 LEVODOPA VERBESSERT FOG.....	35
4.1.1 <i>Die Anflutung von Levodopa ist mit dem FOG Score messbar</i>	35
4.1.2 <i>Bewertung des FOG</i>	37
4.1.3 <i>Kritik</i>	37
4.2 DER FOG-SCORE ERFASST FOG MIT HOHER RE-TEST RELIABILITÄT.....	38
4.2.1 <i>FOG ist ein vorhersagbares Phänomen</i>	38
4.2.2 <i>FOG lässt sich durch ein standardisiertes Manöver provozieren</i>	38
4.2.3 <i>Die Beobachtung unterschiedlicher Phänomenologien erlaubt eine klinische Einschätzung der Schwere des FOG</i>	38
4.2.4 <i>Kritik</i>	40
4.3 ZUSAMMENFASSUNG.....	42
5. AUSBLICK	43
DANK	44
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	45
TABELLENVERZEICHNIS	46
LITERATURVERZEICHNIS	47

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
DAT	Dopamintransporter
DBS	Tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOG	Bewegungsinitiierungsstörung (Freezing of gait)
Gpi	Globus pallidus internus
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
LC	Locus coeruleus
LD	Levodopa
LD-State	Levodopazustand
MB	motorische Blockade
MDS	Movement Disorder Society
MPD	Methylphenidat
NA	Noradrenalin
NPH	Normaldruckhydrozephalus
PD	idiopath. Parkinsonsyndrom (Parkinson´s Disease)
PPN	Nukleus pedunculopontinus
SMA	supplementärmotorischer Kortex
SNc	Substantia nigra, pars compacta
STN	Nukleus subthalamicus
TP	Zeitpunkt (Timepoint)
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale

1 Einleitung

Freezing of gait (FOG) ist eine episodisch auftretende Bewegungsinitiierungsstörung. Sie tritt bei idiopathischem Parkinsonsyndrom, aber auch anderen Störungen auf (Giladi et al., 1997). Seit einigen Jahren rückt FOG immer mehr in den Fokus der Parkinsontherapie, da Freezing eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität verursacht (Moore et al., 2007).

1.1 Ganginitiierungsstörungen- Freezing of gait

1.1.1 Die Entwicklung zur aktuell gültige Definition von FOG

Freezing of gait (FOG) wurde in den letzten Jahren zunehmend präziser definiert. Zunächst als episodische (zeitlich begrenzte) Störung des Gehens bei gleichzeitigem Vorliegen eines Parkinson-Syndroms oder einer zentralen Gangstörung (Giladi and Nieuwboer, 2008). 2010 dann als „brief episodic absence or marked reduction of forward progression of the feet despite the intention to walk“ (Bloem et al., 2004; Giladi and Nieuwboer, 2008). FOG liegt vor, wenn die motorische Blockade mindestens eine Sekunde andauert (Fahn, 1995), meistens dauern Freezingepisoden jedoch nicht länger als 30 Sekunden (Schaafsma et al., 2003). Freezing wird anhand der Auslösesituation in fünf verschiedene Typen eingeteilt: Freezing beim Starten, beim Drehen, in räumlicher Enge, in Zielnähe und im offenen Raum (Fahn, 1995). Entsprechend dem Bewegungsverhalten der Beine lassen sich drei Freezingformen unterscheiden: Festination (kleiner werdende, schlurfende Schritte bei minimalen Weggewinn), *Trembling in place* (Trippeln der Beine auf der Stelle) und komplette Akinese (Nutt et al., 2011).

Weitere wichtige Merkmale von FOG sind:

1. abwechselndes Trippeln der Beine mit einer Frequenz von 3-8 Hz (Moore et al., 2008)
2. Beschleunigung der Schrittfrequenz mit Schrittlängenabnahme (Nieuwboer et al., 2001); sog. *sequence effect* (Iansek et al., 2006)
3. die subjektive Empfindung, dass der Fuß am Boden kleben bleibt (Snijders et al., 2008)
4. FOG kann asymmetrisch, besonders einen Fuß betreffend sein, oder leichter auslösbar sein durch Drehen (Nutt et al., 2011)

Das unter Punkt 3 beschriebene Gefühl ist nicht objektiv zu erfassen. Hierin sind Fragebögen den Gangparcours überlegen. Das Anamnesegespräch ist sensitiver bezüglich dem Auftreten von Freezing, da es einen größeren Zeitraum mit einschließt. In der Untersuchung kann Freezing als eine episodische Störung leicht übersehen werden (Nutt et al., 2011).

1.1.2 Einflussfaktoren und Vorkommen

Bei idiopathischem Parkinsonsyndrom entwickeln je nach Studie 30-80 % der Patienten motorische Blockaden (Giladi et al., 1992; Reid et al., 2011). Besonders gefährdet sind Patienten mit einer initialen Gangstörung ohne Ruhetremor bei Diagnosestellung (Giladi et al., 1992). FOG ist mit der Schwere der Parkinsonkrankheit und der Dauer der Levodopagabe assoziiert (Giladi et al., 1992), obwohl Freezing auch früh und bei unbehandelten Patienten auftreten kann (Giladi et al., 2001a). FOG tritt häufiger im Medikamenten Off auf, als im Medikamenten On. In der Arbeit „Characterisation of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson’s disease“ von Schaafsma et al. wird bei 95% der Patienten im Off FOG beobachtet (Schaafsma et al., 2003). Die häufigste Situation in der FOG auftritt, sind Drehungen des Patienten im Medikamenten Off (Schaafsma et al., 2003). Auch äußere Einflüsse, sowie emotionale und kognitive Stressoren, wie zum Beispiel mehrere Aufgaben auf einmal lösen, Menschenansammlungen, oder unter Zeitdruck stehen, können Freezing auslösen und die Häufigkeit des Auftretens erhöhen (Rahman et al., 2008). Andererseits gibt es auch Situationen, die FOG verbessern. Eine gesteigerte, auf den Gang gerichtete Aufmerksamkeit kann Freezing verbessern (Rahman et al., 2008; Snijders et al., 2008). Dies kann auch mit Hilfe von sogenannten *Cues* (Hinweisreizen) erfolgen. Ob akustische, visuelle, oder mentale Hinweisreize eingesetzt werden unterliegt den Vorlieben des Patienten (Rahman et al., 2008; Snijders et al., 2008). Zusammenfassend kann man sagen, dass die Situationen in denen der Patient abgelenkt wird, FOG verursachen und Situationen in denen er sich besonders auf das Gehen konzentriert FOG verbessern. Schaafsma beschreibt Freezing mit Akinese als relativ selten (37% seines Kollektivs), Trembling in place und Festinationen lassen sich hingegen mit je 84% häufiger beobachten (Schaafsma et al., 2003).

Für viele Patienten bedeutet das Auftreten von FOG eine große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Eine normale Tagesplanung ist kaum noch möglich, da Freezing Attacken zu großen Schwierigkeiten im Alltag führen und besonders zu Stürzen (Nutt et al., 2011). Eine positive Korrelation mit der posturalen Instabilität ist gesichert (Moore et al., 2007). Dies deutet allerdings darauf hin, dass nicht nur FOG die Stürze verursacht sondern eben auch die damit assoziierte Gleichgewichtsstörung (Nutt et al., 2011).

Auch übermäßige Angst vor einem Sturz führt zu einem kleinschrittigen Gangbild und kann damit ebenso zu einer Einschränkung des Patienten führen. Bei sonst gesunden Patienten wird diese Gangart mit „*cautious gait*“ beschrieben wird (Nutt et al., 1993). Problematische Synergieeffekte dieser unterschiedlichen Gangstörungen können die Patienten in besonderem Masse in ihren Bewegungsumfängen und ihrer Mobilität hindern und die Wiederaufnahme eines normalen Gangbildes stören.

1.1.3 Pathophysiologie

FOG kann ganz unterschiedliche Erscheinungsformen bei Patienten hervorrufen. Nach aktuellem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass mehrere Mechanismen an der Entstehung von Freezing beteiligt sind. Die Pathophysiologie ist bislang nicht ausreichend verstanden, allerdings gibt es einige viel versprechende Ansätze.

Die Zuteilung in Freezer oder Nonfreezer bereitet Schwierigkeiten und ist vielleicht eine erste Fehlannahme in manchen Studien (Nieuwboer and Giladi, 2013). Eine Einteilung in vier verschiedene Modelle von Freezing nimmt Nieuwboer und Giladi erstmals vor und dennoch ist Freezing of Gait damit noch nicht ausreichend erklärt.

Der supplementär motorische Kortex (SMA) und angrenzende Gebiete des Frontallappens (zingulärer Kortex, präfrontale und parietale Regionen) sind zentrale Lokomotionszentren (Hashimoto, 2006). Die Arbeitsgruppe um Hashimoto in Matsumoto, Japan, geht von einer höher liegenden Störung aus. Im klassischen Basalganglienschleifenmodell führt die Überaktivität des Globus pallidus internus (Gpi) zu einer Hemmung der thalamokortikalen Projektion zum SMA. Beim IPS sind durch den Dopaminmangel Impulse, die vom Globus pallidus ausgehen verändert und inhibieren oder stören die thalamokortikalen Projektionen zum SMA. FOG kann als Zusammenbruch dieser Lokomotionszentren oder des dorthin projizierenden Globus pallidus angesehen werden (Hashimoto, 2006).

Lewis S.J. baut seine Theorie zur Pathophysiologie von FOG darauf auf, dass die verschiedenen Afferenzen (motorisch, kognitiv, limbisch) die in den Basalganglien zusammenlaufen, sowohl konkurrieren als auch sich gegenseitig ergänzen können. Diese Theorie wird von Nieuwboer und Giladi als Interferenz Model beschrieben (Nieuwboer and Giladi, 2013). Die Konkurrenz der Afferenzen ist entscheidend, wenn es bei einem striatalen Dopaminmangel zu einer gesteigerten Anforderung an die Integrationsfähigkeit der Basalganglien kommt, zum Beispiel durch gleichzeitige motorische Anforderungen oder kognitive Leistungen. In diesen Situationen tritt FOG häufiger auf (Lewis and Barker, 2009).

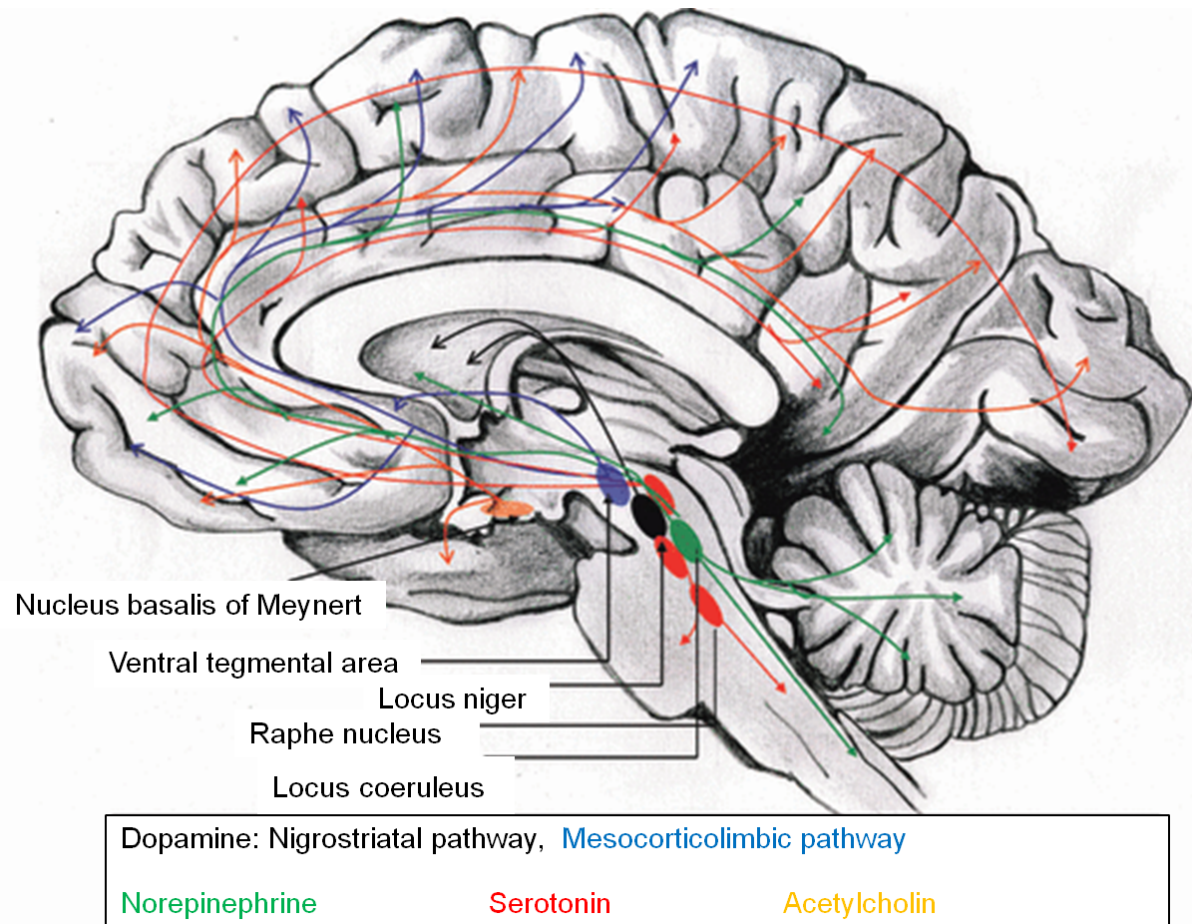


Abbildung 1 nach Devos D, Defebvre L, Bordet R, 2010. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypotheses for gait disorders in Parkinson's disease, *Fundamental & clinical Pharmacology*, 407-421. Die Abbildung zeigt die verschiedenen Hirnkerngebiete und die jeweils vorherrschenden Neurotransmitter.

Der Nucleus pedunculopontinus (PPN) liegt bilateral im kaudalen pontomesencephalen Tegmentum. Der Zelluntergang bei IPS betrifft den PPN (Zweig et al., 1989). Die wichtigsten Afferenzen kommen aus der Substantia nigra pars reticulata und dem Globus pallidus internus (Pahapill and Lozano, 2000). Als eine wesentliche Funktion des PPN wird die Initiierung von Bewegungen gesehen (Garcia-Rill et al., 1987; Reese et al., 1995). Auch die Modulation der Frequenz während einer repetitiven Bewegung wird durch den PPN gesteuert (Garcia-Rill and Skinner, 1988).

Die Stimulation des PPN war lange Zeit ein vielversprechender Ansatz in der Therapie des medikamenten refraktären Freezings. Aktuelle Arbeiten stellen die Wirksamkeit dieser Therapie in Frage (Ferraye et al., 2010; Thevathasan et al., 2012).

Der Locus coeruleus (LC) ist erheblich von der Neurodegeneration des Morbus Parkinson betroffen. Bis zu 70 % der Zellen im LC können verloren gehen und damit ein erhebliches Defizit an Noradrenalin verursachen (Zarow et al., 2003). Der Zelluntergang im LC führe zu motorischen Ausfällen bei M. Parkinson (Rommelfanger et al., 2007). Weiterhin wird die neuroprotektive Wirkung

von Noradrenalin besprochen. Ein pharmakologisches Eingreifen ist zur Zeit noch schwierig, da rein Noradrenalin-sensitive Wirkstoffe fehlen (Devos et al., 2010).

Als noch nicht so gut verstandene Einflussgrößen auf Freezing sei das glutamaterge, cholinerge und serotoninerge System genannt. An dieser Stelle soll nicht weiter hierauf eingegangen werden, da sich die Therapieoptionen als sehr beschränkt zeigen und der Einfluss auf Gangstörungen noch kritisch diskutiert werden muss. Im Ganzen ist diese multifaktorielle Erklärung allerdings noch nicht zufriedenstellend, erklärt aber warum wir uns in dieser Arbeit auf das dopaminerge System fokussiert haben und die bislang bestehenden These noch präzisieren wollen.

1.1.4 Therapie

Pharmakotherapie

Ziel der Pharmakotherapie ist es, das Auftreten von FOG zu reduzieren, die Alltagstätigkeiten wieder zu ermöglichen und das Sturzrisiko zu minimieren (Giladi, 2008). Levodopa ist als Parkinson Medikament trotz spärlicher Studienlage als Standardtherapeutikum etabliert. Die wichtigste therapeutische Maßnahme um FOG zu behandeln ist die Optimierung der Levodopa Therapie, da FOG besonders in den Talspiegeln von Levodopa zunimmt (Giladi et al., 1992). Durch Vermeidung von Levodopa-Mangel kann bei einigen Patienten FOG im Medikamenten OFF vermindert werden (Schaafsma et al., 2003).

Zusätzlich sollten alle Medikamente, die einen negativen Einfluss auf das Gangbild haben reduziert werden (Neuroleptika, Sedativa).

Methylphenidat (MPD) zeigte in mehreren Arbeiten einen positiven Effekt auf FOG (Devos et al., 2007). J.G. Nutt untersuchte in seiner Arbeit „The dopamine Transporter: Importance in Parkinson's Disease“ die Darstellung der Belegung striataler Dopamintransporter (DAT) (Nutt et al., 2004). Er kam zu dem Ergebnis, dass MPD alleine appliziert keine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit erzielt. In Kombination mit LD verabreicht potenziert es dessen Wirkung und verlängert so die Dauer der LD-Wirkung. Devos et al. konnte 2007 die Wirkung von chronisch verabreichten höheren Dosen von MPD darlegen (Devos et al., 2007). Er unterstützt die These von Nutt, dass MPD in geringen Dosen die LD-Wirkung verstärkt. Und spricht dem MPD die Fähigkeit zu, in hohen Dosen appliziert, auch alleine den Gang zu verbessern. Die Verbesserung der Gehfähigkeit wurde in seiner Studie durch die Gehgeschwindigkeit, die Schrittzahl und die Anzahl der Freezingepisoden gemessen.

Physiotherapie und Hinweisreize

Die Physiotherapie leistet für die Therapie des FOG einen wichtigen Beitrag. Aus den Arbeiten von Cunnings et al. konnte abgeleitet werden, dass externe Hinweisreize (sog. *Cues* von engl. to cue = einen Hinweis geben) geeignet sind, motorische Blockaden zu überwinden oder gar nicht erst aufkommen zu lassen (Azulay et al., 1999; Iansek et al., 2006). Diese *Cues* können als rhythmischer Takt oder intermittierend zur Bewegungsinitiierung eingesetzt werden. Ob visuelle- (Laserpointer), akustische- (Metronom) oder mentale Reize verwendet werden entscheidet der Patient nach seinen individuellen Vorzügen (Snijders et al., 2008). Es zeigt sich allerdings, dass die Mehrheit (67%) der Patienten sich für akustische Reize entscheidet. Fietzek et al konnten zeigen, dass eine zwei wöchige physiotherapeutische Intervention bei Patienten mit Parkinson das Freezing signifikant reduziert (Fietzek et al., 2014). Diese Intervention beinhaltet das gezielte Einsetzen von *Cues* und das Erlernen von Bewegungsstrategien.

Tiefe Hirnstimulation

Die kombinierte Stimulation des Nukleus subthalamicus und der Substantia nigra pars reticulata sind Gegenstand der aktuellen Forschung (Weiss et al., 2013). Weiss et al. gelang es in dieser Studie die spezifische Wirksamkeit der kombinierten Stimulation auf Freezing of Gait nachzuweisen und mit dem FOG Score zu messen.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz bei fortgeschrittenem M. Parkinson ist die Tiefe Hirnstimulation (DBS) des Nukleus pedunculopontinus (PPN)(Acar et al., 2011). Sie gilt bei nicht dopa-responsivem Freezing als eine letzte Therapiemöglichkeit. Aktuelle Arbeiten stellen die vorwiegend in Fallberichten erhobenen Erfolge der Methode in Frage. Thevathasan et al. zeigen, dass Schrittlänge und erhöhte Varianz der Schrittlänge durch Stimulation des PPN nicht beeinflusst werden. Lediglich ein Einfluss auf den FOG-Questionnaire wurde beobachtet und der Rückschluss auf die Verbesserung in der gewohnten Umgebung des Patienten gezogen. So sei die Provokation durch künstliche Reize (Drehung in engem Quadrat) nicht auf die DBS angesprochen und damit eine klinische Messung nicht möglich (Thevathasan et al., 2012).

Ebenfalls kritisch sieht M.U. Ferraye den Nutzen der PPN-Stimulation. In der Arbeit „Effects on pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson’s disease“ wird weder in der doppel verblindeten Auswertung noch in der primären Zielvariablen eine Verbesserung gesehen. Diese primäre Zielvariable setzte sich aus vier Unterpunkten des MDS-UPDRS bezüglich Freezing, Gang und posturaler Stabilität zusammen.

Insgesamt muss die Stimulation des PPN als ein sehr komplexes Verfahren mit hohen Ansprüchen an die Elektrodenimplantation, die Patientenauswahl und an die Symptome des Patienten gestellt werden, und selbst dann ist das zu erwartende Ergebnis noch sehr unklar (Ferraye et al., 2010).

1.2 Erfassung von FOG

Der *Goldstandard* zur Erfassung von FOG wäre eine eindeutige Kennzeichnung des Beginns sowie des Endes einer jeden Episode mit FOG. Diesem Ideal kann man sich heutzutage mit apparativen Methoden schon annähern. Für einen klinischen Einsatz hat sich aber bislang kein Algorithmus als allgemeingültig etabliert. Beispielsweise verwendeten Morris et al. Akzelerometer, die auf den lateralen Oberschenkel des Patienten angebracht wurden und somit die Objektivierung des FOG ermöglicht haben (Morris et al., 2012).

Zur korrekten klinischen Diagnose sollte eine Patientenanamnese zusammen mit betreuenden Angehörigen, sowie die klinische und bildgebende Untersuchung durch einen Arzt, idealer Weise mit Hilfe eines erfahrenen Physiotherapeuten erfolgen (Snijders et al., 2008).

Die Belastbarkeit der klinischen Diagnose stellen Morris et al. durch einen Vergleich der Rater einschätzung und der Schwere von FOG (mit objektiven Messinstrumenten, wie zum Beispiel Detektoren bestimmt) in Frage. Die Ergebnisse zeigten, dass verschiedene Rater sehr unterschiedlich evaluieren und dass eigentlich objektive Messinstrumente die Schwere von FOG besser erfassen. Zusätzlich konnte Morris et al. zeigen, dass die Messung der Länge der Freezingepisoden in Prozent, die Schwere von FOG besser erfasst als die Anzahl der Freezingereignisse (Morris et al., 2012).

1.2.1 Patienteneinschätzung

Die Anamneseerhebung ist oft dadurch erschwert, dass der Patient nicht versteht, was der Interviewer genau mit FOG meint oder es mit der allgemeinen Bewegungsarmut, und anderen Symptomen des Medikamenten-OFF verwechselt. Laut Snijders können sowohl bildhafte Fragen, nach „Festkleben der Füße am Boden“, sowie das Vormachen von charakteristischen Freezingepisoden hilfreich sein. Auch Videosequenzen mit typischen Freezingbeispielen können dem Patienten vorgeführt werden, um eine höhere Konkordanz zu erreichen. Die Videos können nicht nur dem Patienten gezeigt werden, sondern auch den Angehörigen, da sie diejenigen sind die FOG in häuslicher Atmosphäre beobachten.

Wichtig ist außerdem die Frage nach Stürzen, die zu einer „harten“ Ergebnismessung beitragen können. Bei durch FOG verursachten Stürzen fallen die Patienten meist nach vorne, oder bei einer Drehung auf die Seite und beschreiben diese oft als sehr unvorhersehbar und ungeklärt (Snijders et al., 2008). Das Vorkommen von Stürzen korreliert jedoch in einer Gruppe von 40 Patienten nicht mit der Schwere von FOG (gemessen mit dem FOG-Q), was darauf hinweisen könnte, dass auch milde Formen von FOG erkannt werden sollten, um die Sturzgefahr effektiv zu reduzieren (Giladi et al., 2000). Außerdem sollte der Einfluss der Medikamente auf das FOG erfragt werden. Die Unterscheidung zwischen ON-FOG und OFF-FOG hat wichtige therapeutische Konsequenzen. Ein

nützlicher Trick hierbei ist die Frage, ob der Patient FOG vor allem morgens, direkt nach dem Aufwachen oder erst nach der ersten Medikamenteneinnahme erlebt (Snijders et al., 2008).

Hilfreich bei der Patientenbefragung sind standardisierte Fragebögen, wie der MDS-UPDRS oder der FOG-Q (Giladi et al., 2009). Eine Arbeitsgruppe der Schön- Klinik Schwabing hat zudem einen neuen Fragebogen zu FOG entwickelt, den FOG- Inventory (Schwermann et al., 2013).

1.2.2 Experteneinschätzung

Die ärztliche Untersuchung sollte den Patienten möglichst sowohl im Medikamenten-ON wie im OFF, erfassen. Einige Patienten verneinen in der Anamnese das Auftreten von Freezing. Dennoch kann es dann in der Untersuchung beobachtet werden.

Zur Differenzierung von ON zu OFF FOG ist der zeitliche Abstand zur Levodopa-Einnahme wichtig (Marsden and Parkes, 1976). Aktuelle Forschungsarbeiten zu FOG von Snijders et al. oder Iansek et al. Erfassen OFF-Daten mit einem Abstand von mindestens zwölf Stunden nach der letzten Levodopagabe (Snijders et al., 2008) (Iansek et al., 2006). Es kann also sein, dass FOG im alltäglichen Leben deswegen nicht beobachtet wird, da es durch die Levodopamedikation erfolgreich behandelt ist (Snijders et al., 2012). Typisch für ein FOG das auf LD anspricht ist aber, dass der Patient über nächtliche FOG Episoden klagt.

Die klinische Erfassung von FOG ist durch den episodischen Charakter des FOG aufwendig. So kann es vorkommen, dass die Patienten, auch wenn sie im Medikamenten- OFF untersucht werden, trotzdem ohne FOG im klinischen Alltag erscheinen (Morris et al., 2012).

Für die Einschätzung ob FOG vorliegt, wurde vorgeschlagen, einen standardisierten Gangparcours zu verwenden. Snijders und Kollegen schlagen hierfür die Situationen Starten, Engstellen, Drehungen und *Dualtasking* vor, (Snijders et al., 2008). FOG tritt vor allem bei 360° bis 540°- Drehungen auf, weswegen diese komplette Drehungen in solch einen Gangparcours eingebaut werden sollten (Schaafsma et al., 2003). Außerdem sollten Drehungen in beiden Richtungen evaluiert werden, da FOG oftmals nur in einer Richtung auftritt (Snijders et al., 2008). Laut Snijders et al. sollten mindestens acht komplette, schnelle Drehungen in beide Richtungen erfolgen (Snijders et al., 2012). Es sollten nicht nur die Anzahl der FOG-Ereignisse erfasst werden, sondern auch die Länge der FOG-Episoden (Morris et al., 2012). Zusätzlich zum Arzt, sollte ein erfahrener Physiotherapeut FOG einschätzen. Physiotherapeuten verbringen oft mehr Zeit mit dem Patienten und können so den Effekt von externen oder mentalen Schrittmacher überprüfen (Keus et al., 2007).

Eine besondere Schwierigkeit liegt in der Unterscheidung zwischen FOG und einem normalen Bewegungseinhalt der Patienten, während sie gerade einen *dual task* oder andere komplexe

Situationen bewältigen. Diese Bewegungseinhalte sind auch bei nicht beeinträchtigten Menschen zu beobachten, also eine adäquate Reaktion des Gehirns auf komplexe Situationen (Snijders et al., 2008).

1.3 Konkrete Ziele dieser Arbeit

Diese Arbeit untersucht eine kleine Gruppe an Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (N=10), die FOG im endenden Dosisintervall als *wearing OFF* Phänomen erleben. Da aus der klinischen Erfahrung bekannt ist, dass die meisten Patienten FOG in der Nacht bzw. am frühen Morgen vor der ersten Medikamenteneinnahme erleben (Giladi et al., 1992), ist ein Zusammenhang zu Levodopa Plasmaspiegeln anzunehmen. In der vorliegenden Arbeit verfolgen wir das Ziel, den sich täglich mehrfach wiederholenden Levodopa-Behandlungszyklus abzubilden, indem die Patienten insgesamt 12 Mal untersucht werden. Hierdurch wird es statistisch möglich, die Einflussgrößen „TAGESZEIT“ und „LEVODOPA“ gesondert zu betrachten.

1.3.1 Aufgabenstellung 1: FOG-Score und Levodopa

Erstes Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, dass die Anflutung von Levodopa und eine damit möglicherweise verbundene Verbesserung des Gangbildes durch den FOG-Score abbildbar ist. Wir erwarten eine Verbesserung im FOG-Score mit zunehmendem Abstand nach der Levodopaeinnahme und zwar unabhängig von der Tageszeit und dem vorausgehenden motorischen Zustand des Patienten.

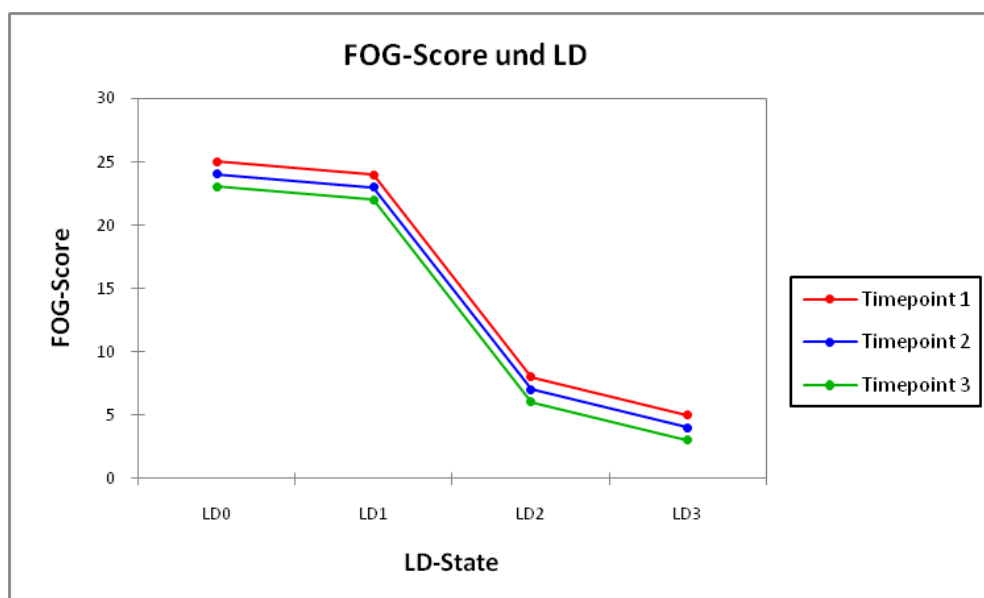


Abbildung 2 Idealisierter, fiktiver Verlauf des FOG-Scores in Abhängigkeit zur Einnahme von LD. Auf der Abszisse ist der LD-State 0-3 (0, 15, 30 und 45 Minuten nach LD-Einnahme) aufgetragen. Die Ordinate zeigt den FOG-Score (0-36) an. Timepoint 1-3 entspricht der ersten, zweiten und dritten Messung im Tagesverlauf. Das Abfallen der Kurven zeigt, dass LD die Schwere von FOG reduziert.

1.3.2 Aufgabenstellung 2: Stabilität des FOG-Scores

In der aktuellen Forschung zu FOG existieren eine Anzahl axiomatischer Annahmen, die durch den hier gewählten Ansatz überprüft werden können.

Hierzu gehört die Annahme, FOG sei ein unvorhersehbares auftretendes Phänomen (Nieuwboer and Giladi, 2013, 2008)

FOG sei nicht systematisch provozierbar stellt ein weiteres Dogma der FOG-Forschung dar (Nieuwboer et al., 1998).

Das dritte Dogma der FOG-Forschung lautet: FOG sei nicht beobachtbar. FOG träte insbesondere zu Hause auf und eher nicht beim Arzt oder im Ganglabor (Giladi et al., 2009).

Zusammenfassend sei FOG nicht vorhersagbar, nicht provozierbar und nicht beobachtbar. Entsprechend ist es auch nicht in einem Untersuchungssetting zu beurteilen.

Die vorliegende Arbeit hat somit zum Ziel, die oben genannten Thesen zu falsifizieren. Hierzu werden folgende drei Annahmen getroffen und untersucht

1. Fog tritt vorhersagbar und gleichmäßig über den Tag an verschiedenen Zeitpunkten mit gleicher Intensität auf, wenn die Patienten kontrolliert untersucht werden. Wesentlicher Einflussfaktor ist der Abstand zur Levodopa-Medikation.
2. FOG lässt sich durch ein standardisiertes Manöver in einem Parcours in differenzierbarer Intensität provozieren. Ein solcher Parcours wurde durch unsere Arbeitsgruppe vorgeschlagen und bereits in einer kleinen Serie von Arbeiten weiter validiert.
3. Die Beobachtung unterschiedlicher Phänomenologien differenter Schwere erlaubt eine klinische Einschätzung der Schwere des FOG.

Der Nachweis zur Möglichkeit einer reliablen Re-Test Erfassung von FOG wäre somit ein starkes Argument für ein kontinuierliches lineares Konstrukt für FOG in Abgrenzung zur Konstruktion von FOG als episodisches, nicht-lineares Phänomen.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde aus stationären und ambulanten Patienten der Schön Klinik München Schwabing erhoben. Patienten mit der Diagnose eines Idiopathischen Parkinsonsyndroms wurden in einer Voruntersuchung auf die Einschlusskriterien hin untersucht. Die Fähigkeit den FOG-Score mehrmals täglich zu durchlaufen ist eines der strengsten Einschlusskriterien, schließlich erschweren Mobilitätseinschränkungen die korrekte Erhebung des FOG-Scores erheblich.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Idiopathisches Parkinson Syndrom – Diagnose Nach UK Brain Bank PD Criteria
- Hoehn & Yahr 2-3
- Selbstständiges Gehen ohne Gehilfen
- Levodopaeinnahme in 4-5 Tagesgaben
- FOG im *Wearing-Off* muss anamnestisch berichtet werden und in der Voruntersuchung auftreten. Der Patient muss über eine Schwankung des FOG im tageszeitlichen Verlauf berichten, die sich unter der Medikamenteneinnahme verbessert.

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Schwere internistische oder orthopädische Erkrankung
- Apomorphin oder Duodopa-Infusion/Pumpe
- Tiefe Hirnstimulation
- Schwere Demenz
- *Sudden Off* darf anamnestisch nicht berichtet werden. Das zyklische Ansprechen auf die Dopamingabe darf nicht unwillkürlich durch Sudden Off Phasen unterbrochen sein.

2.2 Datenerhebung

Die Messungen wurden im Zeitraum von März 2012 bis August 2012 durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte stets durch zwei Personen. Eine, die den Patienten anleitet und als Vorsichtsmaßnahme den Versuch begleitet, um im Notfall eingreifen zu können. Die andere Person bedient die Videokamera und nimmt somit nur passiv am Versuch teil.

Die so gewonnen Videoclips wurden mit einem Buchstabencode chiffriert und von einem verblindeten Rater bewertet. Anschließend konnten Bewertung und Video wieder zugeordnet werden.

2.2.1 Ort

Der FOG Score wurde nach den unten beschriebenen Vorgaben im Wissenschaftsbüro Dr. Fietzek erhoben. Dabei wurde für eine ungestörte Umgebung gesorgt, um die Patienten nicht zusätzlichen Reizen und Auslösefaktoren des FOG auszusetzen.

2.2.2 Zeitlicher Ablauf

Das Screening der Patientenakte(n) (n≈250) leistete eine erste Auswahl anhand der Diagnose und Medikation. Es mussten n=127 Patienten untersucht werden um eine feinere Auswahl treffen zu können. Erst das persönliche Gespräch und ein erster Eindruck erlauben über eine mögliche Studienteilnahme zu entscheiden.

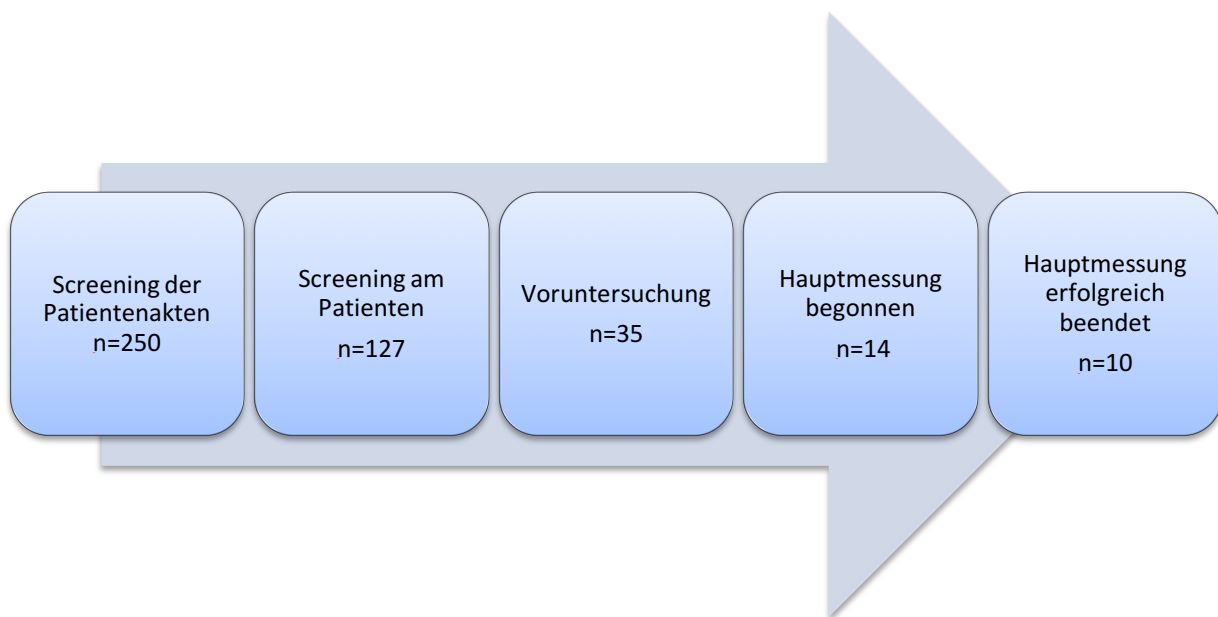


Abbildung 3 Verlauf der Datenerhebung

Die Voruntersuchung wurde am Tag vor der Hauptuntersuchung durchgeführt. Bereits diese Voruntersuchung sollte zu den Uhrzeiten 10, 13 oder 16 Uhr stattfinden um den Patienten im potentiellen Wearing off anzutreffen. Waren keine Freezing Episoden zu erkennen und auch nicht durch Provokation im FOG Score zu erzwingen gilt das Einschlusskriterium „FOG im *Wearing Off*“ als nicht erfüllt. Weitere Inhalte dieser Voruntersuchung sind das Aufklärungsgespräch bezüglich der Teilnahme an der Studie sowie die Aufnahme der Basisdaten und eine Kontrolle der Einschlusskriterien. Auch die UK Brain Bank PD Criteria nach Hughes et al. (1992) wurden kontrolliert und dokumentiert (Hughes et al., 1992).

Die Hauptuntersuchung wurde an einem Tag zu den Uhrzeiten 10, 13 und 16 Uhr durchgeführt. Diese drei Uhrzeiten werden als Timepoint 1, 2 und 3 bezeichnet. Sie sind zwingend auch das Levodopa-Einnahmeschema des Patienten. Jeweils die volle Stunde ist als LD-State 0 definiert. Die FOG Scores

werden im Abstand von 0, 15, 30 und 45 Minuten nach Levodopaeinnahme erhoben und als LD-State 0-3 bezeichnet.

Des Weiteren werden direkt vor jedem LD-State 0 und im Anschluss an jeden LD-State 3 ein MDS-UPDRS Teil drei erhoben. Zu allen FOG-Scores wird zusätzlich ein Motorstate erhoben.

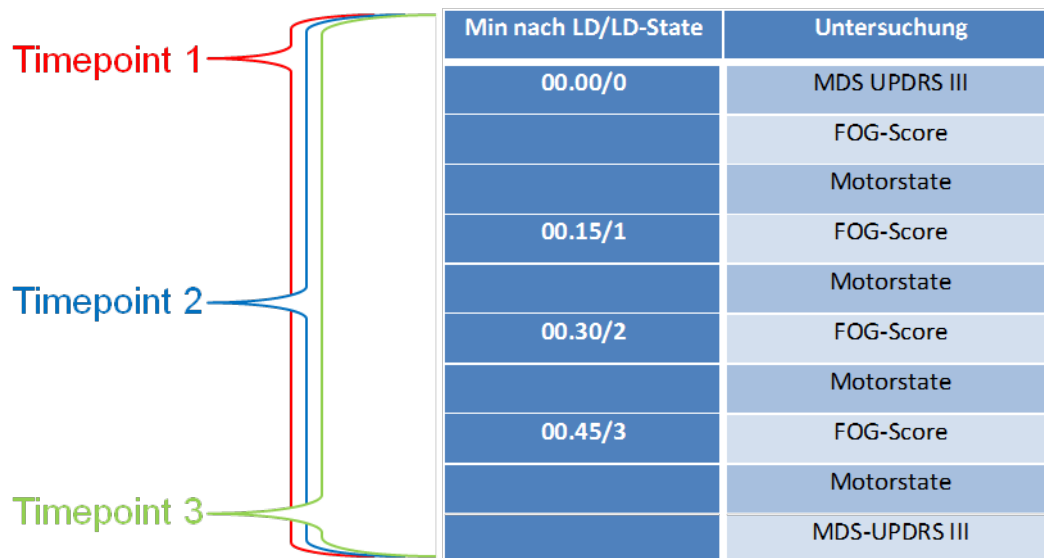


Abbildung 4 Zeitlicher Verlauf einer Messung an beliebigem Timepoint

2.2.3 Dokumentation

Die Messdaten wurden in standardisierte Datenblätter eingetragen und im Anschluss an die Datenerhebung mit Hilfe von Microsoft Office Access digitalisiert. Diese Datenbank ist die Grundlage für die Berechnungen mit Microsoft Office XLSTAT von Excel.

2.2.4 Verblindung

Die Verblindung der Videos erfolgte durch einen dreistelligen Buchstabencode, generiert von random.org. Dieses Chiffre ordnet jedem Videoclip einen Code zu. Die Videobenennung erfolgte mit Videoconverter 2.0, ein Rückschluss auf Datum und Uhrzeit ist dem Rater dadurch nicht mehr möglich. So kann gewährleistet werden, dass der Rater völlig unabhängig von Patient, Timepoint und LD-State seine Bewertungen abgeben muss und dennoch eine korrekte Zuordnung von Rating und Video erfolgen kann. Die Zuordnung erfolgte über die Access Datenbank.

2.3 Verwendete Instrumente

2.3.1 FOG Score

Primäre Zielvariable der Studie ist der FOG-Score, der 2010 von Ziegler et al. vorgestellt wurde. Der FOG-Score ist ein spezifisches klinisches Messinstrument und beurteilt die Schwere des FOG anhand des Kriteriums Weggewinn. Es werden 4 Situationen in einem Gangparcours erfasst: der Start nach 30

sec sitzen, eine 360° Drehung im Uhrzeigersinn und eine gegen den Uhrzeigersinn in einem 40x40cm großen Quadrat und durch eine Tür gehen. Dieser Parcours wird insgesamt dreimal vom Patienten durchlaufen, sodass drei Aufgabenstellungen messbar sind: einmal ohne zusätzliche Aufgabe, dann mit einer zusätzlichen motorischen Aufgabe (Tragen eines Tablett mit einem Wasserglas). Beim dritten Durchlauf muss der Patient die motorische und eine zusätzliche kognitive Aufgabe meistern (Kopfrechnen). Als Rechenaufgabe wird zum Beispiel von 100 kontinuierlich sieben abgezogen. Sollte dies sich als zu schwierig erweisen wird von 100 rückwärtsgezählt. Es ist darauf zu achten, den Patienten nicht zu unterfordern. Die Rechenaufgabe darf somit nicht als Cue verwendet werden, da sonst die Aufgabenstellung Dual Tasking nicht erfüllt sondern in eine mental/akustische Hilfestellung umgeformt würde.

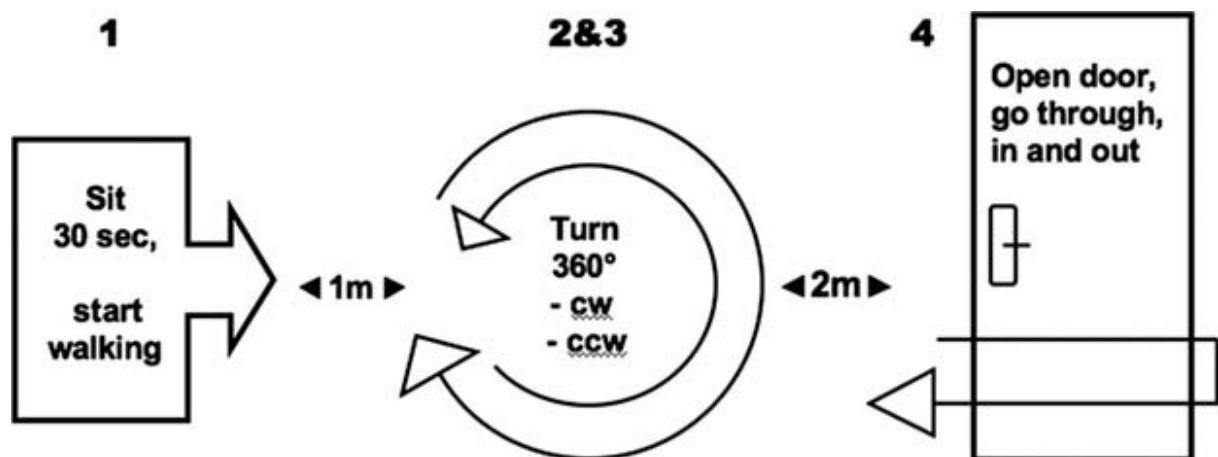


Abbildung 5 von Ziegler et al. 2010. Das Piktogramm zeigt den FOG-Parcours mit den vier Situationen die dreimal mit unterschiedlichen Zusatzaufgaben durchlaufen werden.

Der Gang des Patienten wird mittels einer vierstufigen Intervallscala bewertet: Null Punkte werden vergeben, wenn weder Festination noch FOG beobachtet werden können, ein Punkt wird für die Beobachtung von Festination vergeben, zwei Punkte für Freezing und drei Punkte werden vergeben, wenn der Patient fremde Hilfe in Anspruch nehmen muss, einen Cue einsetzt oder die Aufgabe abbricht. Der FOG-Score ist die Summe von zwölf Items (vier Situationen x drei Aufgaben). Der Rang reicht somit von 0 bis 36 Punkten (0 Punkte, wenn keine Festination oder FOG beobachtet wird und 36 Punkte, wenn der Patient den Parcours nicht ohne Hilfe gehen kann). In einigen Untersuchungen wurde der FOG- Score erfolgreich angewendet und zeigt eine hohe inter-rater und re-test Reliabilität (Ziegler et al., 2010).

2.3.2 MDS-UPDRS

Der MDS-UPDRS ist eine Verbindung von Patientenfragebogen und Rater-evaluiertem Score. Die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) aus den 1980er Jahren wurde durch ein Komitee der Movement Disorder Society (MDS) überarbeitet und 2007 als MDS-UPDRS neu publiziert. Der

MDS- UPDRS behielt die Form des UPDRS mit vier Untereinheiten bei, inhaltlich wurden sie jedoch verändert um einen separaten Teil mit nicht-motorischen Beeinträchtigungen zu schaffen:

Die 50 Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen Woche und haben jeweils fünf Antwortmöglichkeiten, 0= normal, 1= gering, 2= mild, 3=mäßig, 4= schwerwiegend. Einige Fragen aus Teil 1 und alle Fragen aus Teil 2 (insgesamt 20) werden vom Patienten bzw. dessen Pfleger ausgefüllt. Für die motorische Untersuchung stehen dem Rater standardisierte Angaben zur Verfügung. Insgesamt hat der MDS-UPDRS neun neue Items, es werden zusätzlich Fragen nach der Bewältigung des täglichen Lebens, Hobbies und Freezing gestellt. Die Frage nach Freezing bewertet neben der Häufigkeit, nun auch den Auslösemechanismus und das Beinbewegungsverhalten (Goetz et al., 2007). Hierbei handelt es sich um eine objektivere Evaluation des Freezing, was jedoch noch nicht ausreicht um das Phänomen Freezing genau zu erfassen.

2008 hat die Movement Disorder Society eine Studie an 877 Patienten durchgeführt und konnte eine hohe innere Konsistenz, Validität und Reliabilität des MDS-UPDRS nachweisen. Außerdem korrelierte der MDS- UPDRS eng mit dem UPDRS (Goetz et al., 2008).

2.3.3 Motorstate

Der gegenwärtige motorische Zustand des Patienten wird durch Fragen zu Überbeweglichkeit und OFF-Phasen ermittelt. Zwei visuelle Analogskalen, eine Patienten- und eine Arzteinschätzung, sollen den Beweglichkeitszustand abbilden. Der Motorstate wird pro Untersuchungsblock vier Mal erhoben. Dabei ist darauf zu achten, dass der Patient den aktuellen Zeitpunkt und die aktuelle Beweglichkeit einschätzt. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Beweglichkeit der Beine und soll vor allem Freezing bewerten. Angegeben wird der Motorstate in ganzen Zahlen, die direkt aus der visuellen Analogskala abgelesen werden können. 100 entspricht dem Zustand bester Beweglichkeit (ON), 0 dem Zustand schlechtester Beweglichkeit (OFF).

Der Motorstate kann weder verblindet noch zeitlich unabhängig von der Levodopamedikation erhoben werden. Das heißt die Erwartungen des Patienten, nach der Einnahme besser zu gehen, spielen eine große Rolle bei der Bewertung.

2.4 Statistische Methoden

Alle statistischen Test wurden mit XLSTAT für Excel 2011 von Addinsoft, New York, USA in Microsoft Excel 2011 (MAC OS) von Microsoft Corporation, Redmond, USA gerechnet.

2.4.1 Deskriptive Kollektivbeschreibung

Quantitative Daten wie Alter und Erkrankungsdauer werden mit Mittelwerten, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben und mit Shapiro-Wilk-Tests auf ihre Normalverteilung

untersucht. Hierbei wurde bei einem $p < 0,05$ die Nullhypothese abgelehnt und die Daten als nicht normalverteilt angesehen.

Die graphische Aufbereitung der deskriptiven Datenanalysen erfolgt mit Box-Whisker-Plots und Histogrammen.

2.4.2 Multi-variate Faktorenanalyse mit wiederholten Messungen

Zur Analyse der Einflussnahme der qualitativen Faktoren Levodopa (0,15,30,45) und Timepoint (1,2,3) auf die Variable FOG-Score wurde eine repeated measures ANOVA gerechnet. Hierbei sind sowohl Levodopa als auch Timepoint die erklärenden Variablen. Die Ergebnisse werden als Typ III Effekte der Modellparameter und als Post-hoc Vergleiche mit Tukeys kritischem d angegeben.

2.4.3 Spearman- Rangkorrelationen

Zur Betrachtung der test-retest Reliabilität und der Stabilität des FOG-Score zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Messung wurden die Daten mittels Spearman Rangkorrelationen miteinander verglichen. Als Ergebnis wird Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (Spearmans Rho) bei einem Signifikanzniveau von 5% angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

Das Patientenkollektiv umfasst n=10 Patienten mit der Diagnose Idiopathisches Parkinsonsyndrom. Die Diagnose wurde mit Hilfe der UK Brain Bank Kriterien geprüft (Hughes et al., 1992).

3.1.1 Geschlecht

Von den 10 eingeschlossenen Patienten waren drei weiblich und sieben männlichen Geschlechts.

3.1.2 Lebensalter

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 71,5 (\pm 8,3) Jahre alt. Der Jüngste Patient war 53 Jahre, der älteste 86 Jahre alt. Die Daten des Lebensalters sind nicht normalverteilt.

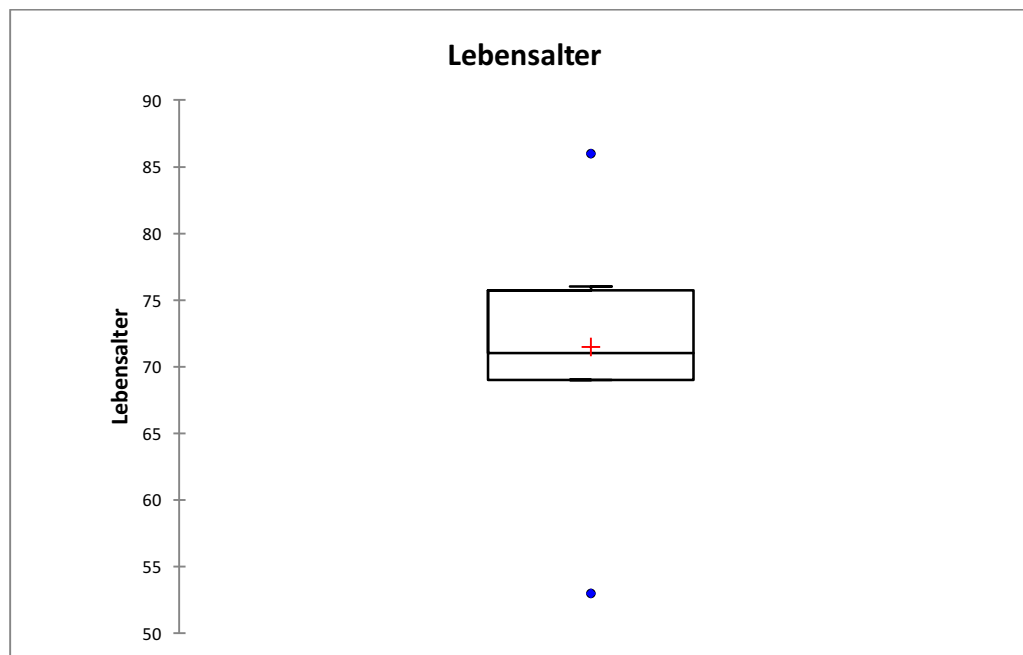


Abbildung 6 Lebensalter Box Plot

3.1.3 Erkrankungsdauer

Die mittlere Erkrankungsdauer liegt bei 12,1 (\pm 5,9) Jahren. Wobei die maximale Erkrankungsdauer bei 26 Jahren, die minimale bei 7 Jahren liegt. Die Daten der Erkrankungsdauer sind nicht normalverteilt.

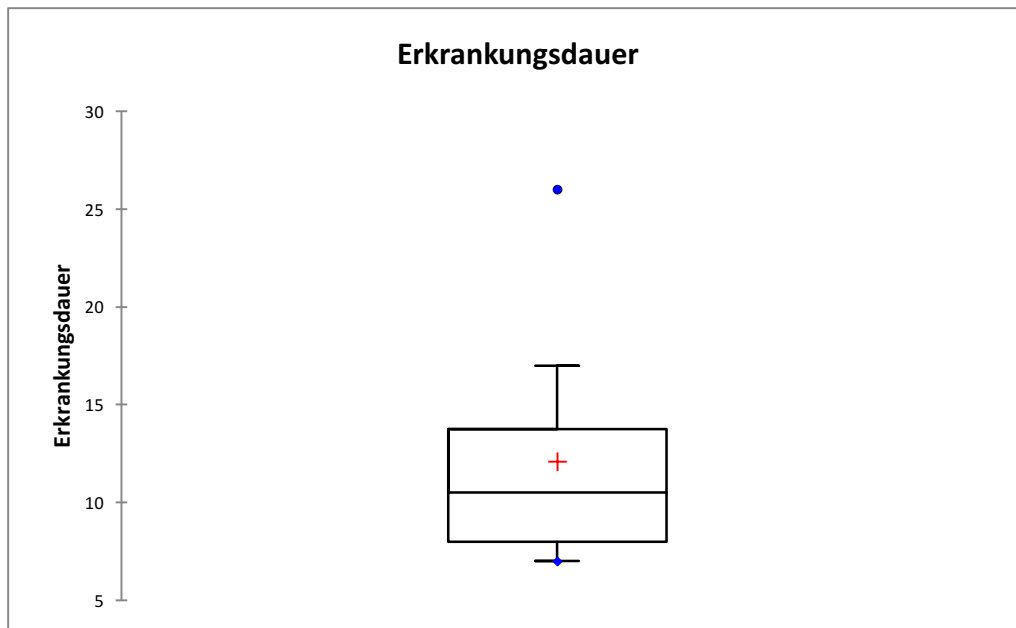


Abbildung 7 Erkrankungsdauer Box Plot

3.1.4 Levodopa Tagesdosis

Die mittlere Levodopa Tagesdosis liegt bei 1035 (\pm 324) mg. Die maximale Levodopa Tagesdosis beträgt 1625mg, die minimale Levodopa Tagesdosis 600mg. Da der berechnete p-Wert (0,764) größer als das Signifikanz-Niveau $\alpha=0,05$ ist, kann die Null-Hypothese H_0 bestätigt werden. Die Stichprobe ist normalverteilt. 7 von 10 Patienten erhielten Dopamin Agonisten, 2 von 10 MAO-Inhibitoren und 8 von 10 COMT-Inhibitoren.

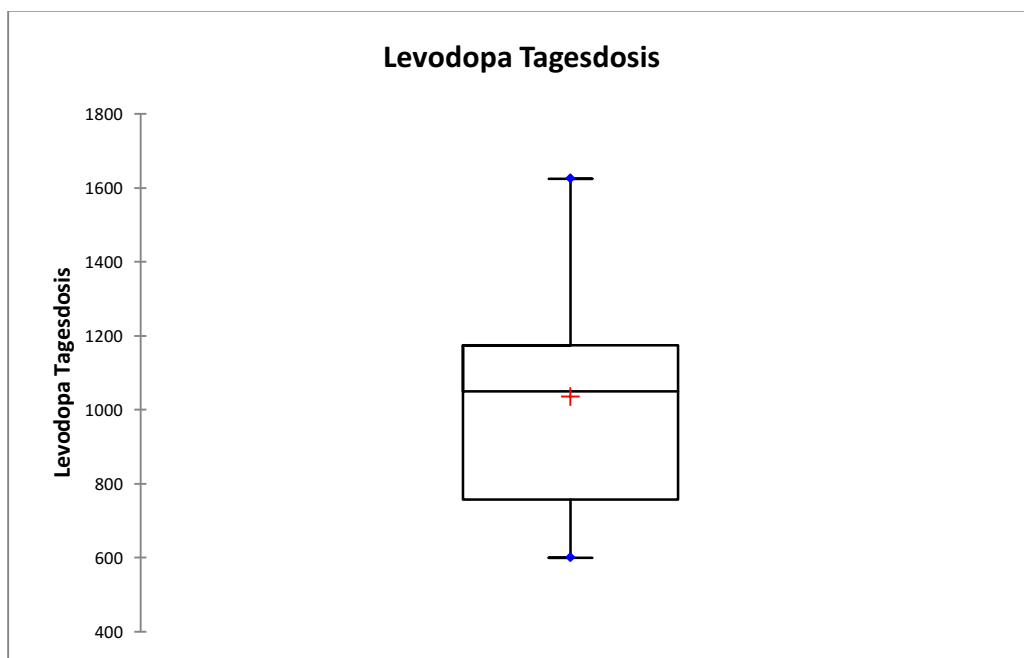


Abbildung 8 Levodopa Tagesdosis; mittlere, maximale und minimale LD-Tagesdosis sind abgebildet

3.2 FOG-Score

3.2.1 FOG-Score und Timepoint

Insgesamt wurden 120 FOG-Scores erhoben, wobei das Minimum bei 0, das Maximum bei 22 und der Mittelwert bei $9,98 \pm 6,44$ (MW \pm SD) liegen. An Timepoint 1 wurde ein FOG-Score von $9,05 \pm 6,25$ (Mittelwert \pm Standardabweichung), an Timepoint 2 $10,75 \pm 6,05$ (MW \pm SD) und an Timepoint 3 $10,15 \pm 6,78$ (MW \pm SD) gemessen. Die visuelle Darstellung ist in Abbildung 10 gegeben, die tabellarische Form zeigt Tabelle 1.

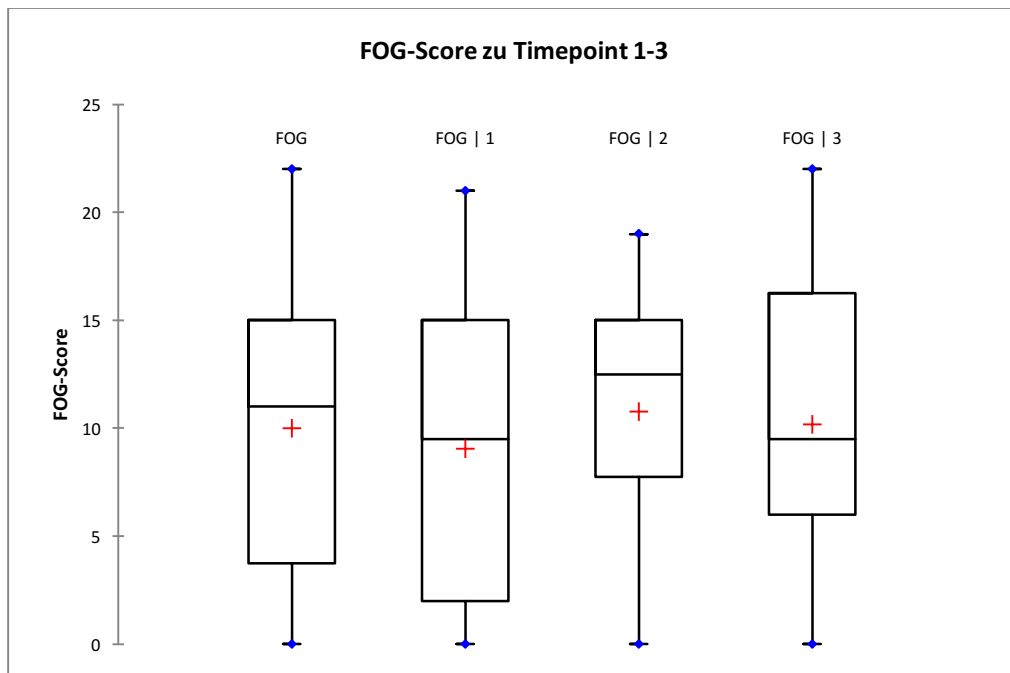


Abbildung 9 FOG-Score Box Plot; Der FOG-Score kann Werte von 0-36 einnehmen. FOG zeigt den Boxplot der Mittelwerte der drei Messungen, daneben sind die Einzelmessungen zu den drei Timepoints aufgeführt.

Tabelle 1 zeigt den FOG-Score in Abhängigkeit der Timepoint 1-3

FOG-Score - Timepoint				
Statistik	FOG	FOG 1	FOG 2	FOG 3
Anz. der Beobachtungen	120	40	40	40
An. der fehlenden Werte	0	0	0	0
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	22,00	21,00	19,00	22,00
1. Quartil	3,75	2,00	7,75	6,00
Median	11,00	9,50	12,50	9,50
3. Quartil	15,00	15,00	15,00	16,25
Mittelwert	9,98	9,05	10,75	10,15
Varianz (n-1)	41,50	42,51	36,55	46,03
Standardabweichung (n-1)	6,44	6,52	6,05	6,78
Standardfehler des Mittelwertes	0,59	1,03	0,96	1,07
untere Grenze des Mittelwertes (95%)	8,82	6,96	8,82	7,98
Obere Grenze des Mittelwertes (95%)	11,15	11,14	12,68	12,32

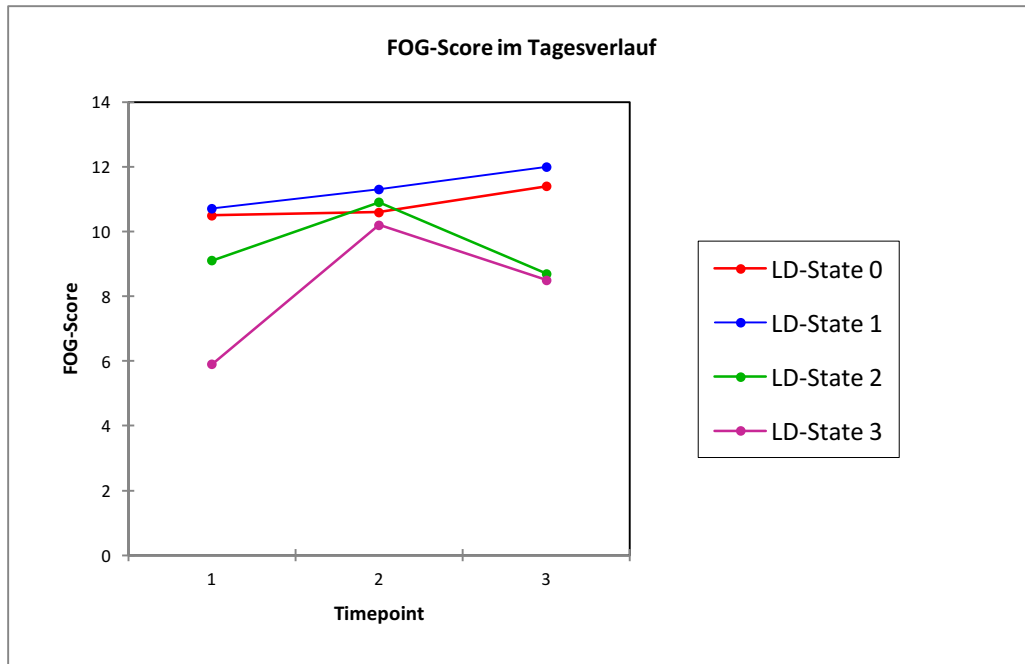


Abbildung 10 FOG-Score im Tagesverlauf; Die Timepoints 1-3 entsprechen der ersten bis dritten Messung des Tages; Der LD-State 0 der OFF, der LD-State 1 der partiellen OFF, der LD-State 2 der partiellen ON und der LD-State 3 der On Messung.

Die Abbildung 10 zeigt die Mittelwerte aller Patienten im FOG-Score. Die Verbesserung im FOG-Score ist aus dem Abstand der Kurven (LD-State 0 bis LD-State 3) ersichtlich.

Auffallend ist die geringe Differenz zwischen den Werten LD-State 0 und LD-State 3 zum Timepoint 2. Die drei LD-State 0 Werte bleiben über den Tag hin nahezu gleich. Die jeweilige Ausgangssituation ist also ähnlich.

Für den Faktor Timepoint ergibt sich kein signifikanter Typ III Fixeffekt ($F=2,21$). Die Einteilungen in die drei Gruppen Timepoint 1, Timepoint 2 und Timepoint 3 ergibt in der statistischen Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen die Gruppen (Tukeys $d=3,36$). Die Untersuchung kann also zu allen drei hier verwendeten Tageszeiten erfolgen ohne die Messergebnisse zu beeinflussen.

Tabelle 2 zeigt den Typ III Test der Fixeffekte für den Timepoint 1-3

Typ III Tests der Fixeffekten:

Effekte	Num FG	Den FG	F	Pr > F
Timepoint	2	114	2,21	0,114

Tabelle 3 zeigt die Post-hoc Vergleiche und stellt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen dar.

Timepoint/ Tukey (HSD) / Analyse der Unterschiede zwischen die Kategorien mit einem 95% Konfidenzintervall:						
Kontrast	Differenz	Standardfehler	t	Pr > t	Signifikant	
1 gegen 2	-1,70	1,42	2,37	0,46	Nein	
1 gegen 3	-1,10	1,42	2,37	0,72	Nein	
3 gegen 2	-0,60	1,42	2,37	0,91	Nein	
Tukeys d kritischer Wert:			3,36			

3.2.2 FOG-Score und Levodopa

Die Messung der Levodopawirkung ist als eines der zentralen Ziele dieser Arbeit von entscheidender Bedeutung. Die folgenden Abbildungen und Tabellen sollen die teils überraschenden Ergebnisse hierzu vermitteln.

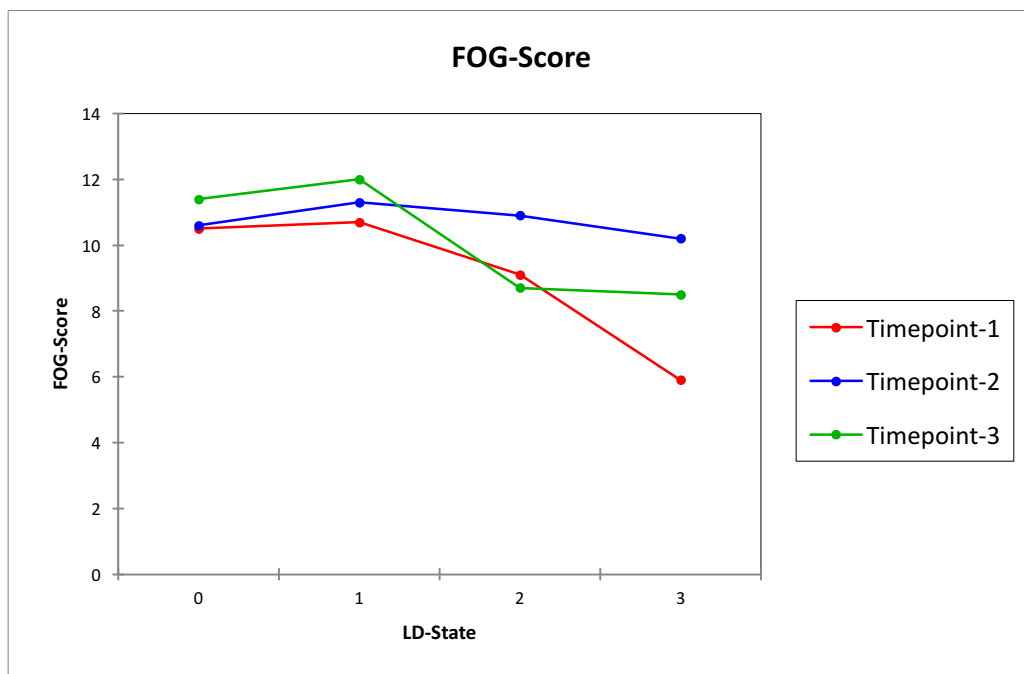


Abbildung 11 zeigt den FOG-Score zu den einzelnen Timepoints in Abhängigkeit des Levodopazustandes.

Zu Timepoint 1 und 3 verlaufen die Messungen ähnlich zum erwarteten Modell. Ein deutliches Abfallen der Kurve zeigt die damit verbundene Verbesserung im FOG-Score. Der Timepoint 2 hingegen verläuft in der Grafik deutlich flacher, ein Abfallen der Kurve bleibt aus. In der Betrachtung der Gruppenunterschiede im Post-hoc Vergleich zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse (Tukeys $d=3,69$). Es zeigen sich im Typ III Test der Fixeffekte für die Levodopazustände (0-3) signifikante Ergebnisse ($F=4,39$). Dies werten wir als einen Hinweis auf einen Effekt in der Levodopa abhängigen Erfassung des FOG Scores.

Da die Gesamtergebnisse noch keine ausreichend signifikanten Ergebnisse liefern, erfolgt eine Subanalyse zu den Timepoint 1&3.

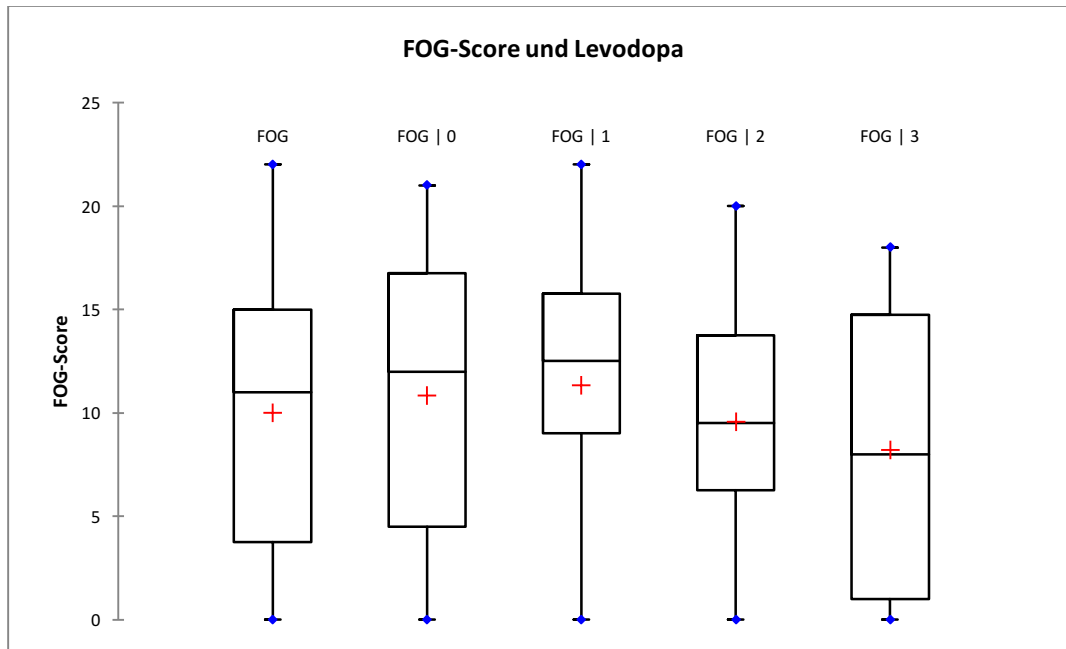


Abbildung 12 zeigt den FOG-Score-Boxplot über alle Messungen und die vier FOG-Score-Boxplots zu den vier Levodopazuständen (LD 0-3).

Tabelle 4 zeigt den FOG-Score in Abhängigkeit der Levodopazustände

FOG-Score - Levodopa					
Statistik	FOG	FOG 0	FOG 1	FOG 2	FOG 3
Anz. der Beobachtungen	120	30	30	30	30
An. der fehlenden Werte	0	0	0	0	0
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	22,00	21,00	22,00	20,00	18,00
1. Quartil	3,75	4,50	9,00	6,25	1,00
Median	11,00	12,00	12,50	9,50	8,00
3. Quartil	15,00	16,75	15,75	13,75	14,75
Mittelwert	9,98	10,83	11,33	9,57	8,20
Varianz (n-1)	41,50	42,28	38,23	36,81	46,86
Standardabweichung (n-1)	6,44	6,50	6,18	6,07	6,85
Standardfehler des Mittelwertes	0,59	1,19	1,13	1,11	1,25
untere Grenze des Mittelwertes (95%)	8,82	8,41	9,02	7,30	5,64
Obere Grenze des Mittelwertes (95%)	11,15	13,26	13,64	11,83	10,76

Tabelle 5 zeigt den Typ III Test der Fixeffekte für den Faktor Levodopa

Typ III Tests der Fixeffekten:

Effekte	Num FG	Den FG	F	Pr > F
Levodopa	3	114	4,39	0,006

Tabelle 6 zeigt die Post-hoc Vergleiche für die LD-State 0-3

Ld-State / Tukey (HSD) / Analyse der Unterschiede zwischen die Kategorien mit einem 95% Konfidenzintervall:						
Kontrast	Differenz	Standardfehler	t	Pr > t	Signifikant	
3 gegen 1	-3,13	1,64	2,61	0,23	Nein	
3 gegen 0	-2,63	1,64	2,61	0,38	Nein	
3 gegen 2	-1,37	1,64	2,61	0,84	Nein	
2 gegen 1	-1,77	1,64	2,61	0,70	Nein	
2 gegen 0	-1,27	1,64	2,61	0,87	Nein	
0 gegen 1	-0,50	1,64	2,61	0,99	Nein	
Tukeys d kritischer Wert:			3,69			

3.2.3 FOG-Score und Levodopa Subanalyse zu Timepoint 1 & 3

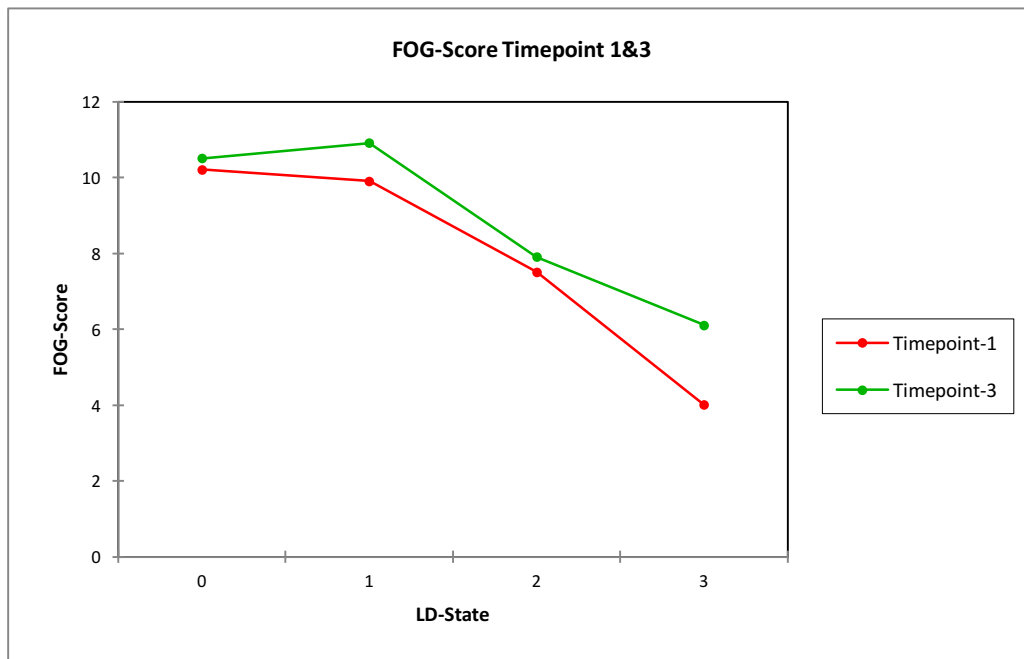


Abbildung 13 zeigt den FOG-Score zu den Timepoints 1&3 in Abhängigkeit des Levodopazustandes.

Wie oben beschrieben werden hier die Daten der ersten und dritten Messung nochmals separat betrachtet.

Tabelle 7 zeigt den Typ III Test der Fixeffekte für den FOG-Score in Abhängigkeit von Levodopa für die Timepoints 1&3

Typ III Tests der Fixeffekten:					
Effekte	Num FG	Den FG	F	Pr > F	
Timepoint	1	72	1,72	0,19	
Levodopa	3	72	5,27	0,002	
Timepoint*Levodopa	3	72	0,54	0,66	

Es stellt sich ein signifikanter Typ III Effekt im Modellparameter für Levodopa mit $p < 0.001$ dar. Der Timepoint bleibt mit $p = 0,66$ nicht signifikant. Dies ist wichtig für die Betrachtung der Stabilität des FOG-Scores. Denn somit kann der Schluss gezogen werden, dass die Messung über den Tag verteilt gemacht werden könnte. Es ergibt sich kein Unterschied ob am Morgen oder Nachmittag gemessen wird.

Tabelle 8 zeigt die Post-hoc Vergleiche für den FOG-Score in Abhängigkeit von Levodopa für die Timepoints 1&3

Levodopa / Bonferroni / Analyse der Unterschiede zwischen die Kategorien mit einem 95% Konfidenzintervall						
Kontrast	Differenz	Standardfehler	t	Pr > t	Signifikant	
3 gegen 1	-4,15	1,68	2,71	0,02	Ja	
3 gegen 0	-3,75	1,68	2,71	0,03	Ja	
3 gegen 2	-1,70	1,68	2,71	0,31	Nein	
2 gegen 1	-2,45	1,68	2,71	0,15	Nein	
2 gegen 0	-2,05	1,68	2,71	0,23	Nein	
0 gegen 1	-0,40	1,68	2,71	0,81	Nein	
Modifiziertes Signifikanzniveau:			0,008			

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich wird stellt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dar. Die Levodopazustände 3 und 0, beziehungsweise 3 und 1 sind auf einem Bonferroni Korrelationsniveau von $p < 0,008$ gegeneinander abgrenzbar. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Unterscheidung zwischen OFF und ON Zuständen in der Erfassung mit Hilfe des FOG-Scores möglich ist.

Die Gruppe 2, also die Messungen 15 Minuten nach der Levodopaeinnahme ist weder dem ON noch OFF zuzuordnen und bildet somit keine signifikante Abgrenzbarkeit zu 0 oder 3.

Die Ergebnisse dieser Subanalyse lassen wenn auch nur mit einem geringeren Datensatz belegt eindeutige Schlüsse auf die Messung mit dem FOG-Score zu:

- Levodopa verändert den FOG-Score signifikant zum Levodopastate 3 gegenüber 0 & 1
- Der Timepoint ist nicht signifikant. Es spielt also keine Rolle ob eine Messung in der Früh oder am Nachmittag erfolgt.

3.2.4 Stabilität des FOG-Scores

Die Stabilität des FOG-Scores wurde mit Hilfe von Rangkorrelationen nach Spearman berechnet. Hierzu werden Vergleiche zwischen den Rängen der Patienten in den einzelnen Messungen berechnet und Rückschlüsse auf die Stabilität des FOG-Scores vor allem in der tageszeitlichen Schwankung gezogen. Es ergeben sich gute Interkorrelationen mit einem mittleren Rho von $0,71 \pm 0,15$ ($N=66$). 84% (50/66) der Werte erreichen ein signifikantes Ergebnis. Die größte re-test Reliabilität wird unter den ON-Bedingungen (45=LD3) mit einem mittleren rho von $0,84-0,91$ ($p=0,004-0,000$; $N=3$) erreicht. In Tabelle 9 sind die p-Werte der einzelnen Rangkorrelationen abgebildet.

Dieses Ergebnis lässt auf eine zuverlässige und stabile Messung schließen.

Tabelle 9 zeigt die P-Werte der Rangkorrelationen nach Spearman; Signifikante Werte sind fett gedruckt, die Schattierung zeigt die Stärke der Korrelation

dt 1 - ld 0	dt 1 - ld 0											
dt 1 - ld 15	0,91	dt 1 - ld 15										
dt 1 - ld 30	0,67	0,75	dt 1 - ld 30									
dt 1 - ld 45	0,68	0,55	0,68	dt 1 - ld 45								
dt 2 - ld 0	0,58	0,42	0,67	0,63	dt 2 - ld 0							
dt 2 - ld 15	0,85	0,81	0,68	0,69	0,66	dt 2 - ld 15						
dt 2 - ld 30	0,66	0,57	0,68	0,66	0,93	0,80	dt 2 - ld 30					
dt 2 - ld 45	0,80	0,67	0,63	0,84	0,78	0,87	0,90	dt 2 - ld 45				
dt 3 - ld 0	0,88	0,74	0,53	0,66	0,70	0,82	0,76	0,83	dt 3 - ld 0			
dt 3 - ld 15	0,68	0,49	0,30	0,69	0,58	0,70	0,65	0,79	0,91	dt 3 - ld 15		
dt 3 - ld 30	0,52	0,26	0,43	0,84	0,80	0,63	0,78	0,83	0,69	0,78	dt 3 - ld 30	
dt 3 - ld 45	0,64	0,42	0,57	0,91	0,83	0,71	0,83	0,90	0,74	0,77	0,98	

3.3 Motorstate

Der Motorstate wurde insgesamt 120 Mal erhoben, wobei keine Messung unterlassen wurde. Die Verteilung der Messwerte muss als nicht normalverteilt angesehen werden ($p=0,022$; Shapiro-Wilk-Test)

Das Minimum liegt bei 2, das Maximum bei 99. Ein Mittelwert von $53,3 (\pm 21,3)$ ergibt sich über alle Messungen hinweg.

Tabelle 10 Deskriptive Statistik Motorstate

Variable	Beobachtungen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
VAS pat	120	2,00	99,00	53,25	21,28

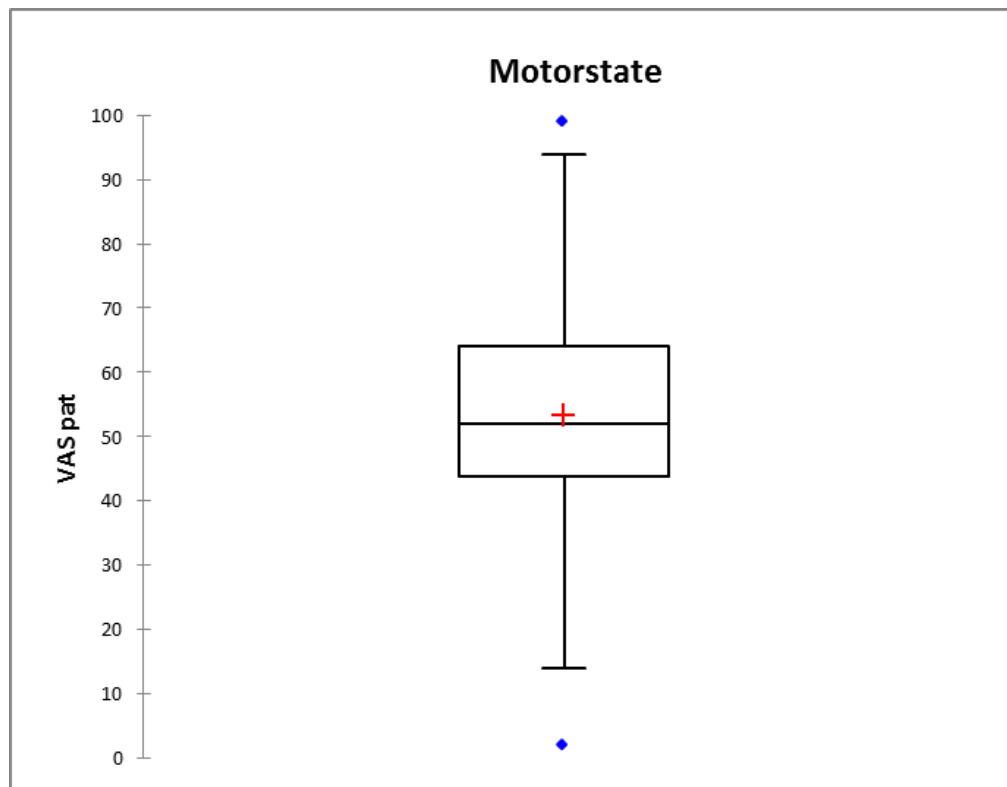


Abbildung 14 Motorstate Box Plot zeigt die Verteilung des Motorstate, erhoben aus der visuellen Analogskala der Patienteneinschätzung.

Die Berechnung einer ANOVA mit wiederholten Messungen ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den LD-Zuständen.

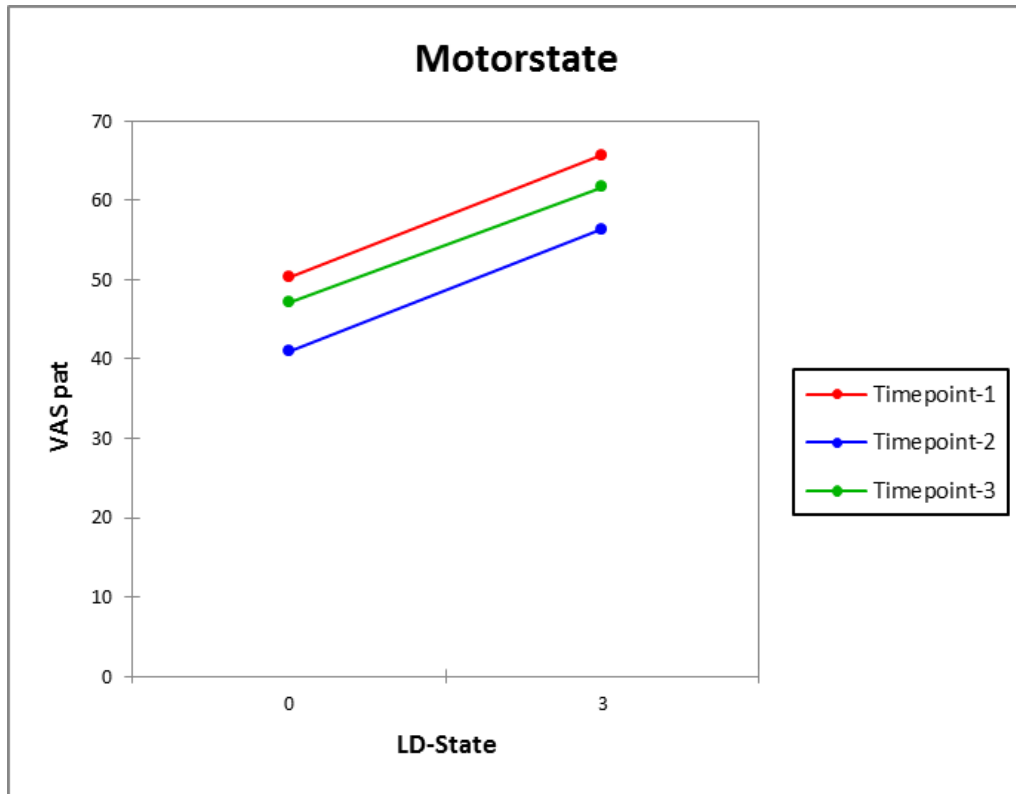


Abbildung 15 Motorstate. Es sind die Patienteneinschätzungen zum LD-State 0 (OFF) und LD-State 3 (ON) der jeweiligen Messungen (TP 1-3) abgebildet.

In der Abbildung sind alle Patienten zusammengefasst dargestellt. Die Mittelwerte ergeben einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 11 Motorstate

LD-State / Bonferroni / Analyse der Unterschiede zwischen die Kategorien mit einem 95% Konfidenzintervall:					
Kontrast	Differenz	Standardfehler	t	Pr> t	Signifikant
0 gegen 3	-15,13	6,06	2,005	0,016	Ja
Modifiziertes Signifikanzniveau:			0,05		

Das Ansprechen von Levodopa ist eigentlich auf Freezing bezogen erhoben worden, scheint aber dennoch das Gesamterscheinungsbild und die Erwartung des Patienten abzubilden.

3.4 MDS-UPDRS Teil III

Es wurden 60 MDS-UPDRS Befunde erhoben. Davon repräsentieren 30 den LD-State 0 (OFF) und 30 den LD-State 3 (ON-Zustand). Die Messwerte des MDS-UPDRS Teil III müssen als nicht normalverteilt angesehen werden ($p=0,001$; Shapiro-Wilk-Test).

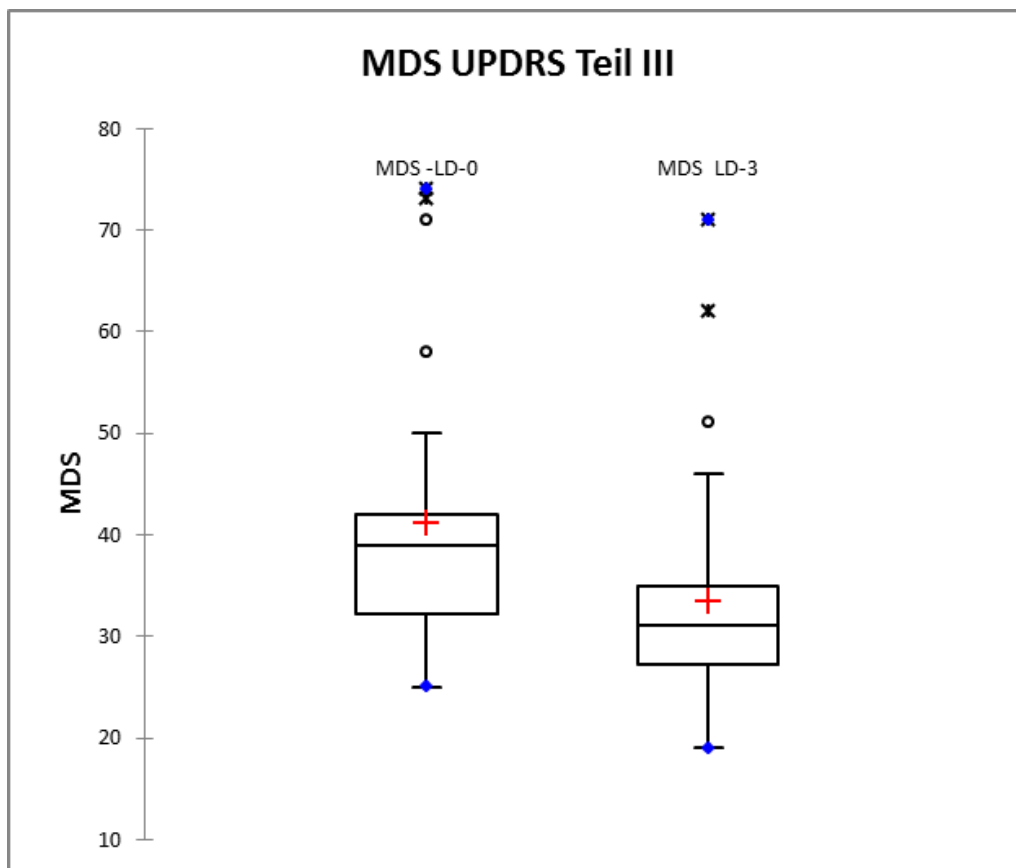


Abbildung 16 MDS UPDRS Teil III Box Plot zeigt die Verteilung der Messwerte des MDS-UPDRS Teil III zu den LD-States 0 und 3.

Tabelle 12 MDS UPDRS Teil III Deskriptive Statistik

Deskriptive Statistik:					
Variable	Beobachtungen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MDS	60	19,00	74,00	37,27	12,80

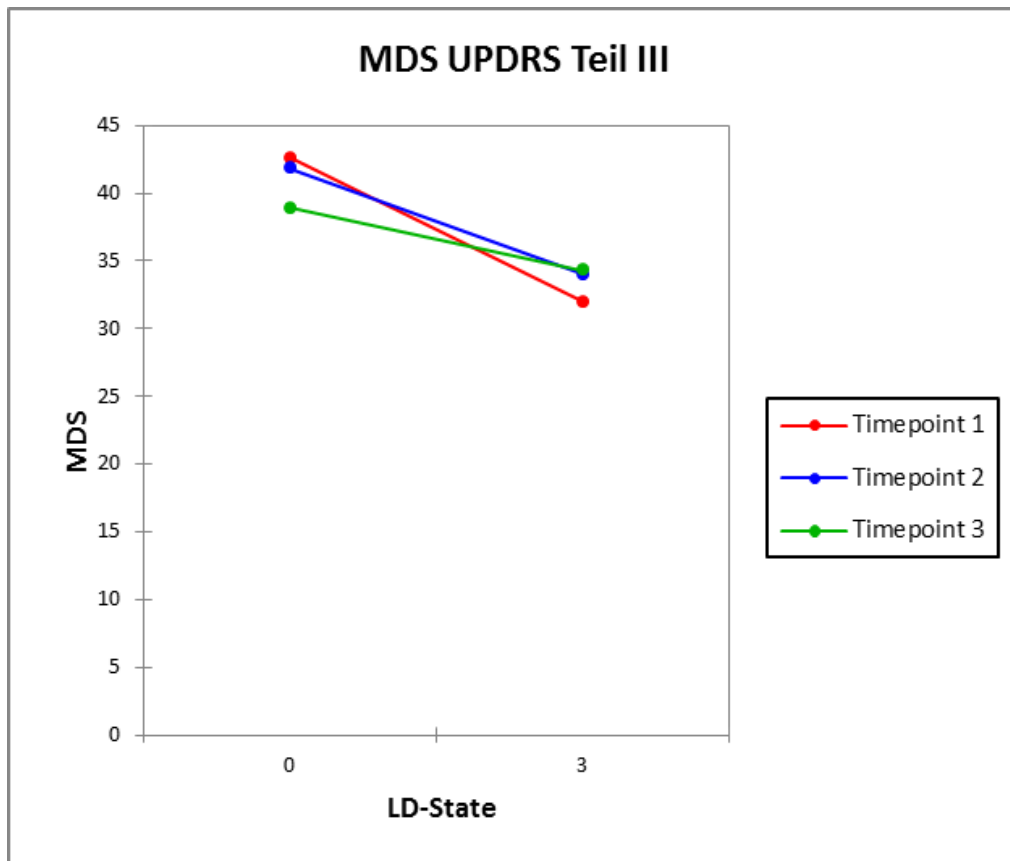


Abbildung 17 MDS UPDRS Teil III zeigt die MDS-Werte zu den LD-States 0 (OFF) und 3 (ON)

Die Berechnung einer ANOVA mit wiederholten Messungen ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den LD-Zuständen. Diese Verbesserung im MDS-UPDRS entspricht den Erwartungen bezüglich der Levodopagabe. Es tritt zu allen drei Timepoints eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten ein, das spiegelt sich in den drei Verläufen der Kurven wieder. Alle drei fallen deutlich ab und unterscheiden so die Zustände vor und nach Medikamenteneinnahme. Dieses Verhalten kann der Levodopagabe zugeordnet werden.

Tabelle 13 MDS UPDRS Teil III

LD-State / Bonferroni / Analyse der Unterschiede zwischen die Kategorien mit einem 95% Konfidenzintervall:					
Kontrast	Differenz	Standardfehler	t	Pr> t	Signifikant
3 gegen 0	-7,67	1,23	2,005	< 0,0001	Ja
Modifiziertes Signifikanzniveau:			0,05		

4 Diskussion

4.1 Levodopa verbessert FOG

4.1.1 Die Anflutung von Levodopa ist mit dem FOG Score messbar

Der positive Effekt von Levodopa auf Freezing und Festinationen konnte mittlerweile in einigen Studien belegt werden (Bartels et al., 2003; Fietzek et al., 2013; Schaafsma et al., 2003). Bisher gab es aber noch keine Studie, die systematisch an mehreren Zeitpunkten über den Tag verteilt, den Levodopaeffekt untersuchte. In dem hier gemessenen Kollektiv verbessert die kontrollierte Levodopaeinnahme FOG nach der Morgendosis und der Nachmittagsdosis signifikant. Die Mittagsmessung, kurz nach dem Mittagessen zeigt kein signifikantes Ergebnis. Daher wurde in der Subanalyse zu Timepoint 1&3 nochmals detailliert auf die Früh- und Nachmittagsmessung eingegangen. Die einzelnen Messungen wurden mit den unterschiedlichen Messinstrumenten FOG-Score, Motorstate und MDS-UPDRS Teil III durchgeführt.

In unserer Studie ist die Zuordnung der Levodopazustände zu den Begriffen OFF und ON mit den post-hoc Vergleichen möglich. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen LD-State 1 und 3, sowie zwischen LD-State 0 und 3. Diese Randwerte sind somit den Zuständen OFF und ON zuzuordnen und bilden den stärksten Kontrast in dieser Messung. Der LD-State 2 (30 Minuten nach Einnahme des Levodopa) kann weder den ON noch den OFF Werten zugeordnet werden und stellt somit einen Übergangsbereich dar. Dies entspricht der pharmakokinetischen Sichtweise, dass frühestens nach 20-30 Minuten mit einer Wirkung des Levodopa gerechnet werden kann.

Warum zeigt sich kein signifikantes Ansprechen auf LD in der Mittagsmessung?

Als einen wichtigen Einflussfaktor auf die Messungen muss die Nahrungsaufnahme und damit die verringerte Wirksamkeit von Levodopa gesehen werden. Das stärkste Ansprechen auf Levodopa ist bei der ersten Messung zu beobachten, hier ist die Verbesserung von OFF zu ON am deutlichsten ausgeprägt. In der ersten Messung wurde das Medikament auf nüchternen Magen eingenommen. Die schnellere Passage in den Dünndarm und die bessere Aufnahme zeigt einen positiven Effekt auf die Messungen des FOG. Es gilt als einschlägige Empfehlung die Levodopaeinnahme mit den Mahlzeiten zu koordinieren und so den nötigen Abstand zwischen Nahrungsaufnahme und Levodopaeinnahme zu gewähren (Cereda et al., 2010). Die Nahrungsaufnahme, besonders proteinreicher Nahrung, hat einen stark negativen Einfluss auf das Ansprechen von Levodopa (Cooper et al., 2008). Im Umkehrschluss erklärt das auch das fehlende Ansprechen von FOG auf Levodopa in der Mittagsmessung, denn diese ist unmittelbar nach dem Mittagessen durchgeführt worden.

Eine weitere Erklärung für das fehlende Ansprechen in der Mittagsmessung wäre die Mittagsmüdigkeit der Probanden. Die meisten der Probanden berichteten direkt nach dem Essen einen Mittagsschlaf zu machen, welcher im Rahmen des Studiendesigns nicht möglich war. Fatigue wird als ein starker Auslöser für Freezing angesehen (Rahman et al., 2008). Lynn Rochester kann in ihrer Arbeit von 2004 Müdigkeit (Fatigue) als einen wichtigen Einflussfaktor darstellen, der den Gang als solches beeinflusst und sich nicht nur auf Freezing bezogen auswirkt. Es könnte sich hier also Fatigue als Trigger für Freezing und somit als ein Confounder in die Studie eingeschlichen haben und das Ansprechen in der Mittagsmessung reduziert haben.

Die Erhebung des MDS-UPDRS Teil III wirft einen etwas distanzierteren Blick auf den Einfluss von Levodopa auf FOG. Es werden hierbei viele Aspekte der Levodopamedikation erfasst. Rigor, Tremor, Körperhaltung, Mimik und Sprache sind einige davon. Dass diese Aspekte des M. Parkinson sich unter Levodopa verbessern ist aktueller Stand der Wissenschaft. Dies hängt aber nicht direkt mit Freezing zusammen. Lediglich die Frage 3.1 im MDS UPDRS „Blockaden beim Gehen“ bezieht sich auf Freezing. Freezing oder die Verbesserung des Freezing wirkt sich also nur sehr gering auf die MDS-UPDRS Teil III aus. Zu einem analogen Ergebnis kommt auch die Arbeit „Gait festination in Parkinson’s disease“ (Giladi et al., 2001b). Dort wird unterstrichen, dass der UPDRS Teil III sehr wohl die Schwere der Parkinson’schen Erkrankung abbildet, dies jedoch auf Grund der allgemeinen Datenaufnahme nicht mit Freezing zusammen hängt.

Damit ist der MDS-UPDRS in diesem Fall geeignet die Levodopaeinnahme zu verifizieren. Es wurde also zu den jeweiligen Timepoints das richtige Medikament eingenommen und es hat sich darauf hin eine Besserung der Allgemeinsymptome eingestellt. Das von den Patienten angegebene Ansprechen auf Levodopa kann hiermit also gezeigt werden. In der Voruntersuchung wurde explizit auf die Verbesserung des Freezings Wert gelegt. Diese Unterscheidung ist aber anamnestisch sehr schwierig zu treffen, so auch in der Arbeit „Clinometrics of Freezing of Gait“ dargestellt (Snijders et al., 2008). Natürlich wurden Versuche unternommen es den Patienten so einfach wie möglich zu machen, die Fragen korrekt zu beantworten. Auch in der Erhebung des Motorstate ist eine so scharfe Trennung nur bedingt möglich. Schließlich spielt der Gesamteindruck, wie gut sich der Patient fühlt, eine große Rolle.

Die Verbesserung des Motorstate innerhalb eines Timepoints entspricht der Hypothese den Patienten während des Anflutens von Levodopa begleiten zu können. Die Subjektive Einschätzung des Patienten spiegelt die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten wieder. Hierbei spielen allerdings das allgemeine Wohlbefinden genauso eine Rolle wie die tatsächliche Verbesserung des Gangbildes.

Die Grafik Motorstate zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den LD-States 0 und 3. Diese Verbesserung tritt in allen drei Messungen deutlich hervor. Allerdings entspricht dieses Ergebnis auch den Erwartungen die wir als Untersucher aber auch der Patient an sich selbst stellt. Die

Selbsteinschätzung vor der Medikamenteneinnahme muss schlechter sein als danach, schließlich haben alle Patienten über ein gutes Ansprechen auf Levodopa berichtet. Dies könnte bedeuten, dass die Patienten ihren Erwartungen entsprechend, dass Levodopa ihnen hilft, ihre Einschätzungen abgeben. Dabei würde es sich um einen Hawthorne Effekt handeln. Der Patient weiß, dass er als Teil dieser Studie gewissen Erwartungen unterliegt und antwortet eher den Erwartungen entsprechend.

Es könnte aber auch bedeuten, dass diese Patienten von ihrem Medikament profitieren und dies in ihrer Einschätzung zum Ausdruck bringen. Es fällt den Patienten schwer, das hyperkinetische ON, wenn sie sich besser fühlen als im bradykinetischen OFF, als „etwa gleich bezüglich des Freezings“ einzuordnen. Die meisten Patienten berichteten uns sich in einer leichten Überbeweglichkeit wohler zu fühlen als in einem bradykinetischen Zustand.

Zusammenfassend kann der Motorstate als alleiniges Ratinginstrument nicht bestehen. Doch eine richtungsweisende Einschätzung gibt er sehr wohl.

4.1.2 Bewertung des FOG

Wir sehen eine große Lücke in der bisherigen Bewertung des FOG und damit in der klinischen Einschätzung bezüglich der Wirksamkeit der Medikation. Der FOG Score kann sich in unsere Studie als Bewertungsinstrument bestätigen und damit unabhängig von der Tageszeit das Auftreten von FOG erkennen. Da wir komplexe apparative Messungen im Gangsimulator, fMRT-Studien, Beschleunigungssensoren (in der Kleidung angebracht) für zu komplex halten um FOG zu messen, wollen wir mit dem FOG-Score ein einfaches Hilfsmittel etablieren. Fragebögen unterliegen stark der Patientenwahrnehmung und diese kann oftmals nicht so präzise zwischen verschiedenen Beschwerden unterscheiden. Ob Freezing oder eine allgemeine Bradykinese für die motorischen Defizite verantwortlich sind ist für den Patienten verständlicherweise nur von sekundärem Interesse. Das Hilfsmittel FOG-Score ist in der Lage, unabhängig von der Medikation, die Schwere des FOG zu beziffern und damit vergleichbar zu machen.

4.1.3 Kritik

Die Studie wurde an einer kleinen Population mit geringer Fallzahl durchgeführt, was ihre Generalisierbarkeit einschränkt. Dem entgegen steht die hohe Anzahl an Testwiederholungen mit insgesamt 144 erhobenen Scores. Wäre dies eine Studie mit zwei Erhebungen je Patient gewesen, wären 72 Patienten untersucht worden.

Den positiven Einfluss von LD konnten wir mit den verschiedenen Messinstrumenten zeigen. Hier ist besonders der Unterschied zwischen allgemeinem Ansprechen (MDS-UPDRS Teil III) und auf den Gang bezogenen Ansprechen (FOG-Score) wichtig. Insgesamt ist LD mit einer deutlichen Verbesserung der motorischen Fähigkeiten zu belegen.

4.2 Der FOG-Score erfasst FOG mit hoher re-test Reliabilität

Der FOG-Score zeigt sich in unserer Messung durch hohe re-test Korrelationen mit einem mittleren Rho von 0,71 als ein gutes klinisches Messinstrument.

4.2.1 FOG ist ein vorhersagbares Phänomen

Die Annahme Freezing of Gait sei ein unvorhersagbares Phänomen (Nieuwboer and Giladi, 2013, 2008) können wir mit unseren Daten widerlegen. FOG tritt vorhersagbar und gleichmäßig über den Tag an verschiedenen Zeitpunkten mit gleicher Intensität auf, dazu müssen die Patienten allerdings unter kontrollierten Bedingungen untersucht werden. Wesentlicher Einflussfaktor ist der Abstand zur Levodopa-Medikation.

Diese Feststellungen sind auf Grund der Bewertung des FOG über die Phänomenologie möglich. Die Dauer oder die Anzahl der Freezing Episoden sind bisher verwendet worden um Freezing zu quantifizieren. Der FOG-Score bringt durch die genauere Betrachtung auf die Unterformen des FOG exaktere Einschätzungen. Festination, Freezing und völlige Akinese zusammen zu betrachten ist eine Errungenschaft des FOG-Scores.

Stanley Fahn bezeichnet Freezing in seinem Beitrag „Freezing phenomenon in Parkinsonism“ als schwer zu quantifizieren (Fahn, 1995). Dies sei bisher nur mit dem UPDRS als semiquantitative Methode möglich. Genau hier knüpfen wir mit dem FOG-Score an und können mit unseren Daten zeigen, dass eine stabile Bewertung möglich ist.

4.2.2 FOG lässt sich durch ein standardisiertes Manöver provozieren

Fog sei nicht systematisch provozierbar stellte lange Zeit ein Dogma der FOG-Forschung dar (Nieuwboer et al., 1998). Auf Grund unserer Daten können wir diese These widerlegen. FOG lässt sich in einem Parcours in differenzierbarer Intensität provozieren. Ein solcher Parcours wurde durch unsere Arbeitsgruppe vorgeschlagen und bereits in einer kleinen Serie von Arbeiten weiter validiert (Ziegler et al., 2010). FOG zeigt sich in dieser Messung als ein durch Provokation regelmäßig auslösbares Ereignis. Dieses Ereignis ist nach streng vorgegebenen Kriterien zu bewerten und ergibt dann ein reproduzierbares Ergebnis. FOG ist also mit dem FOG-Score messbar und bildet im Tagesverlauf stabile Werte.

4.2.3 Die Beobachtung unterschiedlicher Phänomenologien erlaubt eine klinische Einschätzung der Schwere des FOG

FOG sei nicht beobachtbar, da es eher zu Hause aufträte und nicht beim Arzt oder im Ganglabor war eine bislang gültige These (Giladi et al., 2009). Mit den von uns erhobenen Daten müssen wir der Aussage von Giladi et al. widersprechen. Der FOG-Score zeigt in unseren Messungen gute re-test

Korrelationen und erbringt somit eine verlässliche Aussage über das Auftreten und die Schwere von FOG.

Durch das Studiendesign erreichen wir eine hohe Objektivität und Reliabilität. Das verblindete Rating der einzelnen FOG-Scores ist ein Beweis für die exakte Bewertung, die mit diesem Score möglich ist. Obwohl dem Rater weder Patient, Timepoint noch LD-State bekannt waren, ergeben sich sehr ähnliche FOG-Score Werte für aufeinander folgende Messungen. Das Verblindete Rating der einzelnen Tasks, also drei Videoclips pro FOG-Score bringt Stabilität mit sich. Es wurde nicht ein Clip gleich einem FOG-Score bewertet sondern stets die Summen aus drei, nicht aufeinander folgenden Clips gebildet. Dies gelingt durch Chiffrierung der Videoclips mit random.org und verstärkt die Verblindung. Der FOG-Score wurde mit N=120 häufig genug durchlaufen und hat hohe statistische Power. Auch hier gilt, dass es ein zusammengesetztes Ergebnis aus drei Durchläufen (normal, rechnen, rechnen+ tragen) à vier Situationen (start, CW, CCW, door) ist. Die Wiederholung der Messungen ergibt eine hohe Beständigkeit. Nicht nur innerhalb einer Messung kam es zu Wiederholungen sondern auch die einzelnen FOG-Scores wurden wiederholt. So kam es nie zu großen, unerklärlichen Sprüngen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen. Eine Verbesserung zeigte sich stets als Trend und wurde dann auch in den nachfolgenden Messungen bestätigt. Ausreißer kamen in keiner Messung vor.

Die Begleitung des Patienten im Tagesverlauf bildet nicht nur eine Momentaufnahme, sondern zeigt einen repräsentativen Ausschnitt eines Tages. Die Erkenntnis, das Freezing den Tag über nicht konstant bleibt ist nicht neu. Dies jedoch zu messen ist uns gelungen. Wenn Freezing vorhanden ist, dann haben wir es auch definitiv gesehen

Wenn sich der Untersucher ein Bild von OFF und ON Zustand des Patienten machen will, wären zwei FOG-Scores am Vormittag, einer zur LD-Medikation und einer 45 Minuten später ideal. So können beide Zustände abgedeckt werden.

Alter und Geschlecht haben keinen Einfluss auf die Messungen des FOG-Scores. Dies lässt auf die Objektivität dieses Testverfahrens schließen. So lange die körperliche Verfassung es zu lässt, können Patienten egal welchen Alters und Geschlechts den FOG-Score gleich gut durchlaufen. Patienten höheren Alters zeigen auch bei Giladi keine vermehrte Häufigkeit für FOG .

Giladi zeigt in seiner Arbeit „Motor Blocks in Parkinson´s disease“ den Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und dem Auftreten von FOG. In seiner Arbeit ist eine deutliche Zunahme von motorischen Blockaden (MB), die eben auch Freezing enthalten, mit zunehmender Erkrankungsdauer erkennbar. So fällt der Anteil der Patienten ohne MB von 91% auf 56% bei einem Vergleich der Gruppen von unter zwei und über zehn Jahren Erkrankungsdauer (Giladi et al., 1992).

Die Erkrankungsdauer hat allerdings keinen signifikanten Einfluss auf unsere Messungen. Es wäre vorstellbar mit fortgeschrittener Erkrankungsdauer ein geringeres Ansprechen im FOG-Score auf Levodopa zu messen, da sich eine Gewöhnung an Levodopa einstellt. In „Gait festination in Parkinson's disease“ (Giladi et al., 2001b) wird die positive Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Freezing gezeigt.

Die Levodopatagesdosis hat in unseren Messungen keinen Einfluss auf den FOG-Score. Als Einflussgröße auf Freezing wäre die Levodopatagesdosis leicht zu verstehen. Wird diese doch als eine der vier Einflusskriterien auf FOG gesehen (Giladi et al., 2001b). Es zeigt sich allerdings kein Unterschied zwischen der minimalen Tagesdosis von 600 mg oder der maximalen Tagesdosis von 1625 mg.

Training oder Übung des Scores beeinflussen den FOG-Score nicht. Der Vorwurf eines Bias durch Training oder Übung des Scores und damit weniger Freezing muss zurückgewiesen werden. Wäre ein Trainingseffekt vorhanden müssten die Nachmittagswerte bessere Ergebnisse erzielen als die Vormittagswerte. Es stellen sich jedoch bei allen Messungen über den Tag hinweg ähnliche Ausgangswerte ein. Ein erlerntes Verhalten oder eine Erleichterung durch Wiederholung ist daher unwahrscheinlich.

4.2.4 Kritik

Ein wichtiger Kritikpunkt ist, dass kein *Goldstandard* erhoben wurde. Dies macht den Vergleich zu bekannter Methodik sehr schwer. Weder die Frequenz, noch die Dauer von FOG wurde von uns miterfasst.

Das Studiendesign sieht keine Kontrollgruppe vor. Es wurden weder Placebo noch Gesunde Kontrollen durchgeführt. Eine Placebogruppe zu untersuchen wäre aus ethischen Gründen nicht vertretbar gewesen. Da nicht ohne weiteres eine wirksame Therapie unterbrochen werden kann. Außerdem soll diese Studie den normalen Alltag der Patienten abbilden und nicht in die pharmakologische Einstellung eingreifen.

Die Gefahr einen Stichprobenfehler begangen zu haben ist groß. Durch die strenge Auswahl hat sich nicht nur eine homogene, gut untereinander vergleichbare Gruppe ergeben, sondern vielleicht auch eine nicht repräsentative Stichprobe gebildet.

Die Stabilität des FOG-Scores macht ihn für die Physiotherapie und Pharmakotherapie interessant. Es könnte mit dem FOG-Score ein Ausgangswert ermittelt werden und der Nutzen der Intervention daran gemessen werden.

Eine der Chancen dieser Arbeit liegt darin die Bewertung des Freezings in einem klinischen Rahmen zu ermöglichen. Bislang ist es dem Untersucher nicht möglich einen quantitativen Wert anzugeben um Freezing zu beziffern (Fahn, 1995). Dies kann mit dem FOG-Score erfolgen. Doch wie sich zeigt ist das nicht unabhängig von der Medikation und dem Tageszeitpunkt sinnvoll. In einem klinischen Setting ist es denkbar eine geschulte Person diesen Score erheben zu lassen und somit den Verlauf des Freezing zu dokumentieren.

Eine weitere Schwäche dieser Studie ist die Festlegung des OFF-Zeitpunktes. Entgegen anderen Studien (Snijders et al., 2008) die eine mindest LD-Karenz von 12 Stunden fordern um von einem OFF-Zustand sprechen zu können haben wir uns auch auf Grund des Studiendesigns dazu entschlossen dieses partiale OFF auf drei Stunden nach der letzten LD-Einnahme festzusetzen. Anders ist diese Art von Messung im Tagesverlauf nicht möglich. Es werden die Wirkfluktuationen als Tagestalspiegel angesehen aber nicht als richtige OFF-Phasen gewertet.

4.3 Zusammenfassung

Ein positiver Einfluss von Levodopa auf FOG zeigt sich klinisch eindeutig, in der medizinischen Literatur ist er jedoch unzureichend und insbesondere unsystematisch belegt (Giladi, 2008; Schaafsma et al., 2003). Die Studie von Ziegler et al. (Ziegler et al., 2010) legt nahe, dass der FOG-Score in der Lage ist, FOG reliabel und valide abzubilden. Anke Snijders aus der Arbeitsgruppe von Bloem bestätigte mit ihrer Arbeit an 50 Patienten mit IPS und FOG, dass es gelingt, mit schnellen, engen Drehungen und Dual Tasking bis zu 96% der definitiven Freezer zu erkennen (Snijders et al., 2012). Diese Fähigkeit sprechen wir auch dem FOG-Score zu, da mehrere schnelle und enge Drehungen beinhaltet sind und auch Dual Tasking im FOG-Score enthalten sind.

Die erste Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit betrifft die These, wie Levodopa FOG im Abbild des FOG-Scores unmittelbar beeinflusst (*short-term efficacy*). Die Arbeit von Fietzek et al. (Fietzek et al., 2013) konnte bei 95% der Patienten eine Verbesserung des FOG auf Levodopa zeigen. Auch in unserer Studie konnten wir bei allen Patienten ein signifikantes Ansprechen im Verlauf der Messungen feststellen. Einzig die Mittagmessung musste aus der Bewertung ausgenommen werden.

Die zweite Aufgabenstellung dieser Arbeit betrifft die Stabilität des FOG-Scores und hier insbesondere die re-test Stabilität an mehreren Tageszeitpunkten. Die Studie sah vor, den Patienten an drei Tageszeitpunkten jeweils nach der Levodopagabe zu untersuchen. Bisherige Instrumente befragen den Patienten nach seinem Erleben der letzten Tage, und sind daher nicht geeignet, eine Momentaufnahme des FOG zu liefern. Somit erfassen Patientenfragebögen das Vorhandensein von FOG zwar sensitiver, sind aber gleichzeitig subjektiv gefärbt und können aufgrund des Laiencharakters qualitative Aspekte des FOG nur unzureichend abbilden (Nutt et al., 2011). Die Bewertung des FOG mit dem FOG-Score ist einem Bewegungsstörungsexperten überlassen und bildet somit FOG mit höherer Präzision ab. Die von uns gemessenen Daten zeigen eine hohe re-test Stabilität und bestätigt damit den FOG-Score als klinisches Instrument.

5. Ausblick

FOG frühzeitig zu erkennen, bevor es zu Sturzereignissen und möglichen schwerwiegenden Folgeverletzungen kommt ist ein Fernziel in der Behandlung von Menschen mit Parkinsonsyndromen, welches auf die Relevanz des hier eingesetzten FOG-Scores verweist. Der FOG-Score zeigt sich als objektiv und reliabel. Seine Validität wurde in anderen Untersuchungen bereits festgestellt. Daher könnte sich der FOG-Score in Zukunft durchaus eignen, um eine Bewertung des Freezing im klinischen Alltag zu bewältigen. Dies gilt insbesondere, weil anamnestische Fragen zu Freezing oftmals nur schlecht verstanden werden und nur eine geschickte Anamneseerhebung zu guten Ergebnissen führt.

Das Ansprechen von Freezing auf Levodopa genauer zu untersuchen sollte in kommenden Arbeiten ein wichtiges Thema sein. Schließlich ist bislang Levodopa als wichtigstes Medikament bei Parkinson in Bezug auf Freezing wenig untersucht und seine Wirkung dies bezüglich kaum verstanden. Die Untersuchungen sollten an einem größeren Kollektiv erfolgen. Dieses Kollektiv sollte weniger strengen Auswahlkriterien unterliegen. Beispielsweise 100 konsekutive Patienten mit IPS, die in der Klinik aufgenommen werden. Sie sollten nicht zwingend über FOG klagen. Der Vergleich zum FOG Questionnaire würde Aufschluss über die Sensitivität geben. Vielleicht könnten Patienten die anamnestisch nicht über FOG berichten hier mit Hilfe des FOG-Scores entdeckt werden. Für Parkinson Patienten, die bereits unter FOG leiden, wäre eine objektivierbare Information hierüber relevant, und würde auch den Weg zu anderen Therapieverfahren glätten.

Der FOG Score könnte in zukünftigen Arbeiten zum Beispiel dafür eingesetzt werden um Effekte der DBS auf FOG zu untersuchen. Der prä- und postoperative Vergleich würde sich mit dem FOG-Score als interessanter Forschungsgegenstand zeigen. Aber auch Modifikationen wie Frequenzeinstellungen oder Intensitätsveränderungen der DBS könnten mit dem FOG-Score evaluiert werden.

Es laufen bereits in anderen Kliniken Versuche mit dem FOG-Score. Eine Arbeitsgruppe der medizinische Fakultät der Universität von Sao Paulo versucht den FOG-Score nochmals zu validieren. Die Arbeitsgruppe von Professor Krüger an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen verwendet den FOG-Score um Effekte der Tiefenhirnstimulation des PPN zu beobachten und zu quantifizieren (Weiss et al., 2013).

Dank

Mein bester Dank gilt

den Patienten der Schön Klinik München Schwabing für ihre Bereitschaft die Messungen mit mir zu durchlaufen,

Herrn Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit, selbständig und eigenverantwortlich zu arbeiten.

Herrn Dr. Urban Fietzek für die sehr gute Betreuung bei der Findung des Themas, der Durchführung der Messungen, der statistischen Aufarbeitung und der Diskussion,

Frau Katia Schwermann, für die Einarbeitung in das Thema und die gemeinsame Erhebung der Daten,

Frau Frauke Schroeteler und Frau Kerstin Ziegler für die geduldige Einarbeitung in die klinische Untersuchung und die konstruktiven Vorschläge,

meiner Mutter für ihre Unterstützung und Geduld bei der Ausarbeitung dieser Arbeit.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 NACH DEVOS D, DEFEBVRE L, BORDET R, 2010. DOPAMINERGIC AND NON-DOPAMINERGIC PHARMACOLOGICAL HYPOTHESES FOR GAIT DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE, FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY, 407-421. DIE ABBILDUNG ZEIGT DIE VERSCHIEDENEN HIRNKERNGEBIETE UND DIE JEWEILS VORHERRSCHENDEN NEUROTRANSMITTER.....	9
ABBILDUNG 2 IDEALISIERTER, FIKTIVER VERLAUF DES FOG-SCORES IN ABHÄNGIGKEIT ZUR EINNAHME VON LD. AUF DER ABSZISSE IST DER LD-STATE 0-3 (0, 15, 30 UND 45 MINUTEN NACH LD-EINNAHME) AUFGETRAGEN. DIE ORDINATE ZEIGT DEN FOG-SCORE (0-36) AN. TIMEPOINT 1-3 ENTSpricht DER ERSTEN, ZWEITEN UND DRITTEN MESSUNG IM TAGESVERLAUF. DAS ABFALLEN DER KURVEN ZEIGT, DASS LD DIE SCHWERE VON FOG REDUZIERT.....	14
ABBILDUNG 3 VERLAUF DER DATENERHEBUNG	17
ABBILDUNG 4 ZEITLICHER VERLAUF EINER MESSUNG AN BELIEBIGEM TIMEPOINT	18
ABBILDUNG 5 VON ZIEGLER ET AL. 2010. DAS PIKTOGRAMM ZEIGT DEN FOG-PARCOURS MIT DEN VIER SITUATIONEN DIE DREIMAL MIT UNTERSCHIEDLICHEN ZUSATZAUFGABEN DURCHLAUFEN WERDEN.....	19
ABBILDUNG 6 LEBENSALTER BOX PLOT	22
ABBILDUNG 7 ERKRANKUNGSDAUER BOX PLOT	23
ABBILDUNG 8 LEVODOPA TAGESDOSIS; MITTLERE, MAXIMALE UND MINIMALE LD-TAGESDOSIS SIND ABGEBILDET	23
ABBILDUNG 9 FOG-SCORE BOX PLOT; DER FOG-SCORE KANN WERTE VON 0-36 EINNEHMEN. FOG ZEIGT DEN BOXPLOT DER MITTELWERTE DER DREI MESSUNGEN, DANEBEN SIND DIE EINZELMESSUNGEN ZU DEN DREI TIMEPOINTS AUFGEFÜHRT.....	24
ABBILDUNG 10 FOG-SCORE IM TAGESVERLAUF; DIE TIMEPOINTS 1-3 ENTSPRECHEN DER ERSTEN BIS DRITTEN MESSUNG DES TAGES; DER LD-STATE 0 DER OFF, DER LD-STATE 1 DER PARTIELLEN OFF, DER LD-STATE 2 DER PARTIELLEN ON UND DER LD-STATE 3 DER ON MESSUNG.....	25
ABBILDUNG 11 ZEIGT DEN FOG-SCORE ZU DEN EINZELNEN TIMEPOINTS IN ABHÄNGIGKEIT DES LEVODOPAZUSTANDES.....	26
ABBILDUNG 12 ZEIGT DEN FOG-SCORE-BOXPLOT ÜBER ALLE MESSUNGEN UND DIE VIER FOG-SCORE-BOXPLOTS ZU DEN VIER LEVODOPAZUSTÄNDEN (LD 0-3).....	27
ABBILDUNG 13 ZEIGT DEN FOG-SCORE ZU DEN TIMEPOINTS 1&3 IN ABHÄNGIGKEIT DES LEVODOPAZUSTANDES.....	28
ABBILDUNG 14 MOTORSTATE BOX PLOT ZEIGT DIE VERTEILUNG DES MOTORSTATE, ERHOBEN AUS DER VISUELLEN ANALOGSKALA DER PATIENTENEINSCHÄTZUNG.....	31
ABBILDUNG 15 MOTORSTATE. ES SIND DIE PATIENTENEINSCHÄTZUNGEN ZUM LD-STATE 0 (OFF) UND LD-STATE 3 (ON) DER JEWEILIGEN MESSUNGEN (TP 1-3) ABGEBILDET.....	32

ABBILDUNG 16 MDS UPDRS TEIL III BOX PLOT ZEIGT DIE VERTEILUNG DER MESSWERTE DES MDS-UPDRS TEIL III ZU DEN LD-STATES 0 UND 3	33
ABBILDUNG 17 MDS UPDRS TEIL III ZEIGT DIE MDS-WERTE ZU DEN LD-STATES 0 (OFF) UND 3 (ON).....	34

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 ZEIGT DEN FOG-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT DER TIMEPOINT 1-3	24
TABELLE 2 ZEIGT DEN TYP III TEST DER FIXEFFEKTE FÜR DEN TIMEPOINT 1-3	25
TABELLE 3 ZEIGT DIE POST-HOC VERGLEICHE UND STELLT KEINEN SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN DAR.	26
TABELLE 4 ZEIGT DEN FOG-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT DER LEVODOPAZUSTÄNDE	27
TABELLE 5 ZEIGT DEN TYP III TEST DER FIXEFFEKTE FÜR DEN FAKTOR LEVODOPA	27
TABELLE 6 ZEIGT DIE POST-HOC VERGLEICHE FÜR DIE LD-STATE 0-3	28
TABELLE 7 ZEIGT DEN TYP III TEST DER FIXEFFEKTE FÜR DEN FOG-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT VON LEVODOPA FÜR DIE TIMEPOINTS 1&3	29
TABELLE 8 ZEIGT DIE POST-HOC VERGLEICHE FÜR DEN FOG-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT VON LEVODOPA FÜR DIE TIMEPOINTS 1&3	29
TABELLE 9 ZEIGT DIE P-WERTE DER RANGKORRELATIONEN NACH SPEARMAN; SIGNIFIKANTE WERTE SIND FETT GEDRUCKT, DIE SCHATTIERUNG ZEIGT DIE STÄRKE DER KORRELATION	30
TABELLE 10 DESKRIPTIVE STATISTIK MOTORSTATE.....	31
TABELLE 11 MOTORSTATE	32
TABELLE 12 MDS UPDRS TEIL III DESKRIPTIVE STATISTIK	33
TABELLE 13 MDS UPDRS TEIL III	34

Literaturverzeichnis

- Acar, F., Acar, G., Bir, L.S., Gedik, B., Oğuzhanoğlu, A., 2011. Deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus in a patient with freezing of gait. *Stereotact Funct Neurosurg* 89, 214–219. doi:10.1159/000326617
- Azulay, J.P., Mesure, S., Amblard, B., Blin, O., Sangla, I., Pouget, J., 1999. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain* 122 (Pt 1), 111–20.
- Bartels, A.L., Balash, Y., Gurevich, T., Schaafsma, J.D., Hausdorff, J.M., Giladi, N., 2003. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci* 10, 584–8.
- Bloem, B.R., Hausdorff, J.M., Visser, J.E., Giladi, N., 2004. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 19, 871–84.
- Cereda, E., Barichella, M., Pedrolli, C., Pezzoli, G., 2010. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Mov. Disord.* 25, 2021–2034. doi:10.1002/mds.23226
- Cooper, M.K., Brock, D.G., McDaniel, C.M., 2008. Interaction between levodopa and enteral nutrition. *Ann Pharmacother* 42, 439–442. doi:10.1345/aph.1K450
- Devos, D., Defebvre, L., Bordet, R., 2010. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypotheses for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol* 24, 407–421. doi:10.1111/j.1472-8206.2009.00798.x
- Devos, D., Krystkowiak, P., Clement, F., Dujardin, K., Cottencin, O., Waucquier, N., Ajebar, K., Thielemans, B., Kroumova, M., Duhamel, A., Destee, A., Bordet, R., Defebvre, L., 2007. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78, 470–5.
- Fahn, S., 1995. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Advances in neurology* 67, 53–63.
- Ferraye, M.U., Debû, B., Fraix, V., Goetz, L., Ardouin, C., Yelnik, J., Henry-Lagrange, C., Seigneuret, E., Piallat, B., Krack, P., Le Bas, J.-F., Benabid, A.-L., Chabardès, S., Pollak, P., 2010. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain* 133, 205–214. doi:10.1093/brain/awp229

- Fietzek, U.M., Schroeteler, F.E., Ziegler, K., Zwosta, J., Ceballos-Baumann, A.O., 2014. Randomized cross-over trial to investigate the efficacy of a two-week physiotherapy programme with repetitive exercises of cueing to reduce the severity of freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil.* doi:10.1177/0269215514527299
- Fietzek, U.M., Zwosta, J., Schroeteler, F.E., Ziegler, K., Ceballos-Baumann, A.O., 2013. Levodopa changes the severity of freezing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* doi:10.1016/j.parkreldis.2013.04.004
- Garcia-Rill, E., Houser, C.R., Skinner, R.D., Smith, W., Woodward, D.J., 1987. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. *Brain Res. Bull.* 18, 731–738.
- Garcia-Rill, E., Skinner, R.D., 1988. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience* 27, 639–654.
- Giladi, N., 2008. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord* 23 Suppl 2, S482–8.
- Giladi, N., Kao, R., Fahn, S., 1997. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 12, 302–5.
- Giladi, N., McDermott, M.P., Fahn, S., Przedborski, S., Jankovic, J., Stern, M., Tanner, C., 2001a. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 56, 1712–21.
- Giladi, N., McMahon, D., Przedborski, S., Flaster, E., Guillory, S., Kostic, V., Fahn, S., 1992. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 42, 333–9.
- Giladi, N., Nieuwboer, A., 2008. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 23 Suppl 2, S423–5.
- Giladi, N., Shabtai, H., Rozenberg, E., Shabtai, E., 2001b. Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 7, 135–138.
- Giladi, N., Shabtai, H., Simon, E.S., Biran, S., Tal, J., Korczyn, A.D., 2000. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 6, 165–170.
- Giladi, N., Tal, J., Azulay, T., Rascol, O., Brooks, D.J., Melamed, E., Oertel, W., Poewe, W.H., Stocchi, F., Tolosa, E., 2009. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients

with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 655–661. doi:10.1002/mds.21745

Goetz, C.G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Stern, M.B., Tilley, B.C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., Van Hilten, J.J., LaPelle, N., 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 22, 41–7.

Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., van Hilten, J.J., LaPelle, N., 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23, 2129–70.

Hashimoto, T., 2006. Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 12, S55–S62.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J., 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55, 181.

Iansek, R., Huxham, F., McGinley, J., 2006. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Mov Disord* 21, 1419–24.

Keus, S.H., Bloem, B.R., Hendriks, E.J., Bredero-Cohen, A.B., Munneke, M., 2007. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 22, 451–60; quiz 600.

Lewis, S.J.G., Barker, R.A., 2009. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 333–338. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.08.006

Marsden, C.D., Parkes, J.D., 1976. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1, 292–296.

Moore, O., Peretz, C., Giladi, N., 2007. Freezing of gait affects quality of life of peoples with

Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov. Disord.* 22, 2192–2195. doi:10.1002/mds.21659

Moore, S.T., MacDougall, H.G., Ondo, W.G., 2008. Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of neuroscience methods* 167, 340–8.

Morris, T.R., Cho, C., Dilda, V., Shine, J.M., Naismith, S.L., Lewis, S.J.G., Moore, S.T., 2012. A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.03.001

Nieuwboer, A., De Weerd, W., Dom, R., Lesaffre, E., 1998. A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil Rehabil* 20, 142–150.

Nieuwboer, A., Dom, R., De Weerd, W., Desloovere, K., Fieuws, S., Broens-Kaucsik, E., 2001. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 16, 1066–75.

Nieuwboer, A., Giladi, N., 2008. The challenge of evaluating freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 22 Suppl 1, S16–18. doi:10.1080/02688690802448376

Nieuwboer, A., Giladi, N., 2013. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon. *Mov. Disord.* 28, 1509–1519. doi:10.1002/mds.25683

Nutt, J.G., Bloem, B.R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F.B., Nieuwboer, A., 2011. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 10, 734–744. doi:10.1016/S1474-4422(11)70143-0

Nutt, J.G., Carter, J.H., Sexton, G.J., 2004. The dopamine transporter: Importance in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 55, 766–773. doi:10.1002/ana.20089

Nutt, J.G., Marsden, C.D., Thompson, P.D., 1993. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 43, 268–79.

Pahapill, P.A., Lozano, A.M., 2000. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 123 (Pt 9), 1767–83.

Rahman, S., Griffin, H.J., Quinn, N.P., Jahanshahi, M., 2008. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behavioural neurology* 19, 127–36.

Reese, N.B., Garcia-Rill, E., Skinner, R.D., 1995. The pedunculopontine nucleus--auditory

input, arousal and pathophysiology. *Prog. Neurobiol.* 47, 105–133.

Reid, W.G.J., Hely, M.A., Morris, J.G.L., Loy, C., Halliday, G.M., 2011. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82, 1033–1037. doi:10.1136/jnnp.2010.232678

Rommelfanger, K.S., Edwards, G.L., Freeman, K.G., Liles, L.C., Miller, G.W., Weinschenker, D., 2007. Norepinephrine loss produces more profound motor deficits than MPTP treatment in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 13804–13809. doi:10.1073/pnas.0702753104

Schaafsma, J.D., Balash, Y., Gurevich, T., Bartels, A.L., Hausdorff, J.M., Giladi, N., 2003. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 10, 391–8.

Schwermann, K., Fietzek, U.M., Pfeufer, D., Ziegler, K., Schroeteler, F., Ceballos-Baumann, A., 2013. Towards a comprehensive clinical assessment of freezing of Gait. *Basal Ganglia* 3, 62. doi:10.1016/j.baga.2013.01.061

Snijders, A.H., Haaxma, C.A., Hagen, Y.J., Munneke, M., Bloem, B.R., 2012. Freezer or non-freezer: Clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 149–154. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.09.006

Snijders, A.H., Nijkrake, M.J., Bakker, M., Munneke, M., Wind, C., Bloem, B.R., 2008. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord* 23 Suppl 2, S468–74.

Thevathasan, W., Cole, M.H., Graepel, C.L., Hyam, J.A., Jenkinson, N., Brittain, J.-S., Coyne, T.J., Silburn, P.A., Aziz, T.Z., Kerr, G., Brown, P., 2012. A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain* 135, 1446–1454. doi:10.1093/brain/aws039

Weiss, D., Walach, M., Meisner, C., Fritz, M., Scholten, M., Breit, S., Plewnia, C., Bender, B., Gharabaghi, A., Wächter, T., Krüger, R., 2013. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 136, 2098–2108. doi:10.1093/brain/awt122

Zarow, C., Lyness, S.A., Mortimer, J.A., Chui, H.C., 2003. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch. Neurol.* 60, 337–341.

Ziegler, K., Ceballos-Baumann, A.O., Fietzek, U.M., 2010. A new rating instrument to assess festination and freezing gait in Parkinsonian patients. *Mov. Disord.* 25, 1012–1018. doi:10.1002/mds.22993

Zweig, R.M., Jankel, W.R., Hedreen, J.C., Mayeux, R., Price, D.L., 1989. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 26, 41–46. doi:10.1002/ana.410260106

Appendix

Vorveröffentlichungen:

Deutscher Parkinson Kongress, Würzburg 13-15.03.2013

"Freezing of Gait und Levodopaeffekte können mit hoher Retest-Reliabilität erfasst werden"

U.M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Schwermann, K. Ziegler, F.Schroeteler, A. Ceballos-Baumann

Deutscher Parkinson Kongress Würzburg 13-15.03.2013

„Die klinische Erfassung des Gangfreezing - gepolte Analyse der Münchener Kohorte“

K. Schwermann, U.M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Ziegler, F.Schroeteler, A. Ceballos-Baumann

86. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Dresden 18-21.09.2013

"Freezing of Gait und Levodopa Effekte können mit hoher Retest-Reliabilität erfasst werden"

U. M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Schwermann, K. Ziegler, F.Schroeteler, A. Ceballos-Baumann

1th International Freezing of Gait Congress, Dead Sea, Israel, 5-7.02.2014

„High retest-reliability of FOG-Score assessment using the FOG score“

U.M. Fietzek, D.Pfeufer, K.Schwermann, F. Schroeteler, K. Ziegler, A.Ceballos-Baumann

MDS 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Volume 29,
Stockholm, Schweden 8-12.06.2014

"Retest-reliability of gait initiation failure using a new assessment score"

U.M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Schwermann, M. Heene, A. Ceballos-Baumann

„Freezing of gait and levodopa effects can be rated with high re-test reliability“

U. M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Schwermann, K. Ziegler, F. Schroeteler, and A. Ceballos-Baumann, *Basal Ganglia*, vol. 3, no. 1, p. 64, März 2013.

“Towards a comprehensive clinical assessment of freezing of Gait,”

K. Schwermann, U. M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Ziegler, F. Schroeteler, and A. Ceballos-Baumann, *Basal Ganglia*, vol. 3, no. 1, p. 62, März 2013.

“Gait initiation failure can be assessed with good re-test reliability in fluctuating Parkinson's disease,”

Urban M. Fietzek, Daniel Pfeufer, Katia Schwermann, Frauke E. Schroeteler, Kerstin Ziegler, Andres O. Ceballos-Baumann, *Movement Disorders* befindet sich im Review.

Freezing of Gait und Levodopa Effekte können mit hoher Retest-Reliabilität erfasst werden

Urban M. Fietzek, Daniel Pfeufer, Katia Schwermann, Kerstin Ziegler, Frauke Schroeteler, Andres O. Ceballos-Baumann

Schön Klinik München Schwabing, Abt. Neurologie u. klinische Neurophysiologie, Zentrum für Parkinson und Bewegungsstörungen, München; Neurologische Klinik des Klinikums Rechts der Isar der TU München



Hintergrund

- Ganginitiationsstörungen bei M. Parkinson umfassen Festination und Freezing. Betroffen sind im Verlauf bis zu 80% (Hely et al. 2005)
- Auslöser sind asymmetrische Gangsituationen (Drehungen, Start), Engstellen und Stress.
- Die Beurteilung gilt bislang als zu komplex für eine beobachtende Bewertung.

Erfassung von FOG

Selbstbeurteilung durch Patient mit FOG-Fragebogen als bisherigem Standard → unspezifisch (Shine et al. 2012)

Expertenrating

- Bislang: Zählen der Episoden/Zeit → unreliabel (Morris et al. 2012)
- **NEU: FOG-Score** (Ziegler et al. 2010) Beurteilung der FOG-Schwere in 12 Items; 3 Aufgabenstellungen * 4 Situationen 0=normal; 1=Freezing; 2=Freezing; 3=Abbruch oder Hilfe

Patienten

- N=10 IPS Patienten mit anamnestischer und beobachteter Ganginitiationsstörung
- Mittleres Alter 71,5 ± 8,3 Jahre
- Mittl. Erkrankungsduer 12,1 ± 5,9 Jahre
- Mittl. Levodopagesdosis 1035 ± 324 mg in vier oder fünf Gaben

Methodik

- Datenerhebung an drei Tageszeitpunkten (Faktor *daytime*) mit jeweils vier Messungen 0, 15, 30, 45 min nach Levodopagabe (Faktor *levodopa*). Insgesamt 120 FOG-Scores.
- Videoaufzeichnung der 1440 gerateten Items und randomisiert-verblindete Auswertung.

Statistik

- Datendeskription mit Angabe des Mittelwertes und Standardabweichung
- Varianzanalyse für wiederholte Messungen mit Angabe der Kovarianz-Effekte, der Typ III Fix-Effekte, der Modellparameter und der post-hoc Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur
- Beschreibung der Re-test-Reliabilität mittels Spearman Korrelation der FOG-Scores korrespondierender Levodopa-Zeiten der drei variierten Tageszeiten (*daytime*) mit Rho und Signifikanzniveau.

Ergebnisse

Faktor Daytime (dt)

- dt1: 9,1; dt2: 10,2 dt3: 10,8
- Kein signifikanter Typ III Fixeffekt $F=2,2$; $p<0,26$; keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Post-hoc Vergleichen

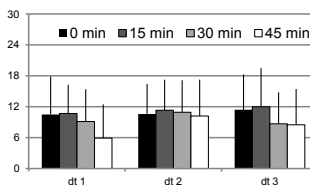


Abb. 1: FOG-Scores der drei Tageszeiten und der vier Levodopameszeitpunkte

Faktor Levodopa – dt 1,2 & 3

- 0 min: 10,8; 15 min: 11,3; 30 min: 9,6; 45 min: 8,2
- Kovarianzparameter $Z=7,42$, $p<0,0001$
- Typ III Fixeffekt $F=4,38$; $p=0,0006$
- Keine signifikanten post-hoc Vergleiche

- Dass zum zweiten Tageszeitpunkt kein sicherer Levodopaeffekt beobachtet wird, ist möglicherweise mit der Nahrungsaufnahme erklärt, die mit der Levodopawirkung interagiert. Daher wurden die Daten ohne dt2 aus Subanalyse ausgewertet.

Faktor Levodopa – dt 1&3

- Kovarianzparameter $Z=5,92$, $p<0,0001$
- Typ III Fixeffekt $F=5,27$; $p=0,0002$
- Signif. post-hoc Vergleiche zwischen 0 und 15 min vs. 45 min ($p<0,01$); sowie dt1-15 vs. dt1-45 min ($p<0,01$).

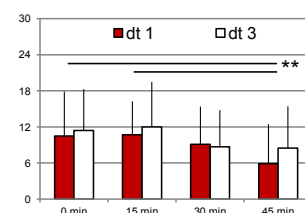


Abb. 2 Levodopa Effekt an daytime 1&3

Zielsetzungen

- Beschreibung der Retest-Reliabilität des FOG Scores an zehn klinisch fluktuierenden Parkinson-Patienten durch 12fach wiederholte Messungen
- Darstellung der Beziehung zwischen Festination/Freezing und des Ansprechens auf Levodopa

Konklusionen

- Der FOG-Score erweist sich als geeignetes klinisches Instrument mit hoher Retest-Reliabilität für das Expertenrating von Ganginitiationsstörungen und die Darstellung von schnellen Medikamenteneffekten auf diese Störung, z.B. von Levodopa.
- Hierbei ist es notwendig – in Analogie zur Erfassung mit der UPDRS – die Erfassungszeit in Relation zur Levodopa-Gabe zu berücksichtigen.
- Diese Beobachtung unterstützt die Dopamin-Hypothese des Freezing sowie die Hypothese einer Kontinuität von Festination und akinetischem Freezing.

Retest Reliabilität

- FOG-Scores an unterschiedlichen Tageszeiten aber miteinander korrespondierenden Levodopazeiten zeigen hohe Interkorrelationen mit einem mittleren Rho von 0,75.
- Die höchste Retest-Reliabilität findet sich für die 45 min Bedingung mit einem von Rho 0,88-,91 ($p<0,001$)

Literatur

- Hely et al. (2005) Mov Disord 20(2)
- Ziegler et al. (2010) Mov Disord 25(8)
- Shine et al. (2012) Park Rel Disord 18(1)
- Morris et al. (2012) Park Rel Disord 18(5)



86. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

MESSE DRESDEN 18 – 21 SEP 2013



High retest-reliability of FOG assessment using the FOG score

Abstract for the 1st International Freezing of Gait Congress, Dead Sea, Israel, Feb 5-7, 2014

Urban M. Fietzek, MD¹; Frauke E. Schroeteler, PT¹; Kerstin Ziegler, PT¹; Jens Zwosta¹;
Andres O. Ceballos-Baumann, PhD, MD^{1,2}

¹ Dept. of Neurology and Clinical Neurophysiology, Schön Klinik München Schwabing, Munich, Germany

² Dept. of Neurology, Technical University München, Munich, Germany

The clinical assessment of FOG relies on insufficiently validated instruments. The FOG score assesses the phenomenology of foot movements in four situations and three tasking levels as normal, festinating, blocked, or aborted with item-scores from 0 to 3 (Ziegler et al. 2010; Fietzek et al. 2013). We present data, which demonstrate that this approach allows to assess FOG with high retest reliability.

10 fluctuating PD patients were examined during one day in standardized conditions using the FOG score at the moment of levodopa ingestion (ld) with 0, 15, 30 and 45 min delay to tablet intake at three daytimes (dt). The 120 FOG scores were evaluated for retest reliability at dt 1,2 and 3 using Kendall partial correlations. The effect of ld and dt on the FOG score was estimated using repeated measures analyses. To minimize examiner bias, the 1440 item scores of the 360 video sequences were presented to a blinded rater in random order.

7 men and 3 women with fluctuating PD, mean age 71.5 ± 8.3 yrs (\pm SD), and 12.1 ± 5.9 yrs disease duration were included. The FOG scores showed high correlations for the three dt (Rho 0.58 – 0.90, $p = 0.08 - 0.001$). No learning effects were observed, while levodopa had a clear effect on FOG.

The FOG score allows for reliable re-testing of FOG at different daytimes. High retest reliability is a prerequisite for the measurement of fast medication or stimulation effects, and was not shown for other FOG assessment tools to date.

Re-test reliability of gait initiation failure using a new assessment score

Urban M. Fietzek¹, Daniel Pfeufer¹, Katia Schwermann¹, Kerstin Ziegler¹, Frauke Schroeteler¹, Andres O. Ceballos-Baumann^{1,2}

¹ Schön Klinik München Schwabing, Centre for Parkinson's disease and Movement Disorders, Munich, Germany; ² Dept. of Neurology, TU München, Germany



Poster 495

Background

- Gait initiation failure in patients with Parkinson's disease (PD) was suggested to include festination and freezing.
- Up to 80% of PD patients are affected (Hely et al. 2005)
- Gait initiation failure can be provoked by turns, starts and narrow passages. Stress enhances the probability to freeze.
- The clinical evaluation of FOG was considered to be unreliable.

Assessment of FOG

- Self-reported measures
- FOG questionnaire → possibly unspecific
- Expert rating
- Counting of episodes/time → low inter-rater reliability
- Morris et al. 2012
- Technical devices → not widely available
- FOG score (Ziegler et al. 2010)

Evaluation of 12 varying gait items in 3 tasks * 4 situations with item scores:
 0=normal; 1=festination; 2=freezing;
 3=abort, cue, excess help

Statistics

- Data description by means and SD
- ANOVA with repeated measures: effects of covariance, type III fix effects, least square means with Bonferroni correction
- Description of re-test-reliability using Spearman correlations of FOG scores with Rho and significance level of 5%.

Subjects

- N=10 PD patients with amnestic and observed gait initiation failure
- Mean age 71.5 ± 8.3 years
- Mean disease duration 12.1 ± 5.9 years
- Mean daily levodopa 1035 ± 324 mg in four or five doses

Methods

- Assessment during three daytime (factor *daytime*), each with four ratings dose (factor *levodopa*).
- Total of 12 scores=144 items/patient
- Video registration & randomized blinded evaluation

Results – repeated measures ANOVA

- Factor *daytime* (dt)
 - dt1: 9.1; dt2: 10.2 dt3: 10.8
 - No signif. type III effect, F=2.2; p<0.26
 - No signif. differences in post-hoc comparisons

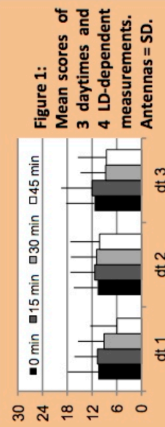


Figure 1: Mean scores of 3 daytime and 4 LD-dependent measurements. Antennas = SD.

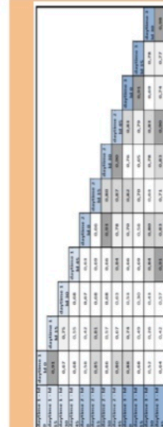


Figure 3 : Intercorrelations. Shading corresponds to strength of correlation. Signif. correlations are in bold.

Factor levodopa – dt 1,2 & 3

- 0 min: 10.8; 15 min: 11.3; 30 min: 9.6; 45 min: 8.2
- Signf. covariance Z=7.42, p<0.0001
- Signf. type III effect, F=4.38; p=0.0006
- No significant post-hoc comparisons.

The patients did not show an observable levodopa effect during the noon dose, and this could be explained with the interference of food intake. Therefore a subanalysis was performed without the data from daytime 2 for the levodopa effect.

Factor levodopa – dt 1&3

- Signf. covariance parameter Z=5.92, p<0.0001
- Signf. type III effect F=5.27; p=0.0002
- Signf. post-hoc comparison
 - dt 0 and 15 min vs. 45 min (p<0.01)
 - dt1-15 vs. dt1-45 min (p<0.01) – See Fig. 2

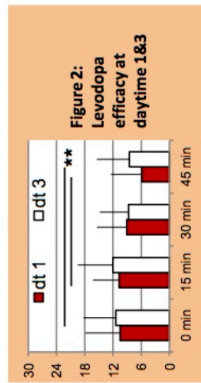


Figure 2: Levodopa efficacy at daytime 1&3

Results – re-test reliability

- The FOG scores at varying test times have good global re-test intercorrelations with a mean Rho of 0.71 ± 0.15 (N=66).
- 84% (50/66) of intercorrelations reached the significance level.
- Best re-test reliability is achieved in the ON condition (45 min) with a Rho of 0.84-.91 (p=0.004 - 0.000; N=3)
- Also see Figure 3

Objective

- To investigate retest-reliability of the FOG score in ten clinically fluctuating PD patients by 12fold testing.
- To demonstrate the close relationship between festination/freezing and levodopa.

Conclusions

- The FOG score proves to be a reliable clinical instrument to assess gait initiation failure with good re-test correlations.
- The FOG score can be used to reliably detect fast effects, as has been shown before, e.g. of levodopa or of DBS.
- In analogy to other Parkinson symptoms we recommend to control the timing of the assessment to the levodopa intake.
- Our observations support the idea that festination and FOG constitute a gait initiation failure syndrome which is strongly modulated by dopaminergic systems.

Freezing of gait and levodopa effects can be rated with high re-test reliability

U. M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Schwermann, K. Ziegler, F. Schroeteler, and A. CeballosBaumann,

Basal Ganglia, vol. 3, no. 1, p. 64, März 2013

Introduction

Freezing of gait (FOG) is a highly devastating gait disorder, which occurs in up to 80% of Parkinson's disease (PD) patients in the course of the disease. The assessment is complex and relies heavily on patient questionnaires. We had developed a FOG score that, instead of counting FOG episodes or duration of episodes, assesses FOG phenomenology. Here, we show data to support the re-test reliability of the FOG score.

Methods

We assessed 10 fluctuating PD patients with wearing-off and FOG during their OFF condition using our FOG-Score. Assessments were at 0 min, 15 min, 30 min and 45 min post levodopa dose (LD) at three timepoints per day (TP) per patient. Thus, each patient produced 12 FOG scores, which were investigated using two statistical approaches: (1) The re-test reliability was estimated from Spearman rank correlation coefficients of FOG scores from the same LD at differing TP, and (2) the efficacy of levodopa was estimated using a repeated measures ANOVA with LD and TP as variables. To avoid investigator bias, the FOG scores were rated from 480 video samples (10 patients*12 scores* 3 scoring videos; corresponding to 1720 item ratings) shown in random order to a blinded rater.

Results

7 men and 3 women, all diagnosed with fluctuating PD with wearing-off FOG, aged 71.5 ± 8.3 yrs (mean \pm SD), and 12.1 ± 5.9 yrs disease duration were included. The FOG scores from the levodopa-states at 0 min and 45 min (LD 0 and 3) showed high inter-correlations at the three timepoints (Rho 0.58 – 0.90, $p = 0.08 - 0.001$, see figure 1). Only 4 of 10 patients showed a short-term response to levodopa with a mean improvement of 6.8 on the FOG score ($p=0.019$).

Conclusions

Our results demonstrate that the FOG score yields reliable re-test evaluations of FOG at three timepoints during a day. This has not been shown with any other clinical evaluation instrument for FOG so far, and debunks the myth that FOG is an elusive and not reproducible motor phenomenon. Levodopa is the treatment of choice for patients with FOG. However, a short-term levodopa response only was detected in 40% of patients here, corresponding to our clinical impression that a large number of patients with FOG do not improve to short-term levodopa effects, and need other treatment, e.g. activating therapy with cues.

Towards a comprehensive clinical assessment of freezing of Gait

K. Schwermann, U. M. Fietzek, D. Pfeufer, K. Ziegler, F. Schroeteler, and A. Ceballos-Baumann,

Basal Ganglia, vol. 3, no. 1, p. 62, März 2013

Introduction

As freezing of gait (FOG) in Parkinson's disease (PD) is a complex disorder its various features are best examined with diverse sources from patients and physicians. We have pooled the data from our clinical FOG research including the new score to assess FOG (FOG-Score) and the new patient inventory (FOG-Inventory) to investigate the relationship of patients' self-evaluation, and physician rating of FOG to other motor aspects of PD.

Methods

We evaluated data from 100 patients (63 with FOG, 37 without FOG) with PD (58 male, 42 female; median age 70.8 years; median disease duration 10.4 years; mean age at onset of disease 58.6 years; mean Daily Levodopa (LD) Dose 756 mg; H&Y \leq 4), who were assessed with FOG-Score, FOG-Inventory and MDS-UPDRS part III in the years 2010-2012. Statistical work-up included descriptive analysis, and regression analyses. A level of 5% was considered significant. Patients were considered FOG positive if they (1) answered to have FOG, described as the "feeling of the foot being glued to the floor" and (2) if FOG was directly observed.

Results

Prevalence data should not be estimated from this pre-selected cohort. FOG was significantly associated with longer disease duration ($p < 0.001$), higher LD daily dose ($p < 0.05$) and lower age at onset of PD ($p < 0.01$). FOG-Severity was only weakly correlated to classical PD-symptoms (Bradykinesia $R^2 = 0.14$, $p < 0.05$; Tremor $R^2 = 0.05$, $p = 0.16$; Rigidity $R^2 = 0.12$, $p < 0.05$) and mildly correlated to axial symptoms ($R^2 = 0.17$, $p < 0.01$). Patient self-evaluation of FOG did not correlate with classical PD symptoms, but with Gait ($R^2 = 0.09$, $p < 0.01$).

In 14 Men and 6 Women with FOG (median age 71 years, median disease duration 10.4 years; mean age at onset of disease 59.9 years; H&Y 2-3) we found no correlation between the FOG-Score and FOG-Inventory ($R^2 = 0.08$; $p = 0.21$).

Conclusions

Most results from this data confirm known aspects on FOG. The FOG Score and the FOG Inventory seem valid to be used as investigative tools to research FOG. As reported by others, physician rating and patient self-evaluation did not correlate with each other. As FOG is of unpredictable nature, patients might be rated less severe than they truly are. Also, patients might not understand what is meant by FOG, and mistook it for global bradykinesia. We suggest to use patient questionnaires as sensitive screening tools, but definite FOG status should be established by a confirmatory procedure.