



FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Neurologische Klinik und Poliklinik

**DIE ERFASSUNG VON
GANGINITIERUNGSSTÖRUNGEN
DURCH ARZT UND PATIENT**

Katia Schwermann

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos- Baumann

2. Univ.- Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 23.09.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.09.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	3
1. EINLEITUNG.....	4
1.1 Freezing of Gait - Ganginitiiierungsstörung.....	4
1.1.1 Definition von FOG.....	4
1.1.2 Phänomenologie	5
1.1.3 Lebensqualität	6
1.1.4 Epidemiologie	7
1.1.5 Risikofaktoren	8
1.1.6 Neuropathophysiologie	8
1.1.7 Funktionelle Bildgebung bei FOG	11
1.1.8 Therapie.....	14
1.2 Erfassung von FOG	18
1.2.1 Patientenbefragung.....	18
1.2.2 Experteneinschätzung.....	22
1.2.3 Apparative Messung.....	24
1.3 Konkrete Ziele der vorliegenden Arbeit.....	26
1.3.1 Prüfung des Einflusses klinischer Parameter auf FOG	26
1.3.2 Prüfung der Übereinstimmung zwischen klassischen Parkinsonsymptomen und FOG.....	26
1.3.3 Prüfung der Beziehung zwischen Patienteneinschätzung und Arzterfassung	27
2. METHODEN	28
2.1 Kollektivbeschreibung.....	28
2.1.1 Kollektiv 1-FOG-Levodopa Challenge	28
2.1.2 Kollektiv 2-FOG-Inventory.....	29
2.1.3 Kollektiv 3-FOG-Clinical Evaluation	29
2.1.4 Definition von FOG für die vorliegende Arbeit	30
2.1.5 Einschlusskriterien	31
2.1.6 Ausschlusskriterien	31
2.2 Datenerhebung und –verarbeitung	31
2.2.1 Ort der Datenerhebung	31
2.2.2 Ethikantrag	31
2.2.3 Verwendete Messinstrumente	32
2.2.4 Dokumentation und Datenzusammenführung.....	34
2.3 Statistische Methoden.....	34
2.3.1 Deskriptive Analyse	34
2.3.2 Vergleichende Analysen.....	35
2.3.3 Korrelierende Beschreibung mittels linearer Korrelationsmasse und linearer Regressionsanalyse.....	35

2.3.4	Logistische Regressionsanalyse	35
2.3.5	Standardisierte Darstellung der Ergebnisse.....	36
3.	ERGEBNISSE.....	37
3.1.	Beschreibung der Kollektive und der untersuchten klinischen Parameter	37
3.1.1	FOG-Status der untersuchten Patienten.....	37
3.1.2	Einfluss des Geschlechts auf klinische Parameter.....	37
3.1.3	Einfluss des Alters auf klinische Parameter	39
3.1.4	Alter bei Erkrankungsbeginn.....	40
3.1.5	Einfluss der Erkrankungsdauer auf klinische Parameter.....	40
3.1.6	Einfluss der Levodopa-Tagesdosis auf klinische Parameter	44
3.1.7	Einfluss des H&Y-Stadiums auf klinische Parameter	45
3.2	Vergleich der eingesetzten FOG-Instrumente	48
3.2.1	Vergleich zwischen FOG-Inventory bzw. FOG-Score und MDS-UPDRS-Teil-III.....	48
3.2.2	Vergleich zwischen FOG-Inventory und FOG-Score	49
4.	DISKUSSION	50
4.1	Klinik des Freezing of Gait	50
4.1.1	Historische Herleitung des Begriffs Freezing	50
4.1.2	Klinische Betrachtung des Freezing of Gait.....	51
4.1.3	Determinanten des Freezing of Gait.....	54
4.2	Erklärt die Bradykinese das FOG?.....	55
4.2.1	Kurzer Exkurs in die Neuropathophysiologie von FOG	56
4.2.2	FOG und andere Parkinsonsymptome.....	57
4.3	Patienten befragen und/oder beobachten?	58
4.3.1	Expertenerfassung: Unser FOG-Score im Vergleich zu anderen Ratingmethoden.....	59
4.3.2	Patienteneinschätzung: Unser FOG-Inventory im Vergleich zum FOG-Q.....	62
4.3.3	Gibt es einen „Goldstandard“ und warum ist ein spezifisches, einheitliches Messinstrument so wichtig?.....	64
4.3.4	Fazit: Patienten befragen UND beobachten!	68
4.4	Ausblick	68
4.4.1	Was haben wir gelernt?	68
4.4.2	Was ist als nächstes zu tun?	69
5.	ZUSAMMENFASSUNG	71
	DANK	72
	ANHANG.....	73
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	98
	TABELLENVERZEICHNIS	99
	LITERATURVERZEICHNIS.....	100

Abkürzungen

BOLD	<i>Blood-oxygen-level dependent</i> ; abhängig vom Blutsauerstoffgehalt
CPG	<i>Central pattern generator</i> ; Zentraler Mustergenerator
cw	<i>clockwise</i> , im Uhrzeigersinn
ccw	<i>counterclockwise</i> ; gegen den Uhrzeigersinn
DA	Dopaminagonist
DAT	Dopamintransporter
DBS	<i>deep brain stimulation</i> ; tiefe Hirnstimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
fMRI	<i>functional magnetic resonance imaging</i> ; funktionelle Magnetresonanztomographie
FDG	Fluordesoxyglucose
FDOPA	F-6-fluoro-L-dopa
FOG	<i>Freezing of Gait</i> , Ganginitiationsstörung
FOG-I	<i>Freezing of Gait-Inventory</i> ; Fragebogen zu Ganginitiationsstörungen
FOG-S	<i>Freezing of Gait-Score</i> ; klinisches Instrument zur Erfassung von Ganginitiationsstörungen
FOG-Q	<i>Freezing of Gait Questionnaire</i> ; Fragebogen zu Ganginitiationsstörungen
GABA	γ -Amino-Buttersäure
Gpe	Globus pallidus externus
Gpi	Globus pallidus internus
HMPAO	Hexamethylpropyleneamine oxime; Technecium (99mTc) Exametazime
H&Y-Stadium	Parkinsonkrankheitsstadium nach Hoehn und Yahr (Hoehn and Yahr, 1967)
Hz	Hertz
ICC	<i>Intraclass-Correlation</i> ; Intraklassenkorrelation
ICF	<i>International Classification of Functioning, Disability and Health</i> ; Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
IQR	Interquartilsrange
LD	Levodopa
MAO-B	Monaminoxidase-B
Mdb	Microsoft-Datenbank
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society- sponsored Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>
mg	Milligramm
MIMED	Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik
MLR	<i>mesencephalic locomotor region</i> ; mesenzephalische Lokomotorregion
MPH	Methylphenidat
MSA	Multisystematrophie
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1.2.3.6-tetrahydropyridin
NFOG-Q	<i>New freezing of gait Questionnaire</i> ; Neuer Fragebogen zu Ganginitiationsstörungen
NIRS	<i>Near infrared spectroscopy</i> ; Nahinfrarotspektroskopie
OFC	orbitofrontaler Kortex
OR	Odd's Ratio
PD	Parkinsonpatienten
PDQ-39	<i>Parkinson Disease Questionnaire</i> ; Fragebogen zur Parkinsonerkrankung
PET	Positronenemissionstomographie
PIGD	<i>postural instability and gait disorder</i> ; Gleichgewichtsstörung und Gangstörung
PMRF	<i>pontomedullary reticular formation</i> ; pontomedulläre, retikuläre Formation
PPN	<i>Pedunculopontine nucleus</i> ; Nucleus pedunculopontinus
Put	Putamen
rCBF	<i>regional cerebral blood flow</i> ; regionaler zerebraler Blutfluss
ROI	<i>Region of interest</i> ; interessierende Region
SCOPA-COG	<i>Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition</i>
SMA	<i>supplementary motor area</i> ; Supplementär motorischer Kortex
SNc	Substantia nigra, pars compacta
SNr	Substantia nigra, pars reticulata
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPM	<i>statistical parametric mapping</i> ; statistische parametrische Gehirnkartierung
STN	<i>subthalamic nucleus</i> ; Nucleus subthalamicus
TUG	<i>Timed-up-and Go</i> ; Zeitmessender Test zum Aufstehen und Gehen
TWSTRS	<i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i>
3D-SSP	<i>three-dimensional stereotactic surface projection</i> ; Dreidimensionale, stereotaktische Oberflächenprojektion
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Freezing of Gait - Ganginitiationsstörung

Die Arbeitsgruppe der Schön Klinik München Schwabing beschäftigt sich seit einigen Jahren mit der Frage, ob und wie Freezing of Gait (FOG) zuverlässig (reliabel) und gültig (valide) gemessen werden kann. Dafür sind bereits ein auf Experteneinschätzung basiertes Messinstrument, der FOG-Score, und ein Patientenfragebogen zum Freezing, der FOG-Inventory, entwickelt, und mehrere Forschungsprojekte an Parkinsonpatienten mit und ohne FOG durchgeführt worden. Vorliegende Arbeit stellt eine Zusammenfassung der über die letzten Jahre gesammelten Daten dar und beschreibt diesen Datensatz neu. Zudem hat sie sich die Aufgabe gestellt, den Zusammenhang zwischen Experteneinschätzung und Patientensicht des FOG zu untersuchen.

Die Einleitung liefert einen Überblick über Definition, Phänomenologie, Epidemiologie, Neurophysiologie und Therapieoptionen des FOG. Ausführlich widmet sich die Einleitung der Beschreibung der unterschiedlichen klinischen Erfassungsmethoden. Es werden aktuelle Problemstellungen der Freezingforschung und die Zielsetzungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit benannt.

1.1.1 Definition von FOG

Nach dem internationalen Movement Disorders Society Meeting in Chicago im Jahr 2008, wurden die Vorträge zum Thema FOG in einer Ausgabe der Zeitschrift *Movement Disorders* zusammengeschrieben. Nir Giladi und Alice Nieuwboer beschrieben im Editorial FOG als „zeitlich begrenzte, einige Sekunden andauernde Unfähigkeit, ein effektives Gehen zu generieren, bei gleichzeitigem Vorliegen eines Parkinson-Syndroms oder einer zentralen Gangstörung“ (Giladi and Nieuwboer, 2008). Eine neuere Definition aus dem Jahr 2010, die von Klinikern und Wissenschaftlern bei einem internationalen Freezing-Workshop in Washington, DC vorgeschlagen wurde, benennt FOG als: „kurzes, zeitlich begrenztes Fehlen oder eindeutige Reduktion der Beinvorwärtsbewegung trotz der Absicht zu laufen“ (Nutt et al., 2011).

Patienten assoziieren FOG häufig mit dem Gefühl, dass die „Füße am Boden festkleben“ bleiben, und sie sich nicht von der Stelle bewegen können (Snijders et al., 2008).

FOG tritt unvorhersehbar und unregelmäßig auf. Es lässt sich selten als permanentes Symptom beobachten und Patienten, haben sie ihre motorische Blockade überwunden, können meist Schritte mit Weggewinn generieren (Nutt et al., 2011).

1.1.2 Phänomenologie

Entsprechend dem Bewegungsverhalten der Beine können drei phänomenologische Abgrenzungen von FOG unterschieden werden: Festination (kleiner werdende, schlurfende Schritte bei minimalem Weggewinn), Trembling in place (Trippeln der Beine auf der Stelle) und komplette Akinese (Nutt et al., 2011; Schaafsma et al., 2003a). Schaafsma et al. beschreibt Freezing mit Akinese als relativ selten (37% seines Kollektivs), Trembling in place und Festinationen lassen sich mit je 84% häufiger beobachten (Schaafsma et al., 2003a). Ob diese drei phänomenologischen Typen auch denselben pathophysiologischen Hintergrund haben, ist aktueller Gegenstand der Forschung (Fietzek et al., 2013).

FOG kann zusätzlich zum Bewegungsverhalten der Beine entsprechend seines Auftretens in On- oder Off-Medikamentenphasen eingeteilt werden. 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. wurde FOG im Medikamenten-Off bei allen 19 Patienten beobachtet. Im Medikamenten-On zeigten nur 8 der 19 Patienten FOG auf. (Schaafsma et al., 2003a).

Stanley Fahn von der Columbia University, New York, schlägt vor, FOG gemäß der Situation einzuteilen, in der es provoziert wird: beim Starten, beim Drehen, in räumlicher Enge oder beim Erreichen eines Ziels (Fahn, 1995). Bei Schaafsma et al. wurde FOG bei Drehungen mit Abstand am häufigsten (63%) ausgelöst, gefolgt von Startsituationen (23%), in räumlicher Enge (12%) und beim Erreichen eines Ziels (9%) (Schaafsma et al., 2003a).

Aber auch beim Geradeausgehen im offenen Raum kommt FOG vor (Nutt et al., 2011). Auslösende Faktoren sind zum Beispiel das Bewältigen von mehr als einer Aufgabe (Dual-Tasks), Zeitdruck, wenn zum Beispiel das Telefon klingelt, oder Menschenansammlungen. Zu den verbessernden Faktoren können Gefühle wie Aufregung oder die Verwendung externer Schrittmacher (Cues) gehören (Snijders et al., 2008). Situationen, die den Patienten vom Laufen ablenken, können FOG also auslösen und Situationen, die die Aufmerksamkeit auf das Laufen lenken, können FOG verbessern (Nutt et al., 2011).

Ein weiterer mit dem Auftreten von FOG assoziierter Faktor ist die bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) häufig vorkommende, verminderte Schrittlänge. So wurde in einem Setting, bei dem die Schrittlänge experimentell auf 100%, 75%, 50% und 25% kontrolliert wurde, ein häufigeres Auftreten von FOG-Episoden bei verkürzter Schrittlänge beobachtet (Chee et al., 2009). Dies wird von den Autoren durch ein Zusammentreffen des Sequenzeffektes (engl. sequence effect) und der verkürzten Schrittlänge erklärt. Der Sequenzeffekt ist die sich progredient vermindernde Schrittamplitude und wurde von Iansek bei Parkinsonpatienten beschrieben (Iansek et al., 2006).

1.1.3 Lebensqualität

Für viele Patienten bedeutet das unvorhersehbare, unregelmäßige Auftreten von FOG eine wesentliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Moore et al. erfasste in einer Studie an 118 Patienten den Zusammenhang zwischen FOG und Lebensqualität. Der Schweregrad von FOG, gemessen durch FOG-Q wurde mit der Lebensqualität, erfasst durch PDQ-39, einem Standarderfassungsbogen der Lebensqualität bei Parkinsonpatienten, verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation insbesondere in Bezug auf eingeschränkte Mobilität und körperliche Beeinträchtigung einerseits und seelische Belastung, Kommunikationsfähigkeit und Kognition andererseits (Moore et al., 2007). FOG sollte somit als ein Parkinsonsymptom angesehen werden, bei welchem nicht nur die Mobilität negativ beeinflusst wird, sondern die gesamte Lebensqualität.

Vor allem Stürze gefährden den Patienten und schränken die Lebensqualität zusätzlich ein. In einer Untersuchung an 118 Parkinsonpatienten berichteten 59% der Patienten bereits einmal bzw. mehrmals gestürzt zu sein. FOG und Gleichgewichtsprobleme wurden als häufige Gründe für die Stürze genannt (Gray and Hildebrand, 2000). Viele Patienten mit Gangstörungen haben vor allem Angst zu stürzen und vermeiden daher außer Haus zu gehen (Adkin et al., 2003). Die Einschränkung der Mobilität verursacht wiederum einen Verlust an Unabhängigkeit und kann zur Isolation mancher Patienten führen. Dies erklärt zum Teil, warum Stürze bei Parkinsonpatienten zu depressiven Störungen führen können (Schrag et al., 2001).

1.1.4 Epidemiologie

FOG wird vor allem bei IPS beobachtet. Aber auch Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen, wie dem vaskulären Parkinsonsyndrom, dem Normaldruckhydrozephalus, der progressiven supranukleären Paralyse, der Multisystematrophie (MSA) und der kortikobasalen Degeneration, entwickeln FOG-Episoden (Factor, 2008). In der vorliegenden Arbeit wird FOG ausschließlich bei Patienten mit IPS untersucht:

FOG kann sich früh und bei unbehandelten Patienten manifestieren. Die DATATOP-Studie aus dem Jahr 2001 zeigt, dass 7% der Parkinsonpatienten mit frühem Krankheitsstadium, die noch keiner Levodopa-Medikation ausgesetzt waren, bereits an FOG-Episoden litten. Patienten wurden für diese Studie als Freezer identifiziert, wenn sie die FOG-Frage des UPDRS-Teil-II mit mindestens einem Punkt beantworteten (N. Giladi et al., 2001a). In einer Untersuchung an der Universität von Bari in Italien beantworteten 16% von insgesamt 100 Patienten die Frage „Haben Sie jemals eine plötzliche und kurze Gangblockade erlebt, als ob Ihr Fuß am Boden kleben würde? „ mit „ja“ bereits vor dem Levodopa-Therapiebeginn (Lamberti et al., 1997).

Die Prävalenz von FOG steigt mit der Erkrankungsdauer und der Progression der Schwere der Erkrankung an. Bei der DATATOP-Kohorte stieg die Prävalenz von 7% am Anfang der Studie auf 26% nach 2 Jahren an (N. Giladi et al., 2001a).

In der Pramipexol-Studie der Parkinson Study Group (doppelt verblindet, randomisiert, N= 301 Parkinsonpatienten mit frühem Krankheitsstadium) wurde nach vier Jahren das Auftreten von FOG bei 25,3% der Parkinsonpatienten, die zu Beginn mit Levodopa behandelt wurden festgestellt. In der Pramipexol-Gruppe entwickelten hingegen 37,1% der Parkinsonpatienten in diesem Zeitraum FOG-Episoden, immerhin 11,8% mehr (Noyes et al., 2004). Ähnlich verhielt es sich in der Ropirinol-Zulassungsstudie an 179 Parkinsonpatienten, im Zuge derer innerhalb von fünf Jahren 32% der Patienten mit Ropirinol und 25% der Patienten mit Levodopa FOG-Episoden neu entwickelten (Rascol et al., 2000). Beide in diesen beiden Studien festgestellten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von FOG sind signifikant.

Bei einer klinischen Studie von Giladi et al. aus dem Jahr 2001 an 172 Parkinsonpatienten mit fortgeschrittenem IPS (mittleres Alter $58,3 \pm 13,2$ Jahre und mittlere Erkrankungsdauer $11,8 \pm 5,6$ Jahre) berichteten 53% von FOG-Episoden. In dieser Studie wurden die Patienten mit Hilfe des FOG-Q nach dem Gefühl, dass die Füße am Boden kleben bleiben, gefragt (N. Giladi et al., 2001b).

Im Follow-up der australischen Studie zu dem Dopaminagonisten Bromocriptin wurden 149 Parkinsonpatienten über einen Zeitraum von 20 Jahren beobachtet. Nach 15 Jahren lebten noch 52 Parkinsonpatienten, unter diesen wurde mit dem UPDRS bei 81% FOG festgestellt, ihr mittleres Alter betrug 71 Jahre. (Hely et al., 2005).

1.1.5 Risikofaktoren

Als ein Risikofaktor für die Entwicklung von FOG-Episoden gilt eine initiale Gang- und Gleichgewichtsstörung bei Diagnosestellung, der sog. PIGD-Typ (*engl. postural instability and gait disorder*) der Erkrankung (Giladi et al., 1992). Patienten, die Tremor als das Hauptsymptom nennen, berichten seltener von FOG-Episoden (Macht et al., 2007). Eine längere Erkrankungsdauer, ein höheres Hoehn und Yahr-Stadium (H&Y-Stadium) und eine längere Levodopa-Behandlung werden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von FOG-Episoden assoziiert (Giladi et al., 1992).

Die belgische Forschungsgruppe aus Leuven um Alice Nieuwboer schlägt mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse ein Modell zur Erfassung der Risikoeinschätzung für FOG vor. Das Modell, das FOG demnach am besten erklären soll, ist eine Kombination der folgenden unabhängigen Variablen: Bewegungsinitiierungsstörungen jenseits von FOG, z.B. der oberen Extremität, tägliche Levodopadosis, kognitive Beeinträchtigung, Stürze und Gleichgewichtsstörungen. Genauer: Patienten haben ein hohes Risiko für FOG, wenn sie an einer nicht Gang-assoziierten Freezingform leiden, über Stürze und Gleichgewichtsprobleme während der letzten drei Monate klagen, eine hohe Levodopadosis einnehmen und einen hohen Punktwert in der kognitiven Sektion des SCOPA-COG erreichen (Vercausse et al., 2012).

1.1.6 Neuropathophysiologie

In einem Review-Artikel zu FOG beschreibt John Nutt, wie möglicherweise mehrere zentrale Gangzentren zur Entstehung von FOG beitragen (Nutt et al., 2011):

Rhythmische Beinbewegungen werden im Rückenmark durch *central pattern generator* (CPG) generiert (Dietz, 1995; Guertin, 2009), die wiederum von mehreren supraspinalen Regionen kontrolliert werden. Hier relevant sind die pontomedulläre retikuläre Formation (PMRF), die mesenzephalische Lokomotorregion (MLR), die Basalganglien und der frontale Kortex (siehe Abbildung 1). Diese supraspinale Kontrolle dieser Zentren dient komplexen

Bewegungsabläufen, wie dem Bewegungsstart bzw. –stop, Drehungen oder dem Umgehen von Hindernissen, ist also insbesondere in Situationen von Belang, in denen FOG vermehrt auftritt.

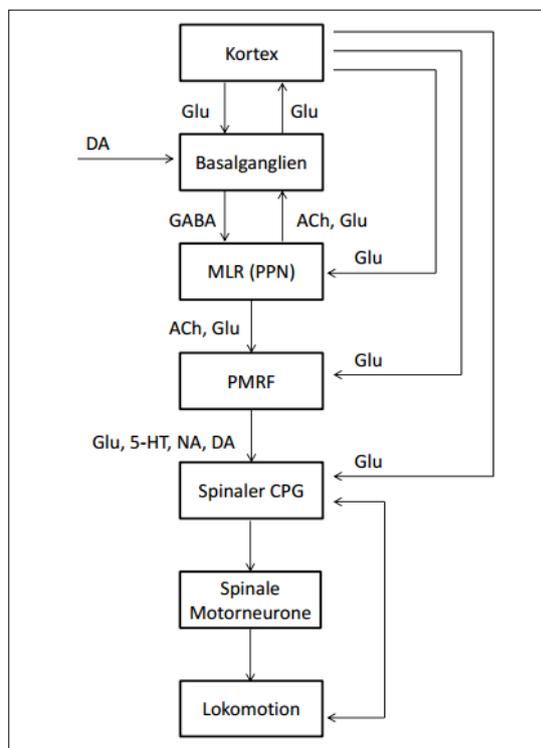


Abbildung 1: ZNS-Schleifen, die bei der Entstehung von FOG eine Rolle spielen nach (Nutt et al., 2011), mit freundlicher Genehmigung von The Lancet Neurology

Die **PMRF** besteht aus mehreren Unternuclei und ist Ursprung für descendierende Bahnen zum Rückenmark bzw. zu CPG.

Der **mesenzephalen Nucleus pedunculopontinus (PPN)** ist bilateral im Hirnstamm angeordnet und besteht aus der cholinergen pars compacta und der cholinergen, glutamatergen, GABAergen, noradrenergen und dopaminergen pars dissipata. Er erhält afferente Informationen aus den Basalganglien und dem Thalamus und moduliert die PMRF und den CPG (Jenkinson et al., 2009).

Karachi et al. konnten in einer Serie komplexer Experimente an Affen die Hypothese generieren, dass der Untergang der cholinergen Neuronen zur Entstehung von Gangstörungen bei Menschen mit Parkinson beiträgt (Karachi et al., 2010). Während sich ein Verlust an cholinergen Neuronen im PPN von gealterten MPTP-Affen mit Gleichgewichtsstörungen finden ließ, hatten junge Parkinsonaffen ohne Gleichgewichtsstörungen keinen Neuronenverlust. Zusätzlich führten bilaterale Einspritzungen von Diphterietoxin in den PPN bei Affen, die keine dopaminergen Läsionen aufwiesen, zu einer Abnahme der Schrittlänge und der Gehgeschwindigkeit, sowie zu einer Zunahme der axialen Rigidität und zu Kamptokormie. Ein Zelluntergang im PPN ist folglich unabhängig von dem dopaminergen Verlust mit Gangstörungen und axialen Symptomen korreliert (Karachi et al., 2010).

Interessant ist hier die Beschreibung der Phänomenologie des Ganges einer Patientin mit einer Blutung in der PPN-Region. Die Patientin war plötzlich unfähig, selbstständig zu laufen und zu stehen. Mit Hilfe eines Rollators lief sie mit kurzen, unregelmäßigen, schlurfenden

Schritten. Ein Fuß machte häufig zwei Schritte, während der andere völlig regungslos blieb. Sie verlor die Fähigkeit spontane, rhythmische Schrittbewegungen zu generieren (Masdeu et al., 1994).

Ein weiterer Hinweis auf die wichtige Rolle des PPN für FOG lässt sich der Tatsache entnehmen, dass das FOG einiger IPS-Patienten durch Tiefe Hirnstimulation (DBS) des PPN gebessert werden konnten (Plaha and Gill, 2005; Stefani et al., 2007). Aktuelle Studien stellen jedoch die vorwiegend in Fallberichten erhobenen Erfolge der tiefen Hirnstimulation des PPN in Frage (siehe Kapitel 1.1.8 Tiefe Hirnstimulation).

Insgesamt machen allerdings diese Erkenntnisse eine Beteiligung des PPN bei der Entstehung von FOG wahrscheinlich.

In der Karte der motorischen Hierarchie eine Ebene höher verarbeiten die **Basalganglien** und der Thalamus zusammen mit den ihnen zugeordneten kortikalen Zentren Informationen motorischer, kognitiver und limbischer Netzwerke und sind in die Generierung von Bewegungen eingebunden.

Die Aktivierung des Globus pallidus internus (GPi) und der Substantia nigra pars reticulata (SNr) führt zu einer Hemmung der thalamokortikalen Projektionen zum **Supplementär motorischen Kortex (SMA)**, der als eines der prämotorischen Lokomotionszentren gilt (Hashimoto, 2006).

Beim IPS sind durch den Dopaminmangel die Impulse, die vom Globus pallidus externus (GPe) ausgehen, vermindert und führen zu einer Überaktivität des GPi sowie der SNr. Diese Überaktivität bewirkt eine übermäßige Hemmung der thalamokortikalen Projektionen zum SMA (DeLong, 1990). Das Basalganglienmodell erklärt vor allem die Bradykinesie der Parkinsonpatienten.

Jedoch scheint striataler Dopaminmangel und folglich eine Dysfunktion höherer Gangzentren auch bei der Entstehung von FOG eine Rolle zu spielen. Evidenz hierfür liefert das Ansprechen von FOG auf Levodopa und ein vermehrtes Auftreten von FOG in den Off-Medikamentenphasen (Schaafsma et al., 2003a). Die therapeutische Wirkung der Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN), die den dopaminergen Effekt nachahmt, ist ein weiterer Grund für die Annahme der dopaminergen Hypothese (Stolze et al., 2001). Mit dem Basalganglienmodell wäre zudem eine Erklärung der Effekte des Cueing (Therapie von FOG mit Hilfe von Hinweisreizen, siehe 1.1.5) möglich. Durch die Fokussierung auf einen externen Stimulus kann die Basalganglienschleife neu gestartet werden, und so die zuvor

bestehende Überaktivität des GPi auf ein normales Maß gesenkt werden (Robertson and Flowers, 1990).

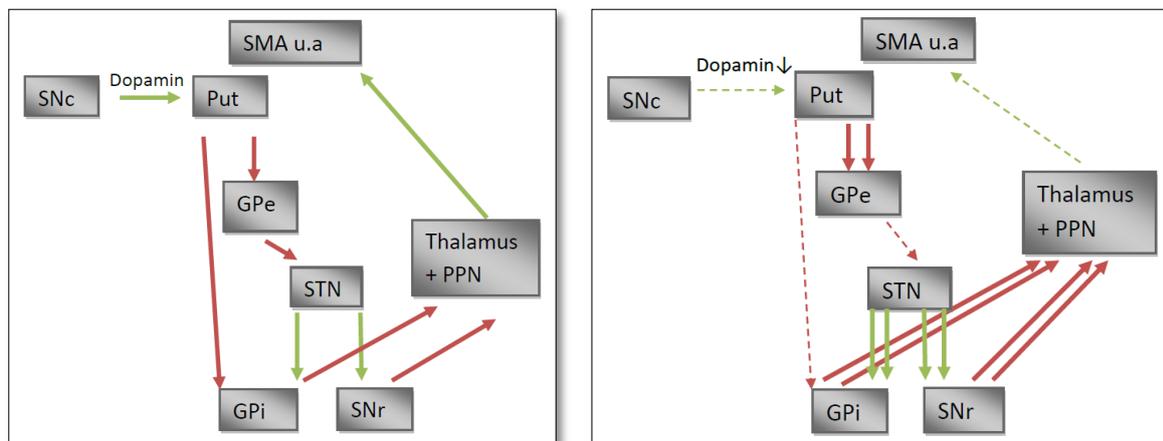


Abbildung 2: links: klassisches Basalganglienmodell: rote Pfeile hemmend, grüne Pfeile aktivierend; rechts: Dysfunktion der Basalganglien beim IPS, rote Pfeile hemmend, grüne Pfeile aktivierend, gestrichelte Pfeile verminderte Aktivität im Gegensatz zu links

Zusammenfassend ist für John Nutt FOG als Fehlfunktion höherer Gangzentren durch gestörten Output der Basalganglien und Dysfunktion kortikaler Zentren mit zusätzlicher cholinergischer Neurogeneration mesenzephaler Lokomotorregionen erklärbar (Nutt et al., 2011).

1.1.7 Funktionelle Bildgebung bei FOG

Die kortikale Hirnaktivität des Gehens lässt sich durch funktionelle Bildgebung darstellen. Entweder wird während des Gehens ein Tracer zur Messung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und des regionalen Glucosemetabolismus appliziert, der sich dann im Gehirn verteilt und dort für einige Stunden im stabilen Gleichgewicht vorliegt, sodass die Aktivität nach dem Gehen mit SPECT oder FDG-PET gemessen werden kann (Jahn and Zwergal, 2010). Oder die Hirnaktivität wird während der Vorstellung zu gehen mit fMRI und H₂O-PET gemessen (Jahn and Zwergal, 2010).

Die aktuellen Studien sind in folgender Tabelle aufgelistet:

Autor	Technik	Untersuchung	Ergebnisse
Hanakawa et al. 1999	HMPAO-SPECT nach Laufen auf einem Laufband, SPM-Analyse	Gang-induzierte rCBF-Messung in IPS-Patienten und gesunden Kontrollen	Verminderte Aktivierung des linken medialen frontalen Kortex, rechten Praecuneus und rechten Cerebellum bei IPS-Patienten; erhöhter rCBF im zerebellären Vermis, in der rechten Insel, im linken temporalen Kortex und im linken Cingulum
Hanakawa et al. 1999	HMPAO-SPECT nach Laufen auf einem Laufband, SPM-Analyse	Gang-induzierte rCBF-Messung bei IPS-Patienten und gesunden Kontrollen	Vermehrte Aktivierung des posterioren parietalen Kortex und Zerebellum bei queren Linien auf dem Laufband in beiden Gruppen; vermehrte Aktivierung im rechten prämotorischen Kortex bei IPS-Patienten
Matsui et al. 2005	123I-IMP-SPECT in rest condition, 3D-SSP Analyse	rCBF (regionaler zerebraler Blutfluss) bei Parkinsonpatienten mit und ohne FOG	Verminderter rCBF im bilateralen orbitofrontalen Kortex bei PD mit FOG
Ouchi et al. 2001	11C-CFT-PET vor und nach 50 min Laufen, ROI Analyse	DAT-Veränderung nach Laufen in IPS-Patienten und gesunden Kontrollen	Gang-verursachte DAT-Reduktion im Nucleus caudatus und Putamen in gesunden Kontrollen, bei IPS lediglich DAT-Reduktion im Nucleus caudatus
Malouin et al. 2003	H2O-PET, SPM Analyse	rCBF bei gesunden Personen während bildlicher Darstellung von Stehen, Starten, Gehen und Gehen mit Hindernissen	Beim Gehen mit Hindernissen kam es zu einer erhöhten Aktivität im bilateralen Precuneus, linken SMA, rechten inferioren parietalen Kortex und linken parahippocampalen Gyrus ; beim Starten Aktivierung im linken Ncl. caudatus
Bartels et al. 2006	FDOPA-PET und FDG-PET, SPM-Analyse	Dopa- und Glucosemetabolismus bei IPS-Patienten mit und ohne FOG	Hypometabolismus in posterioren kortikalen Regionen, vor allem im rechten parietalen Kortex und rechten Putamen . FOG-Patienten deutlich schwerer beeinflusst; geringere FDOPA und FDG- Aufnahme im Nucleus caudatus bei Patienten mit FOG
Lyyo et al. 2007	FDG-PET, SPM Analyse	Glucosemetabolismus nach STN-DBS	Hypometabolismus im parietalen, temporalen und okzipitalen sensorischen Assoziationskortex bei eingeschränktem Effekt von STN DBS bei FOG-Patienten
Jahn et al. 2004.	fMRI mit imaginären Aufgaben	BOLD-Kontrast bei gesunden Personen während imaginären Stehens, Gehens und Rennens.	Deaktivierung im vestibulären und somatosensiblen Kortex
Sacco et al. 2006	fMRI mit imaginären Aufgaben	BOLD-Kontrast während virtuellen Gehens vor und nach Tangotanzstunden	Verminderte Aktivierung des rechten posterior parietalen Kortex nach Tangotanzstunden
Bakker et al. 2007	fMRI mit imaginären Aufgaben	BOLD-Kontrast während virtuellen Gehens durch einen Parcours mit Engstellen	Erhöhte Aktivität im posterior parietalen Lappen , die notwendig ist beim Gehen mit vermehrter visueller Kontrolle
Snijders et al. 2011	fMRI während imaginären Gehens	BOLD-Kontrast während virtuellen Gehens bei Patienten mit FOG und ohne FOG	Erhöhte Aktivität in der Lokomotorregion im Mittelhirn und verminderte Aktivität in frontalen und parietalen Kortexarealen
Shine et al. 2011	fMRI während imaginären Gehens	BOLD-Kontrast während virtuellen Gehens im Off und On	Erhöhte Aktivierung in supplementär motorischen Kortex, dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Kortices und posterior parietalen Regionen und Deaktivierung in frontopolen Kortices und Praecuneus
Miyai et al. 2001	NIRS während imaginären und tatsächlichen Gehens	Gehirnveränderungen mit Hilfe von oxygeniertem Hämoglobin	Aktivierung des SMA während beider Aufgaben; primär sensorische motorische Regionen nur während tatsächlichen Gehens aktiviert

Tabelle 1: Übersicht über ausgewählte Studien zur funktionellen Bildgebung von FOG; nach (Bartels and Leenders, 2008)

Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich in zwei Aussagen zusammenfassen:

1. Sichere Hinweise für eine fokale Neurodegeneration als Korrelat für FOG liegen nicht vor, hingegen existiert eine Vielfalt an Störungen des kortiko-subkortikalen Netzwerkes als mögliche Ursachen für FOG.
2. Patienten mit FOG weisen häufig Defizite in frontalen und parietalen Funktionskreisen auf mit einer möglichen Betonung der rechten Hemisphäre (Bartels and Leenders, 2008).

Auf drei Arbeiten soll an dieser Stelle Beachtung gelegt werden, da sie die im Kapitel Neuropathophysiologie genannten Thesen zum Entstehungsmechanismus von FOG unterstützen:

In der Studie von Bartels et al. konnten Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten mit und ohne FOG im striatalen L-Dopa-Metabolismus und kortikalen Glucose-Metabolismus gezeigt werden. Bei FOG-Patienten waren im **Nucleus caudatus** sowohl die Aufnahme des markierten L-Dopa (FDOPA) als auch der markierten Glucose (FDG) vermindert, im **Putamen** war die FDOPA-Aufnahme vermindert. Dieses Ergebnis kann im Sinne einer Beeinträchtigung der Basalganglien und somit auch der Schleife zwischen Basalganglien und Kortex aufgefasst werden (Bartels and Leenders, 2008).

In der Arbeit von Shine et al. wurden zerebrale Aktivitätsmuster mit Hilfe des fMRI unmittelbar zum Zeitpunkt von Freezingepisoden erfasst. Ein Patient durchlief einen virtuellen Gangparcours im Medikamenten-Off und -On. Die durch den virtuellen Gangparcours provozierten FOG-Episoden gingen mit einer erhöhten Aktivierung in dem supplementär motorischen Kortex, in den dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Kortices und posterior parietalen Regionen und mit einer Deaktivierung in den frontopolen Kortices und des Praecuneus einher. Die erhöhte Aktivität könnte somit darauf hinweisen, dass es bei der Verarbeitung von Information zu einer Rekrutierung von externen Netzwerken kommt, die nicht zur Basalganglienschleife gehören. Dies wäre ein weiterer Anhalt dafür, dass nicht nur die Basalganglien, sondern auch andere Gehirnareale im Sinne der Netzwerkhypothese zur Entstehung von FOG beitragen. Das gleichzeitige Bestehen von Aktivierung und Hemmung wurde im Sinne einer Fehlverarbeitung von sensorischen Informationen interpretiert (James M Shine et al., 2011).

Snijders et al. verglichen mittels fMRI die zerebralen Aktivitätsmuster bei virtuellem Gehen zwischen 24 Parkinsonpatienten, 12 mit FOG und 12 ohne FOG, und 21 gesunden Kontrollen. Es stellte sich heraus, dass die Parkinsonpatienten mit FOG im Gegensatz zu denen ohne FOG eine vermehrte Aktivität in der **Lokomotorregion im Mittelhirn (MLR)** und eine verminderte Aktivität in **frontalen und parietalen Kortexarealen** aufzeigten (Snijders et al., 2011).

1.1.8 Therapie

Therapeutisch stehen für Patienten mit FOG Pharmakotherapie, funktionelle Neurochirurgie mit Elektrostimulation, sowie Physiotherapie und externe Schrittmacher zur Verfügung.

Medikamentöse Therapie

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Optimierung der **Levodopa**-Therapie, da die meisten Freezingepisoden im Bezug zu den Medikamenten-Off-Phasen stehen und die Levodopa-Medikation eine Senkung der Dauer und der Häufigkeit von FOG-Episoden bewirkt (Schaafsma et al., 2003a). In der ELLDOPA-Studie wurden drei Levodopa-Gruppen (150/300/600 mg Levodopa pro Tag) prospektiv über 42 Wochen mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Die Studie zeigte eine Reduktion des Auftretens von FOG, gemessen mittels UPDRS, in der 150 mg Levodopa-Gruppe (10%), nicht aber in der Placebo-Gruppe (14%) (Fahn, 1999). Aus der eigenen Arbeitsgruppe kommen ebenfalls Ergebnisse, die zeigen, dass Levodopa die Schwere des FOG reduziert, gemessen mittels FOG-Score, dessen Summenwert sich von im Mittel 15 auf 3,5 Punkte nach Levodopaeinnahme reduzierte ($p < 0.001$) (Fietzek et al., 2013).

Auch andere Medikamente, die über einen dopaminergen Mechanismus Off-Phasen reduzieren, wurden auf ihre Wirksamkeit auf FOG überprüft:

Theoretisch sollten auch **Dopaminagonisten** einen positiven Effekt auf FOG haben, da sie die Off-Phasen vermindern. Zwei Phase-III-Studien (prospektiv, doppelt verblindet und Placebo kontrolliert) zeigten jedoch, dass mit Dopaminagonisten behandelte Patienten im Follow-up häufiger FOG entwickelten als Patienten des Levodopaarms (Noyes et al., 2004; Rascol et al., 2005). Levodopa kann also die Entwicklung von FOG-Episoden eher aufschieben als Dopaminagonisten.

Patienten, die mit **MAO-B-Inhibitoren** wie Selegiline behandelt wurden, zeigten in der DATATOP-Studie ein vermindertes Auftreten von FOG unter Medikation (N. Giladi et al., 2001a). Bei der LARGO-Studie wurde der Effekt von Rasagiline (ein MAO-B-Inhibitor), Entacapon und Placebo auf die FOG-Schwere nach zehn Wochen Behandlung getestet. Die Studie konnte keinen positiven Effekt auf die FOG-Schwere von Rasagilin und Entacapon gegenüber Placebo nachweisen (Rascol et al., 2005).

Auch **Methylphenidat** (MPH), einem Katecholamin-Wiederaufnahmehemmer, wird eine Wirkung auf FOG zugeschrieben. Es steigert die Dopamin- und die Noradrenalin Spiegel im Gehirn und wirkt amphetaminartig. Devos et al. konnte eine Verminderung der Schrittzahl, der benötigten Zeit für den Stand-Walk-Sit-Test und der FOG-Episoden unter drei Monate langer MPH-Therapie bei Patienten mit Tiefenhirnstimulation zeigen (Devos et al., 2007). In einer doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie an 65 Parkinsonpatienten mit STN-Stimulation, die 90 Tage lang MPH verabreicht bekamen, konnte eine Verbesserung des FOG nachgewiesen werden. Die Patienten, die MPH einnahmen, machten am Ende der Studie weniger, also größere, Schritte im Stand-Walk-Sit-Test als zu Beginn (Moreau et al., 2012). In einer Studie von Espay et al. konnte eine Wirksamkeit von MPH auf FOG jedoch nicht gezeigt werden. Hier wurde der FOG-Q zur subjektiven Einschätzung verwendet und die Anzahl der FOG-Episoden in einem Gangparcours mit FOG-provozierenden Situationen gezählt (Espay et al., 2011).

Zur Behandlung von FOG wurde auch schon **Botulinumtoxin** in die Wadenmuskulatur gespritzt. Von den zehn Patienten, die in die Pilotstudie eingeschlossen wurden, berichteten vier sogar von einer eindeutigen Verbesserung des FOG (N Giladi et al., 2001). In der doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten Studie an elf Patienten, von denen sechs Botulinum Toxin A erhielten, konnte jedoch keine Verbesserung des FOG beobachtet werden. Die Studie musste abgebrochen werden, da sich die Sturzgefahr erhöhte (Gurevich et al., 2007).

Tiefe Hirnstimulation

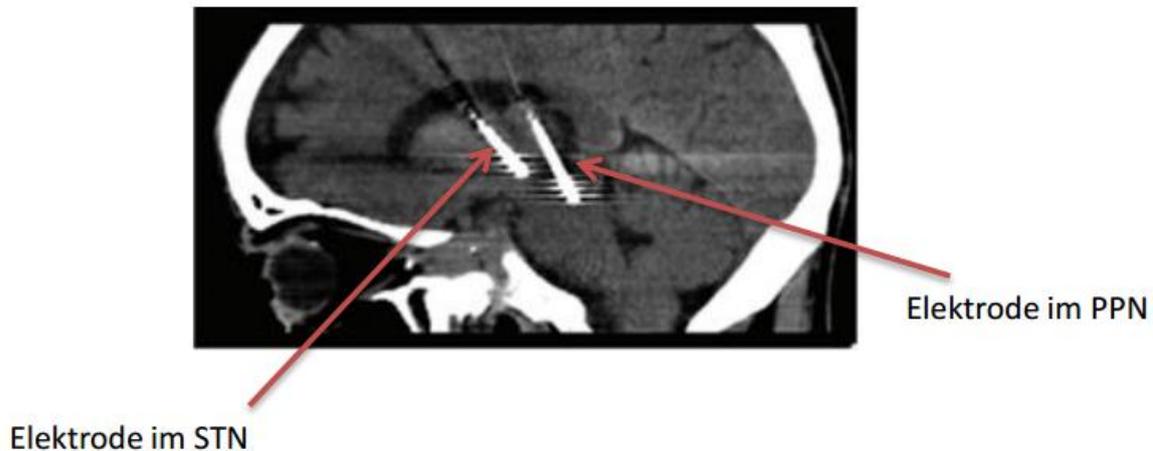


Abbildung 3: cCT eines Patienten mit Stimulationselektroden im PPN und STN nach (Stefani et al., 2007)

Ein weiterer therapeutischer Ansatz bei fortgeschrittenem IPS ist die Tiefe Hirnstimulation (DBS) des PPN und des STN. Es existieren eine Reihe von positiven Fallberichten zur DBS des PPN (Plaha and Gill, 2005; Stefani et al., 2007). Aktuelle Arbeiten stellen allerdings die publizierten Erfolge der Methode in Frage. Thevathasan et al. zeigten, dass Schrittlänge und erhöhte Varianz der Schrittlänge durch die DBS des PPN nicht beeinflusst werden. Lediglich ein Einfluss auf den FOG-Q wurde beobachtet, wobei allerdings eine Verbesserung in der gewohnten Umgebung des Patienten vermutet wird. Das durch Drehungen in einem engen Quadrat provozierte FOG sprach nicht auf die PPN-DBS an (Thevathasan et al., 2012). Ebenfalls kritisch bewerteten Ferraye und Kollegen den Nutzen der PPN-Stimulation. Als primäre Zielvariable untersuchten sie einen aus vier Unterpunkten des MDS-UPDRS zu Freezing, Gang und posturaler Stabilität zusammengesetzten Score, der keine Verbesserung nach Stimulation zeigte. (Ferraye et al., 2010).

Die DBS des PPN muss aktuell daher als äußerst komplexes Verfahren kritisch beobachtet werden. Ein Beweis für ihre Wirksamkeit für FOG steht aus.

Physiotherapie- Cueing

Als Cueing definiert man den Einsatz von zeitlichen oder räumlichen Hinweisreizen, um die Bewegungsinitiierung und das stetige Beibehalten von Bewegung zu unterstützen. Die Cues können rhythmisch, zur Durchführung repetitiver Bewegungen oder intermittierend zur Initiierung der Bewegung und in Form akustischer, visueller, taktiler und mentaler Reize dargeboten werden (Schroeteler et al., 2009). Die Wirksamkeit von Cueing wurde in der

RESCUE-Trial untersucht, die als primären Zielparameter einen Haltungs- und Gang-Score, zusammengesetzt aus fünf Items des UPDRS, prüfte. Zusätzlich wurde der FOG-Q als sekundärer Parameter zur Erfassung der FOG-Schwere verwendet. Die Studie konnte nach einer drei Wochen langen Intervention eine Reduktion der FOG-Schwere um 5,5% zeigen (Nieuwboer et al., 2007). Der FOG-Q ging auch in die Untersuchung von Training mit visuellen und akustischen Cues auf einem Laufband ein. Durch das Training wurde eine Verbesserung des FOG-Q um 18,3% erreicht (Frazzitta et al., 2009).

Es wurden aber auch negative Ergebnisse hinsichtlich des Effekts von Cueing auf FOG veröffentlicht. Bei einer Untersuchung an 12 Patienten, die während des Gehens akustische Cues hörten, zeigten sich nach einer Woche keine signifikanten Veränderungen bezüglich Häufigkeit und Dauer der FOG-Episoden, die von Ratern erfasst wurden (Cubo et al., 2004).

1.2 Erfassung von FOG

Die Erfassung von FOG ist komplex und ein Goldstandard für das klinische Assessment ist nicht überregional akzeptiert (Snijders et al., 2012). Für die klinische Diagnose wird empfohlen, die Patientenanamnese, am besten zusammen mit betreuenden Angehörigen, sowie eine klinische und bildgebende Untersuchung durch den Arzt zu erheben (Snijders et al., 2008). Wenn vorhanden, können apparative Verfahren eingesetzt werden. Im Folgenden werden verschiedene Erfassungsmöglichkeiten näher erläutert.

1.2.1 Patientenbefragung

Anamnese

Die Problematik bei der Anamnese ist, dass der Patient oft nicht versteht, was der Neurologe meint, wenn er von Freezing spricht, sei es auf Grund von kognitiven Defiziten oder einer Verwechslung mit der allgemeinen Bewegungsarmut im Medikamenten-Off (Snijders et al., 2012). Die Frage „Haben Sie Freezing?“ wird vom Parkinsonpatienten z.B. oft schon deshalb bejaht, da er im langjährigen Krankheitsverlauf durchaus „irgendwelche“ Gangblockaden erlebt hat. Zusätzlich wird die Anamnese durch die Uneinigkeit der Ärzte über die Definition des FOG-Ereignisses erschwert.

Hilfreich für die anamnestische Befragung des Patienten sind sowohl bildhafte Fragen, nach dem 'Festkleben der Füße am Boden', als auch das Nachahmen charakteristischer Fußbewegungen. Es sollten nicht nur die Patienten befragt werden, sondern auch die Angehörigen, da auch sie FOG in häuslicher Atmosphäre beobachten. Der relevante Zeitrahmen sollte eingegrenzt werden, z.B. indem nach FOG-Episoden in der letzten Woche gefragt wird.

Wichtig ist außerdem die Frage nach Stürzen. Bei durch FOG verursachten Stürzen fallen die Patienten meist nach vorne oder bei einer Drehung auf die Seite und beschreiben diese oft als unvorhergesehen und ungeklärt (Snijders et al., 2008).

Auch die Fragen nach dem Zeitpunkt des Auftretens und den auslösenden Faktoren sind sehr wichtig. Außerdem sollte der Einfluss der Medikamente auf das FOG erfragt werden. Die Unterscheidung zwischen Off- und On-Freezing hat 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).

Sinnvoll für die Patientenbefragung sind standardisierte Fragebögen. Unsere Arbeitsgruppe hat den FOG-Inventar, einen neuen Fragebogen zu FOG entwickelt (siehe Poster DGN: „Entwicklung eines Fragebogens für die Eigenwahrnehmung von Freezing.“ von Fietzek et al.).

MDS-UPDRS

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 (Goetz et al., 2007). Die MDS-UPDRS unterteilt sich in 5 Sektionen:

- I. Nicht- motorische Beeinträchtigungen des täglichen Lebens
- II. Motorische Beeinträchtigungen des täglichen Lebens
- III. Motorische Untersuchung durch geschulten Beurteiler
- IV. Komplikationen der Therapie
- V. Hoehn und Yahr Stadium zur Einteilung der Schwere der Parkinsonerkrankung

Die insgesamt 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. Die MDS-UPDRS ist eine Verbindung von Patientenfragebogen und Rater-evaluierem Score. 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.

Die MDS-UPDRS ist ein allgemeiner Fragebogen zur Erfassung der Parkinsonerkrankung, das heißt er befasst sich nicht nur mit dem Thema Freezing, sondern auch mit Bradykinesie, Tremor, Rigidität und anderen Parkinsonsymptomen. Es werden zwei Fragen zu FOG gestellt. Eine wird vom Patienten in Teil 2 beantwortet (Giladi et al., 2000).

Frage II.13: Blockaden beim Gehen

- 0 Normal: keine Probleme
- 1 angedeutet vorhanden: Es treten Bewegungs-Blockaden beim Gehen auf, aber ich kann direkt weitergehen. Ich benötige wegen der Bewegungs-Blockaden weder fremde Hilfe noch eine Gehhilfe (Stock, Gehwagen).
- 2 leicht ausgeprägt: Es treten Bewegungs-Blockaden beim Gehen auf, danach habe ich Schwierigkeiten, wieder weiterzugehen. Ich benötige aber wegen der Bewegungs-Blockaden weder fremde Hilfe noch eine Gehhilfe.
- 3 mäßig ausgeprägt: Wenn eine Bewegungs-Blockade des Gehens auftritt, habe ich große Schwierigkeiten, wieder weiterzugehen. Ich benötige wegen der Bewegungs-Blockaden manchmal eine Gehhilfe oder fremde Hilfe.

- 4 schwer ausgeprägt: Wegen einer Bewegungs-Blockade des Gehens benötige ich meist oder immer eine Gehhilfe oder fremde Hilfe.

Die zweite Frage zu FOG wird im motorischen Teil (siehe Anhang 5) durch den Untersucher evaluiert. Diese Frage bewertet neben der Häufigkeit von FOG auch die Auslösesituation und das Beinbewegungsverhalten (Goetz et al., 2007).

Frage III.11 Blockaden beim Gehen

- 0 Normal: keine Blockade beim Gehen
- 1 angedeutet vorhanden: Eine Blockade beim Gehen tritt entweder beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf und zeigt sich als nur eine Bewegungsunterbrechung bei einer dieser Bewegungsabläufe; danach werden fortlaufende, fließende Bewegungen ohne Blockade beim Geradeausgehen ausgeführt.
- 2 leicht ausgeprägt: Eine Blockade beim Gehen tritt beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf, hierbei kommt es zu mehr als einer Bewegungsunterbrechung bei diesen Bewegungsabläufen, danach werden fortlaufende, fließende Bewegungen ohne Blockaden beim Geradeausgehen ausgeführt.
- 3 mäßig ausgeprägt: Eine Blockade tritt einmal beim Geradeausgehen auf.
- 4 schwer ausgeprägt: Eine Blockade tritt mehrfach beim Geradeausgehen auf.

FOG-Q und NFOG-Q

Der FOG-Questionnaire (FOG-Q) ist ein spezifischer Fragebogen, der Freezing-Episoden im Alltag erfassen soll. Er wurde 2000 von Giladi et al. entwickelt und beinhaltet sechs Fragen mit einem erreichbaren Maximum von 24 Punkten. Die ersten zwei Fragen beziehen sich allgemein auf den Gang und dessen Einfluss auf das tägliche Leben des Patienten. Frage 3 erfragt spezifisch das Auftreten von FOG-Episoden: „Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Füße am Boden kleben bleiben, während Sie gehen, eine Drehung durchführen oder das Gehen beginnen wollen?“. Die letzten drei Fragen sollen die Häufigkeit der typischen FOG-Episode und die Dauer der längsten FOG-Episode, sowie die Dauer der typischen FOG-Episoden beim Drehen und beim Starten erfassen. Die Fragen werden auf einer fünfstufigen Skala beantwortet (Giladi et al., 2000).

Validität und Reliabilität wurden 2009 von Giladi et al. im Rahmen der LARGO-Studie mit 454 Patienten gezeigt (Giladi et al., 2009). Die Patienten wurden zufällig in drei Gruppen eingeteilt, bekamen entweder Rasagiline, Entacapon oder Placebo verabreicht und wurden anfangs und nach zehn Wochen mittels FOG-Q und UPDRS untersucht.

Die Studie konnte zeigen, dass die Test-Retest-Reliabilität des FOG-Q zu Beginn und nach zehn Wochen in der Placebogruppe 0,83 ($p < 0,001$, $N=141$) und in den anderen beiden Gruppen zusammen 0,84 ($p < 0,001$, $N=271$) betrug. Auch die interne Konsistenz des FOG-Q mit einem Cronbach alpha von 0,89 zu Beginn und 0,90 nach 10 Wochen war hoch. Der

FOG-Q korrelierte vor allem mit den Gang- und Mobilität-Items des UPDRS (motorische Symptome: $R^2=0,46$, $p<0,001$). Die Frage drei des FOG-Q konnte 85,9% der Patienten als Freezer identifizieren, während die Frage 14 des UPDRS, die bislang als die bewährteste Frage zur Identifikation von FOG angesehen wurde, nur 44,1% ausmachen konnte. Der FOG-Q stellte sich nach Meinung der Autoren als reliables Screeninginstrument zur Identifikation von Freezern heraus (Giladi et al., 2009). Jedoch räumten sie ein, dass der FOG-Q eher Gangstörungen allgemein als spezifisch FOG erfragt.

Deswegen wurde 2009 ein „New Freezing of gait Questionnaire“ (NFOG-Q) vorgestellt. Der neue Fragebogen besteht aus drei Teilen. Der erste Teil ist neu und dient dem Ausschluss von Nicht-Freezern, wobei diese Beurteilung vom Patienten selbst vorgenommen wird. Der zweite Teil fragt nach der Schwere des FOG und der dritte Teil nach dem Einfluss von FOG auf das Alltagsleben. Dem Patienten werden außerdem kurze Videosequenzen gezeigt, in denen er verschiedene FOG-Beispiele sieht. 102 Parkinsonpatienten wurden mit Angehörigen in die Studie zur Überprüfung der Reliabilität des NFOG-Q eingeschlossen. Den Patienten und den Angehörigen wurden unabhängig voneinander zwischen der ersten und zweiten Befragung mittels NFOG-Q Videosequenzen mit typischen FOG-Episoden gezeigt. Patienten und auch die Angehörigen hatten hohe Übereinstimmungen im Teil I vor und nach den Videos ($Kappa=0,91$ und $0,79$). Das Video beeinflusste aber die Beurteilung der Schwere von FOG im Teil II und III des NFOG-Q ($p=0,01$) signifikant. Die Studie konnte somit zeigen, dass Videos die Bewertung der Schwere von FOG beeinflussen, bei der Identifizierung von Freezern jedoch nicht von Nutzen sind (Nieuwboer et al., 2009).

FOG-Inventory

Der FOG-Inventory (siehe Anhang 6) ist ein in der Schön Klinik München Schwabing entwickelter Fragebogen und soll die klinisch nicht durch Beobachtung erfassbaren Dimensionen des FOG, wie Häufigkeit, Alltagsbeeinträchtigung oder Angst abbilden. Der Fragebogen bezieht sich mit insgesamt 20 Fragen auf folgende räumliche Situationen: offene Strecke, Start, Engstelle, Drehung, Stresssituation und fragt alltägliche Situationen ab wie das Betreten enger Räume, das Passieren automatischer Türen oder das Verlassen des Hauses. Die Auswahl der Items erfolgte anhand der ICF-Ebene „activities and participation“, sowie einem Abgleich der Fragebögen PDQ-39, FOG-Q und NFOG-Q. Der FOG-Inventory wurde bereits an 150 Patienten mit IPS angewendet. Es zeigte sich eine hohe Kohärenz, die als Voraussetzung gilt, die Einzelfragen zu einem Summenscore zu addieren. Mit einem cut-off Wert von 1 hat der Summenscore eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 93%.

(siehe Poster DGN: „Entwicklung eines Fragebogens für die Eigenwahrnehmung von Freezing“ von Fietzek et al.).

1.2.2 Experteneinschätzung

Neben der Patientenbefragung ist die ärztliche Untersuchung für Diagnose und Schweregradbestimmung von FOG entscheidend.

Patienten sollten möglichst sowohl im Medikamenten-Off als auch im On untersucht werden (Snijders et al., 2008). Einige Patienten verneinen Freezing zwar subjektiv, trotzdem können bei einer ärztlichen Untersuchung im Medikamenten-Off Freezingepisoden auftreten. Hier ist die Definition von Medikamenten-Off sehr wichtig. In der Studie von Schaafsma et al. wurde dieser Zeitpunkt mind. zwölf Stunden nach der letzten Medikamentengabe erachtet. Es kann also sein, dass FOG im alltäglichen Leben nicht beobachtet wird, da es durch die kontinuierliche Levodopa-Medikation bis zur Symptombfreiheit behandelt wird (Snijders et al., 2012).

Es gilt die Annahme, dass die klinische Erfassung von FOG durch die Unvorhersehbarkeit stark begrenzt ist. So kann es vorkommen, dass die Patienten, auch wenn sie im Medikamenten-Off untersucht werden, trotzdem FOG-frei im klinischen Alltag erscheinen (Morris et al., 2012).

Für die Einschätzung, ob FOG vorliegt, besteht der Konsens, dass ein standardisierter Gangparcours, der die Situationen Starten, Engstellen, Drehungen und Dual-tasking enthält, verwendet werden sollte (Snijders et al., 2008). FOG tritt vor allem bei 360°- bis 540°-Drehungen auf (Schaafsma et al., 2003a), die in beiden Richtungen evaluiert werden sollten, da FOG oftmals in einer Richtung vermehrt auftritt (Snijders et al., 2008). Laut Snijders et al. sollten mindestens acht komplette, schnelle Drehungen in beide Richtungen erfolgen, um FOG mit einer Sensitivität von 0,63 (KI 0,45-0,81) auszulösen (Snijders et al., 2012).

Zusätzlich zum Arzt sollte ein im Umgang mit Parkinsonpatienten erfahrener Physiotherapeut FOG einschätzen, auch um den Effekt von externen oder mentalen Schrittmachern zu überprüfen (Keus et al., 2007).

Eine besondere Schwierigkeit liegt in der Unterscheidung zwischen FOG und einem gewünschten Bewegungsstopp der Patienten, insbesondere bei der parallelen Bewältigung eines Dual-Task oder anderen komplexen Situationen. Diese Bewegungsstops sind auch bei

nicht durch Bewegungsstörung beeinträchtigten Menschen zu beobachten, sind also eine ganz normale Reaktion des Gehirns auf komplexe Situationen (Snijders et al., 2008).

Der folgende Abschnitt stellt den FOG-Score und einen weiteren Gangparcours vor, der häufig zur objektiven Messung von FOG im klinischen Alltag verwendet wird. Zusätzlich werden neuere, in vereinzelt Studien verwendete Erfassungsmethoden erwähnt.

FOG-Score

Der FOG-Score ist ein klinisches Instrument zur Erfassung motorischer Blockaden. Hierbei wird ein Patient mit FOG beim Durchlaufen des Gangparcours von einem erfahrenen Rater beurteilt. Die Patienten erheben sich nach ca. 30s von einem Stuhl, gehen einen Meter zu einem 40×40cm² Quadrat, in dem sie eine 360°-Drehung einmal im Uhrzeigersinn und einmal gegen den Uhrzeigersinn ausführen, dann gehen sie weiter durch eine Tür und wieder zurück zum Stuhl. Das Starten, die beiden Drehungen und der Durchgang durch die Tür werden beurteilt. Dieser Parcours wird insgesamt dreimal mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden durchgeführt: einmal ohne zusätzliche Aufgabe, einmal mit zusätzlichen motorischen Aufgaben wie dem Tragen eines Glases auf einem Tablett und einmal mit zusätzlichen motorischen und kognitiven Aufgaben wie Kopfrechnen.

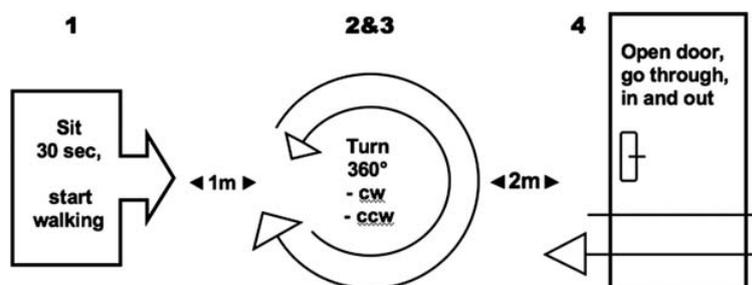


Abbildung 4: von (Ziegler et al., 2010) zeigt den Parcours mit den vier Situationen, die dreimal mit unterschiedlichen Zusatzaufgaben durchlaufen werden.

Die Patienten werden dann anhand einer vier-stufigen Intervallskala bewertet: 0 entspricht weder Festination noch FOG, 1 entspricht Festination, 2 entspricht FOG und 3 entspricht FOG, bei dem 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 à drei Aufgaben) und kann 0 bis 36 Punkte erreichen.

Die Reliabilität wurde durch Interrater-Vergleich und Retest-Vergleich gezeigt (Kendall-Koeffizienten = 0,85-0,92; $p < 0,0001$). Der FOG-Score korrelierte in einer Untersuchung an 33 Patienten mit der Selbsteinschätzung der Patienten mittels FOG-Q ($r = 0,51$; $p < 0,01$) und

der Anzahl der Schritte, die für zehn Meter benötigt wurden ($r= 0,58$; $p< 0,001$), was auf eine hohe Validität des Scores hindeutet (Ziegler et al., 2010).

Timed Up and Go und neuere Erfassungsmethoden

Beim Timed Up and Go-Test (TUG) werden die Patienten unter Zeitkontrolle gebeten von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, sich um 180° zu drehen, wieder zum Stuhl zurückzukehren und sich hinzusetzen. Da FOG die benötigte Zeit zur Ausführung der Aufgaben erhöht, kann die Zeitverlängerung in Korrelation zur Schwere des FOG gestellt werden. Der TUG ist jedoch nicht spezifisch für FOG, da alle anderen Gangstörungen auch die benötigte Zeit verlängern (Podsiadlo and Richardson, 1991). Die Arbeitsgruppe um Tiffany Morris benützt den TUG, um damit einen Parcours vorzugeben, in dem FOG standardisiert mit apparativen Methoden untersucht werden kann. In ihrer Untersuchung zeigte sich, dass neun Rater nicht zu einheitlichen Bewertungen der Episodenzahl sowie der Freezing-Zeit kommen (Morris et al., 2012).

Ferraye et al. haben 2010 in ihrer Studie zur Wirksamkeit der PPN-DBS auf Gangstörungen bei Parkinsonpatienten die Schwere von FOG anhand der aufsummierten Dauer der FOG-Episoden, die während eines Gangparcours auftraten gemessen. Der Gangparcours enthielt FOG-provozierende Aufgaben, wie beispielweise 180° - und 360° - Drehungen, Hindernisse und Ablenkungen wie das Tragen eines Tablett oder Denkaufgaben (Ferraye et al., 2010). Die Summe der Dauer der einzelnen FOG-Episoden wurde auch von Fasano et al. in ihrer Studie zur Wirksamkeit von STN-Stimulation auf FOG verwendet (Fasano et al., 2011).

Moreau et al. zählten die Anzahl der FOG-Episoden, die beim Durchlaufen eines FOG provozierenden Parcours auftraten (Moreau et al., 2012).

Thevathasan et al. erfassten die Schwere von FOG anhand der Dauer für das Durchlaufen des Parcours in Sekunden. Die Patienten mussten zu einem Markierungspunkt laufen, sich um 180° drehen und wieder zurücklaufen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Schritte pro Sekunde (Kadenz) während der Drehungen gemessen (Thevathasan et al., 2012).

1.2.3 Apparative Messung

Bisher genannte Möglichkeiten zur Erfassung von FOG sind allesamt abhängig von der Aussage der betroffenen Patienten oder deren Betreuer sowie von der Einschätzung des Arztes. Neuerdings dienen apparative Verfahren als objektive Messinstrumente.

Als Beispiel ist die Verwendung von drucksensitiven Einlegesohlen zu nennen. Diese Sensoren können nicht nur das Bewegungsverhalten des Patienten kontinuierlich messen, sondern auch die exakte Dauer von FOG-Episoden bestimmen (J. M. Hausdorff et al., 2003a). Auch mit an den Beinen befestigten Beschleunigungssensoren können FOG-Episoden erfolgreich detektiert werden (Bächlin et al., 2010; Patel et al., 2009). Diese Sensoren können den Gang und die generelle Mobilität des Patienten auch zu Hause und den ganzen Tag über registrieren und so die Unvorhersehbarkeit des FOG-Phänomens eingrenzen (White et al., 2007). In unserer Arbeitsgruppe wurde gemeinsam mit der Technischen Universität München eine Sensor bestückte Hose entwickelt, die FOG-Episoden erkennt (Niazmand et al., 2011; Zhao et al., 2012). Eine Validierungsstudie des FOG-Scores ist in Vorbereitung.

Morris et al. schlagen vor, zur objektiven Detektion von FOG die Hilfe von Beschleunigungssensoren zum klinischen FOG-Erfassungsalgorithmus hinzuzufügen (Morris et al., 2012).

1.3 Konkrete Ziele der vorliegenden Arbeit

1.3.1 Prüfung des Einflusses klinischer Parameter auf FOG

Bereits 1992 haben Giladi und Fahn an der Columbia University in New York eine der ersten großen Studien zur Epidemiologie von FOG veröffentlicht. Die Studie an 990 Parkinsonpatienten konnte eine längere Erkrankungsdauer, eine längere Levodopa-Behandlung und ein fortgeschrittenes H&Y-Stadium als Einflussfaktoren für FOG ausmachen (Giladi et al., 1992). Wie oben dargelegt, untersuchten weitere Studien die Epidemiologie von FOG und präsentierten ähnliche Ergebnisse (Lamberti et al., 1997; Macht et al., 2007).

Im ersten Teil dieser Arbeit sollen die seit 2010 an der Schön Klinik gesammelten 100 Patientendaten hinsichtlich klinischer Parameter auf eine Übereinstimmung mit den bereits vorbeschriebenen und oben benannten Aspekten von FOG unter Verwendung von Mittelwertsvergleichen geprüft werden. Hierbei wird auf den Einfluss von Erkrankungsdauer, Alter, Alter bei Beginn der Parkinsonerkrankung, Levodopa-Tagesdosis, Geschlecht und H&Y-Stadium auf FOG eingegangen. Neben Mittelwertsvergleichen werden logistische Regressionsanalysen gerechnet, um die Stärke der einflussnehmenden klinischen Parameter auf FOG zu untersuchen.

1.3.2 Prüfung der Übereinstimmung zwischen klassischen Parkinsonsymptomen und FOG

In Anlehnung an die 2003 veröffentlichte Studie von Bartels et al., in der 19 Patienten mit IPS und FOG im Medikamenten-Off mittels UPDRS untersucht wurden, wird diese Arbeit auf die Frage nach der Übereinstimmung der mittels MDS-UPDRS-Teil-III untersuchten Parkinsonsymptome (Bradykinesie, Rigidity, Tremor, Gangstörung, FOG, axiale Symptome) mit FOG eingehen.

Die Forschungsgruppe aus Tel-Aviv hat folgende Parkinsonsymptome: Tremor, Rigidity, Bradykinesie, Gang, Gleichgewicht, Sprache, Schriftbild und FOG als Untergruppen des gesamten UPDRS definiert. Die Häufigkeit von FOG wurde zusätzlich mit Hilfe eines Gangparcours erfasst. Die Auswertung erfolgte durch Prüfung des Zusammenhangs zwischen der Häufigkeit der FOG-Episoden und den anderen Parkinsonsymptomen. Es zeigte sich, dass die Häufigkeit von FOG-Episoden nicht mit Bradykinesie und weiteren klassischen Parkinsonsymptomen korrelierte (Bartels et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit wird nun der Zusammenhang zwischen der Schwere von FOG, gemessen mit Hilfe des FOG-Scores, und der subjektiven Einschätzung von FOG, gemessen mittels FOG-Inventory, und dem MDS-UPDRS-Teil-III-Summenwert und folgenden Untergruppen unter Verwendung von Spearman-Rangkorrelationen geprüft:

Bradykinese (III. Fragen 4-8, III. Frage 14)

Tremor (III. Fragen 15-18)

Rigidität (III. Frage 3)

Gang (III. Frage 10)

Freezing (III. Frage 11)

axiale Symptome (III. Fragen 1-2, III. Frage 3 Nacken, III. Frage 10, III. Frage 12)

1.3.3 Prüfung der Beziehung zwischen Patienteneinschätzung und Arzterfassung

Die subjektive Patienteneinschätzung von FOG wurde bisher einmalig in der aktuellen Literatur mit der objektiven Expertenerfassung verglichen. In der 2011 veröffentlichten Studie von Shine et al. wurden FOG-Q und NFOG-Q an 24 Parkinsonpatienten mit FOG mit der beobachteten Häufigkeit oder der Dauer von FOG-Episoden in einem Gangparcours verglichen. Die Patienten durchliefen mehrere TUG-Tasks im Medikamenten-Off. Alle Durchläufe wurden per Video aufgezeichnet und von zwei Ratern unabhängig bewertet. Das Ende einer FOG-Episode wurde als die Fähigkeit des Patienten, einen effektiven Schritt zu machen, der sich ähnlich zu seinem normalen Schrittbild verhält, definiert. Die Studie zeigte, dass (1) die TUG-Tasks FOG provozieren, jedoch (2) die objektive Messung von FOG nicht mit der subjektiven Einschätzung der Patienten (FOG-Q: $R^2= 0,01$; $p= 0,61$ und NFOG-Q: $R^2= 0,1$; $p= 0,15$) korrelieren (J M Shine et al., 2011).

In Anbetracht dieser Ergebnisse wollen wir nun die Beziehung zwischen dem in der Schön-Klinik entwickelten FOG-Patientenfragebogen und der Arzteinschätzung mittels FOG-Score durch Spearman-Rangkorrelationen an einem Kollektiv von 20 Patienten überprüfen.

2. Methoden

2.1 Kollektivbeschreibung

Die vorliegende Arbeit führt die Daten der FOG-Projekte, die seit 2010 an der Schön Klinik München Schwabing gesammelt wurden, zusammen. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die drei Kollektive und die jeweils in den Kollektiven eingesetzten Tests. In Abbildung 5 wird die Anzahl der Personen, bei denen die Tests eingesetzt wurden, dargestellt.

	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Kollektiv 3
Titel	FOG-Levodopa-Challenge	FOG-Inventory	FOG-Clinical-Evaluation
Tests	FOG-Score MDS-UPDRS Teil III	FOG-Inventory MDS-UPDRS Teil III	FOG-Inventory FOG-Score MDS-UPDRS Teil III

Tabelle 2: Übersicht über die in den verschiedenen Kollektiven eingesetzten Tests

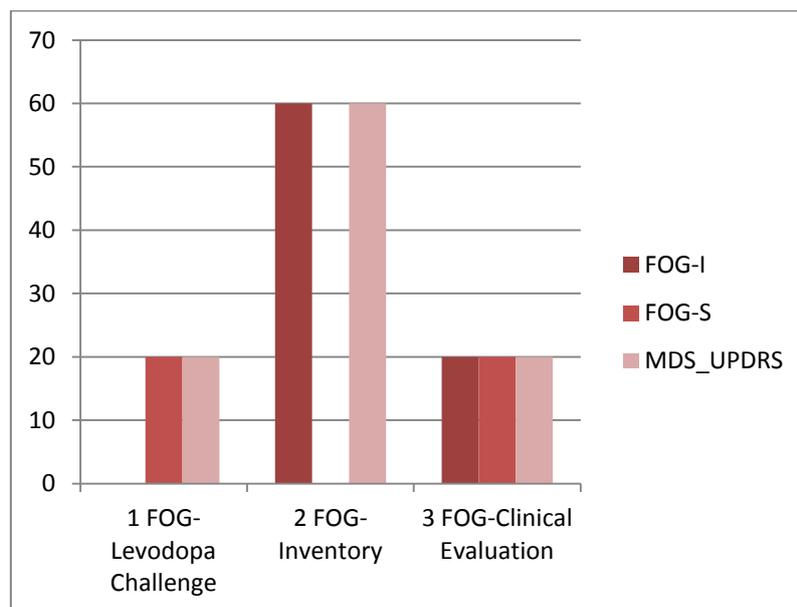


Abbildung 5: Übersicht über die Anzahl der Personen, bei denen oben genannte Tests erhoben wurden

2.1.1 Kollektiv 1-FOG-Levodopa Challenge

Im Zeitraum Mai 2010 bis November 2010 wurden 20 Patienten in die Studie zur Überprüfung der Levodopa-Wirkung auf FOG eingeschlossen. Einschlusskriterien waren neben anamnestischen Freezingepisoden und der Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms, ein H&Y-Stadium kleiner vier, selbstständiges Gehen ohne Hilfsmittel, Levodopa in der Tagesmedikation und eine unterschriebene Einverständniserklärung. Als

Ausschlusskriterien galten atypische Parkinsonsyndrome, dementielle Syndrome, schwere orthostatische Dysregulationen, schwere internistische Erkrankungen oder schmerzhafte Gelenkerkrankungen. Patienten mit DBS oder Apomorphinpumpen wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Um die Wirkung von Levodopa auf FOG zu beschreiben, wurden die Patienten im Medikamenten-Off getestet und eine Stunde nach Levodopa-Einnahme getestet.

Für die vorliegende Arbeit werden die klinischen Parameter Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome, Levodopa-Tagesdosis und H&Y-Stadium, der FOG-Score im Medikamenten-On, circa eine Stunde nach Levodopa-Einnahme und die MDS-UPDRS Teil III verwendet.

2.1.2 Kollektiv 2-FOG-Inventory

Im Zeitraum von August 2011 bis April 2012 wurden 60 Patienten mit IPS zur Validierung des in der Schön Klinik entwickelten Freezingfragebogen (FOG-Inventory) rekrutiert. 62% dieser Patienten sind FOG-Patienten. Einschlusskriterien waren neben der Diagnose eines IPS, die Einverständniserklärung. Als Ausschlusskriterien galten atypische Parkinsonsyndrome, schwere kognitive Einbußen und depressive Verstimmungen.

Für die vorliegende Arbeit werden die klinischen Parameter Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome, Levodopa-Tagesdosis und H&Y-Stadium, sowie FOG-Inventory und MDS-UPDRS Teil III verwendet.

2.1.3 Kollektiv 3-FOG-Clinical Evaluation

Das Patientenkollektiv des Projektes zur Beurteilung und gegenseitigen Abwägung der verschiedenen Messinstrumente für FOG wurde im Zeitraum März 2012 bis August 2012 mit stationären und ambulanten Patienten der Schön Klinik München Schwabing erhoben. 20 Patienten mit der Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms und Freezingepisoden in der Anamnese wurden in einer Voruntersuchung auf die Einschlusskriterien hin untersucht. Einschlusskriterien waren neben der unterschriebenen Einverständniserklärung, selbstständiges Gehen ohne Hilfsmittel, Levodopa in der Tagesmedikation und ein H&Y-Stadium von 2-3. Patienten mit schweren internistischen oder orthopädischen Erkrankungen, kognitiven Einbußen und Patienten mit Apomorphin- oder Duodopapumpen bzw. Tiefenhirnstimulation wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Weitere Inhalte der Voruntersuchung waren ein Aufklärungsgespräch über die Teilnahmebedingungen sowie die Aufnahme der Basisdaten. Auch die UK Brain Bank PD Criteria nach Hughes et Al. (1992) wurden kontrolliert und schriftlich fixiert. Freezinganamnese und FOG-Inventory wurden ebenfalls während der Voruntersuchung erhoben.

Die Hauptuntersuchung fand am nächsten Tag statt. Der FOG-Score wurde entweder im Wissenschaftsbüro Dr. med. Urban Fietzek oder im Patientenzimmer erhoben. Dabei ist auf eine ungestörte Umgebung geachtet worden, um den Patienten nicht zusätzlichen Reizen oder FOG-auslösenden Faktoren auszusetzen. Für die vorliegende Arbeit wurde der FOG-Score im Medikamenten-On ca. eine Stunde nach Levodopa-Einnahme erhoben. Wir haben uns für die Messung des FOG-Scores im Medikamenten-On entschieden, um die Sturzgefahr zu reduzieren. Zusätzlich erschien es uns unmöglich, ein komplettes Medikamenten-Off zu erzeugen, da die meisten Patienten langwirksame Dopaminagonisten erhielten.

Ferner wurde nach dem FOG-Score der MDS-UPDRS Teil III erhoben.

Die Datenerhebung erfolgte durch zwei Personen (Daniel Pfeufer und Katia Schwermann). Eine Person leitete den Patienten an und begleitete als Vorsichtsmaßnahme den Versuch. Die andere Person dokumentierte per Video das Geschehen.

2.1.4 Definition von FOG für die vorliegende Arbeit

Die Patienten wurden als Freezer identifiziert, wenn sie diese drei Kriterien erfüllten:

1. Beantwortung der Frage: „Kennen Sie Freezing oder das Gefühl, dass Ihre Beine/Füße am Boden kleben bleiben?“ mit Ja.
2. Wiedererkennung in einer der Formen von FOG (Festination, Trembling in place und Akinese).
3. Beobachtung von FOG durch einen Arzt oder Doktoranden.

2.1.5 Einschlusskriterien

Tabelle 3 stellt eine Zusammenfassung der Einschlusskriterien der drei Kollektive dar.

	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Kollektiv 3
IPS	✓	✓	✓
FOG	✓		✓
H&Y-Stadium	< 4		2-3
Levodopa in Tagesmedikation	✓		✓
Selbstständiges Gehen ohne Hilfe	✓		✓
Einverständniserklärung	✓	✓	✓

Tabelle 3: Einschlusskriterien

2.1.6 Ausschlusskriterien

Tabelle 4 stellt eine Zusammenfassung der Ausschlusskriterien der drei Kollektive dar.

	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Kollektiv 3
Atypischer Parkinson	X	X	X
Demenz	X	X	X
Depression	X	X	X
Orthostatische Dysregulation	X		X
Schwere internistische Erkrankungen	X		X
Gelenkerkrankungen	X		X
DBS; Apomorphinpumpen	X		X

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

2.2 Datenerhebung und –verarbeitung

2.2.1 Ort der Datenerhebung

Die Daten wurden zwischen Mai 2010 und August 2012 an der Schön Klinik München Schwabing, Zentrum für Parkinsonerkrankungen und Bewegungsstörungen, Ärztlicher Leiter Prof. Dr. A. Ceballos-Baumann, erhoben. Die Schön Klinik München Schwabing ist ein Fachkrankenhaus zur Akutbehandlung und Rehabilitation chronisch neurologisch erkrankter Patienten. Ein Schwerpunkt ist die Behandlung von Patienten mit Parkinsonsyndromen und anderen Arten von Bewegungsstörungen.

2.2.2 Ethikantrag

Das Projekt „Erfassung von motorischen Blockaden (*syn. Freezing of Gait, FOG*) bei Parkinson-Syndromen – Entwicklung eines globalen Erfassungsinstrumentes MSW-2011-02“

wurde der Ethikkommission der TU München vorgelegt und erhielt am 25. Oktober 2011 das uneingeschränkte Votum (Projekt-Nr. 5111/11).

Die Patientenaufklärung erfolgt mit Hilfe eines Informationsblattes, anhand dessen der Doktorand zusammen mit dem Patienten über die Zielsetzung und Art des Projektes, über die Freiwilligkeit der Teilnahme und das Recht zum Ausscheiden ohne Angabe von Gründen, über die Vertraulichkeit der Studiendaten und die Verpflichtung der Prüfer zur Verschwiegenheit spricht. Das Einverständnis wird auf einem gesonderten Blatt mit Datum und Unterschrift des Patienten und des Doktoranden dokumentiert. Dies erfolgt mindestens 24 Stunden vor der Datenerhebung.

2.2.3 Verwendete Messinstrumente

Erhoben wurden folgende Daten und Messinstrumente:

- Einverständniserklärung (siehe Anhang 1): Aufklärung über das Projekt, mit Datum und Unterschrift des Patienten und des Untersuchers.
- Basisdatenblatt (siehe Anhang 2): Alter und Geschlecht der Patienten, Zeit und Art der Erstsymptome, Zeit und Ort der Erstdiagnose, vorangegangene medikamentöse und chirurgische (Apomorphin/Duodopa-Pumpe, DBS) Therapie, vorangegangene Operationen und Begleiterkrankungen.
- Medikamentenplan: Dokumentation der aktuellen Parkinsonmedikation, inklusive Dosierung und Einnahmeplan.
- PD UK Brain Bank Criteria (siehe Anhang 3): zur Diagnosestellung des idiopathischen Parkinsonsyndroms
- Freezinganamnese (siehe Anhang 4): semiquantitatives Interview mit sechs Fragen zum Auftreten und zur Beeinträchtigung durch Freezing.
- MDS-UPDRS Teil III (siehe Anhang 5): Etablierte motorische Untersuchung zur Abschätzung der Schwere der Parkinson-Symptome. Der Teil III der MDS-UPDRS kann in verschiedene Untergruppen, die die wichtigsten Parkinsonsymptome einzeln darstellen, eingeteilt werden (Bartels et al., 2003; N. Giladi et al., 2001a):
 1. Bradykinese (III. Fragen 4-8, III. Frage 14)
 2. Tremor (III. Fragen 15-18)
 3. Rigidität (III. Frage 3)
 4. Gang (III. Frage 10)

5. Freezing (III. Frage 11)
 6. axiale Symptom, d.h. Sprache, Gesichtsausdruck, Nackensteifigkeit, Gang und posturale Stabilität (III. Fragen 1-2, III. Frage 3 neck, III. Frage 10, III. Frage 12) (Bloch et al., 2006)
- FOG-Inventory (siehe Anhang 6)
 - FOG-Score

Folgende Tabelle stellt die für die Berechnungen verwendeten Items zusammenfassend dar:

Item	Einheit	Datenart	Verteilung
FOG-Status	FOG=1; Kein FOG=0	Qualitativ	
Geschlecht	M=1;W=2	Qualitativ	
Alter*	Jahr	Quantitativ	Nicht normalverteilt
Alter bei Erkrankungsbeginn**	Jahr	Quantitativ	Nicht normalverteilt
Erkrankungsdauer***	Jahr	Quantitativ	Nicht normalverteilt
Levodopa-Tagesdosis	mg	Quantitativ	Normalverteilt
H&Y-Stadium	1,2,3,4,5	Qualitativ	
FOG-Score (ON)	0-36 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt
FOG-Inventory	0-42 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt
MDS-UPDRS III Summe	0-132 Punkte	Quantitativ	Normalverteilt
MDS-UPDRS III Bradykinesie	0-44 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt
MDS-UPDRS III Tremor	0-40 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt
MDS-UPDRS III Rigidity	0-20 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt
MDS-UPDRS III Gang	0-4 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt
MDS-UPDRS III FOG	0-4 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt
MDS-UPDRS III axiale Symptome	0-20 Punkte	Quantitativ	Nicht normalverteilt

Tabelle 5: Itemliste

$$* \text{ Alter} = \left(\frac{\text{Datum der Untersuchung} - \text{Geburtsdatum}}{365,25} \right)$$

$$** \text{ Alter bei Erkrankungsbeginn} = \left(\frac{\text{Datum der Diagnose von IPS} - \text{Geburtsdatum}}{365,25} \right)$$

$$*** \text{ Erkrankungsdauer} = \left(\frac{\text{Datum der Untersuchung} - \text{Datum der Diagnose von IPS}}{365,25} \right)$$

2.2.4 Dokumentation und Datenzusammenführung

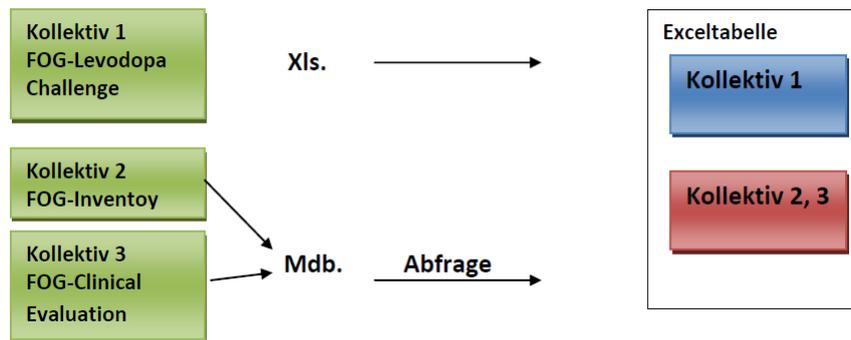


Abbildung 6: Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Kollektiven

Die Patientendaten wurden auf Datenblättern schriftlich fixiert, und in eine elektronische Datenbank (Microsoft Access) übertragen. Die Zusammenführung der auszuwertenden Daten erfolgte in Microsoft Excel. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Microsoft Excel mit Hilfe von XL-Stat.

Die für die Arbeit verwendeten Videos der FOG-Scores wurden mit einem dreistelligen Buchstabencode, generiert von random.org, chiffriert und von Dr. med. Urban Fietzek verblindet bewertet. Da lediglich die Füße der Patienten gefilmt wurden, ist ein Rückschluss auf Patient, Dualtask, Datum und Uhrzeit dem Rater nicht mehr möglich. Die Zuordnung erfolgte über die Access Datenbank.

2.3 Statistische Methoden

2.3.1 Deskriptive Analyse

Quantitative und qualitative Daten werden deskriptiv analysiert. Als Untergruppen werden das Kollektiv, das Geschlecht, das H&Y-Stadium und der FOG-Status definiert.

Quantitative Daten

Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer und Levodopa-Tagesdosis werden mit Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite, Median, Minimum und Maximum beschrieben. Als Test auf Normalverteilung wird der Shapiro-Wilk-Test gerechnet. Ein $p < 0,05$ verweist auf das Vorliegen eines nicht normal verteilten, quantitativen Datensatzes. Nicht normalverteilte Daten werden mit Median und Interquartilsrange (IQR) angegeben, normalverteilte Daten mit Mittelwert und Standardabweichung. Die Daten werden als Box-Whisker-Plots oder als Histogramme dargestellt.

Qualitative Daten

Geschlecht, H&Y-Stadium und FOG-Status werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben und in Kreis- und Säulendiagrammen dargestellt.

2.3.2 Vergleichende Analysen

Die Analyse der Gruppenunterschiede erfolgt per Mittelwertsvergleich. Für normalverteilte Daten wird ein parametrischer Test verwendet (t-Test, z-Test), für nicht normalverteilte Daten ein nichtparametrischer Test (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test).

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test werden Wahrscheinlichkeitsverteilungen (hier: Erkrankungsdauer der Patienten mit und ohne FOG) auf Übereinstimmung überprüft.

Der Vergleich von zwei Häufigkeitsverteilungen (hier Geschlecht und FOG-Status) erfolgt mit dem Chi²-Test.

2.3.3 Korrelierende Beschreibung mittels linearer Korrelationsmasse und linearer Regressionsanalyse

Quantitative Daten werden mittels linearer Korrelation auf Übereinstimmung untersucht. Die Graphiken zeigen die Regressionsanalyse und das 95%-Konfidenzintervall um den Mittelwert und um die Beobachtungen. Das Bestimmtheitsmaß R^2 kann als Maß interpretiert werden, wie gut die Regressionsgerade den Zusammenhang zwischen den Merkmalen wiedergibt.

Für parametrische Daten wird die lineare Regression nach Pearson, für nicht parametrische Daten, die Rangkorrelation nach Spearman verwendet.

2.3.4 Logistische Regressionsanalyse

Vier klinische Parameter (Alter, Erkrankungsdauer, Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome und Geschlecht) werden mit univariater logistischer Regressionsanalyse auf Unterschiede zwischen Freezern und Nicht-Freezern untersucht. Diejenigen Parameter, die mit einer hohen univariaten Vorhersagewahrscheinlichkeit (R^2) einhergehen, werden dann in ein multivariates logistisches Regressionsmodell eingegeben. Die Stärke der einflussnehmenden Faktoren wird mit Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervallen beschrieben.

2.3.5 Standardisierte Darstellung der Ergebnisse

Sämtliche Ergebnisse der statistischen Analysen werden in einer standardisierten Darstellung präsentiert. In Abbildung 7 ist die Logik dieser Darstellung exemplarisch gezeigt.

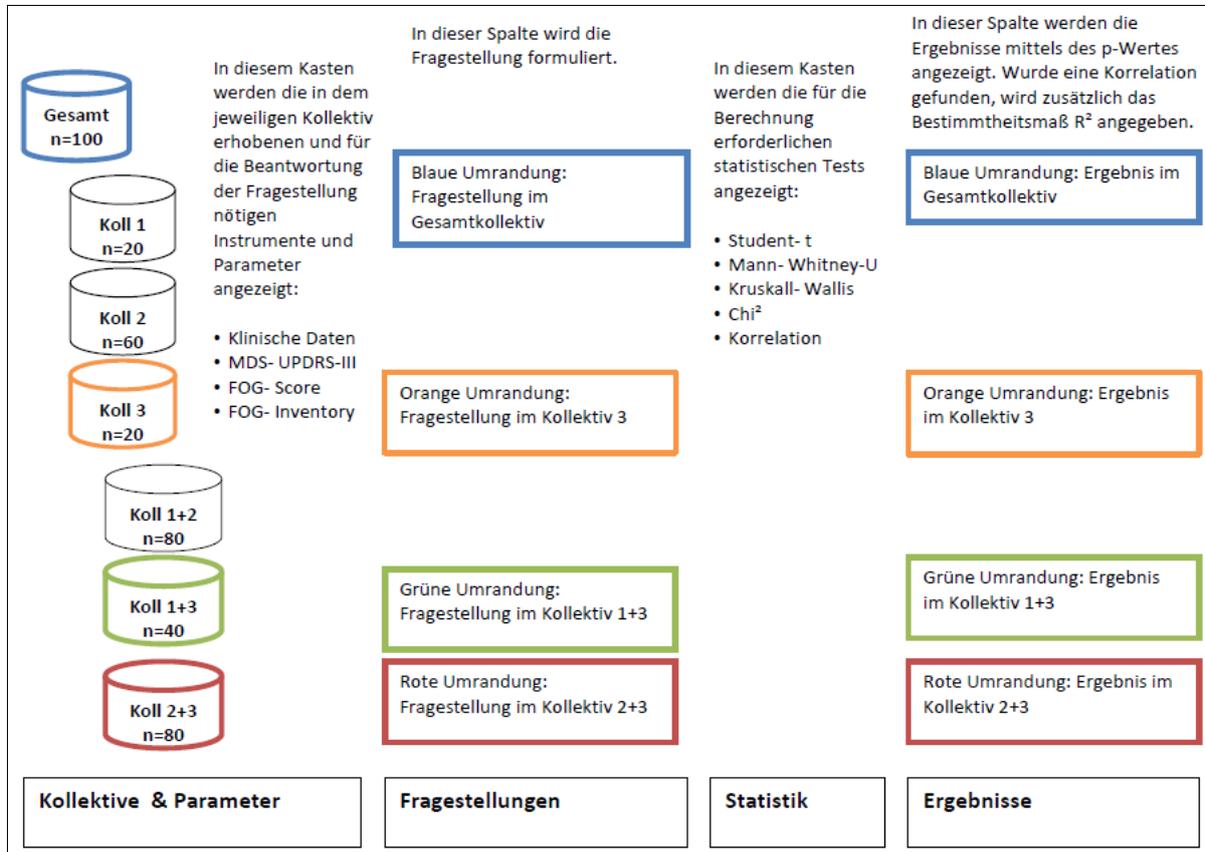


Abbildung 7: erklärt die im Ergebnisteil verwendeten Abbildungen

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Kollektive und der untersuchten klinischen Parameter

3.1.1 FOG-Status der untersuchten Patienten

Die vorliegende Arbeit untersucht FOG bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom. Insgesamt wurden 100 Patienten erfasst. 77 Patienten waren Freezer und 23 Nicht-Freezer. Die Daten der Patienten wurden aus drei Kollektiven zusammengeführt (siehe Tabelle 6).

Kollektive	FOG		Kein FOG	
	N	%	N	%
Kollektiv 1	20	100	0	0
Kollektiv 2	37	62	23	38
Kollektiv 3	20	100	0	0
Gesamt	77	77	23	23

Tabelle 6: FOG-Status der verschiedenen Kollektive

3.1.2 Einfluss des Geschlechts auf klinische Parameter

Die 100 Patienten bestehen aus 58 männlichen (58,0 %) und 42 weiblichen (42,0 %) Probanden. Die 20 Patienten des Kollektivs 1 waren 13 Männer (65,0 %) und sieben Frauen (35,0 %). Die 60 Patienten des Kollektivs 2 waren 31 Männer (51,7 %) und 29 Frauen (48,3 %). Die 20 Patienten des Kollektivs 3 waren 14 Männer (70,0 %) und sechs Frauen (30,0 %).

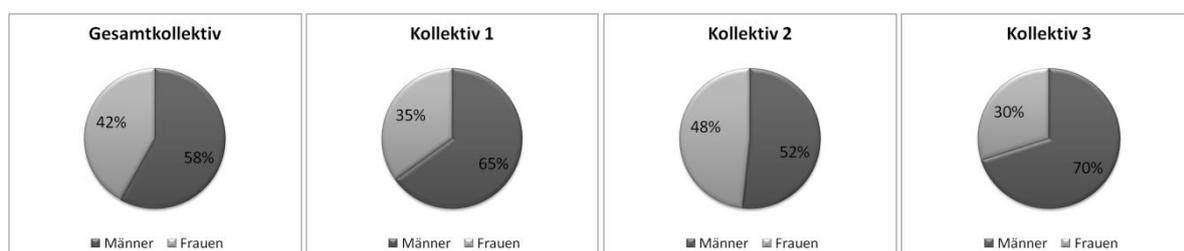


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung

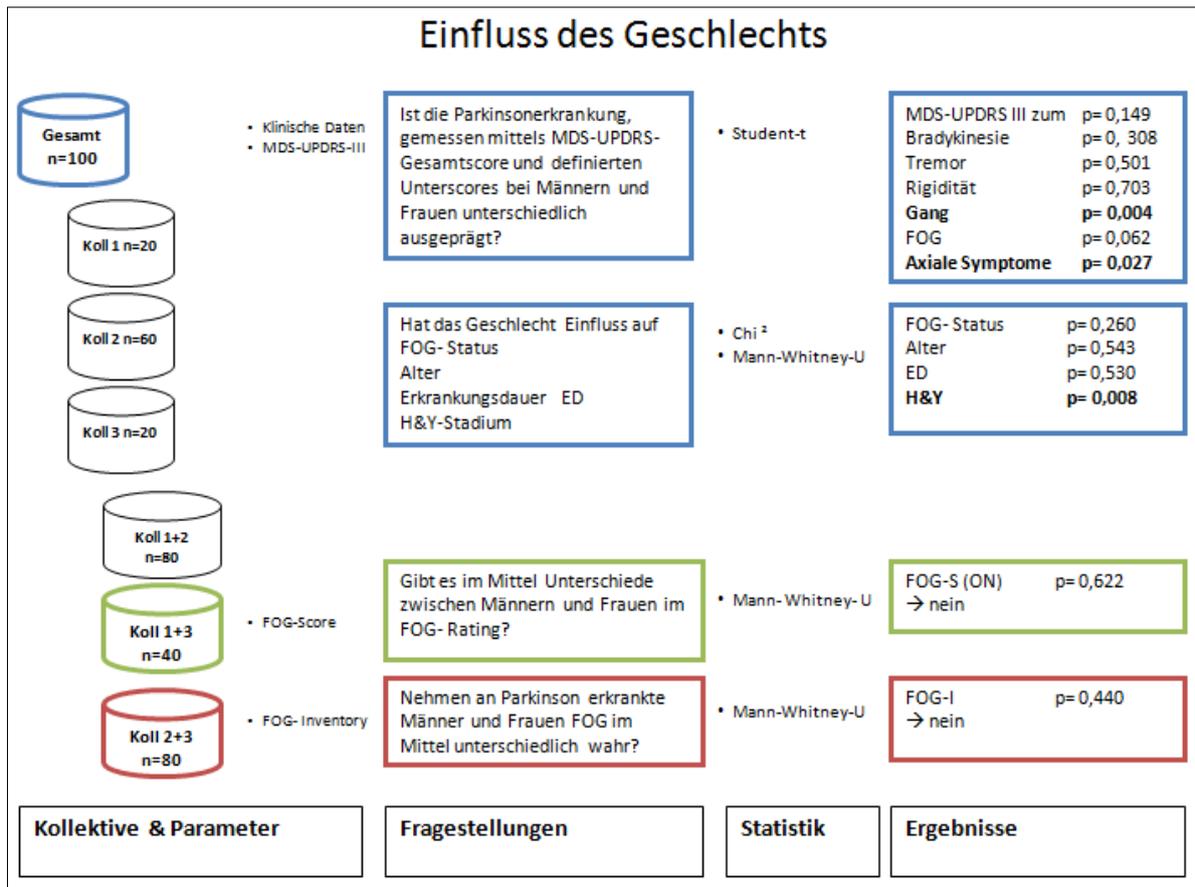


Abbildung 9: Zusammenfassung des Einflusses des Geschlechts auf MDS-UPDRS-III, klinische Daten, FOG-Score und FOG-Inventory

Das Item Gang unterscheidet sich hinsichtlich des Geschlechts der Patienten ($p < 0,01$), ebenso das Item axiale Symptome ($p < 0,05$). Frauen haben durchschnittlich 2,1 Punkte im Item Gang des MDS-UPDRS-III, Männer 1,6 Punkte. Im Item axiale Symptome haben Frauen durchschnittlich 8,1 Punkte, Männer 6,7 Punkte.

Es besteht ein Unterschied hinsichtlich der H&Y-Stadien zwischen Männern und Frauen ($p < 0,01$). Die untersuchten Frauen sind häufiger dem H&Y-Stadium 4 zugeteilt, die Männer häufiger dem H&Y-Stadium 2. (siehe Abbildung 10).

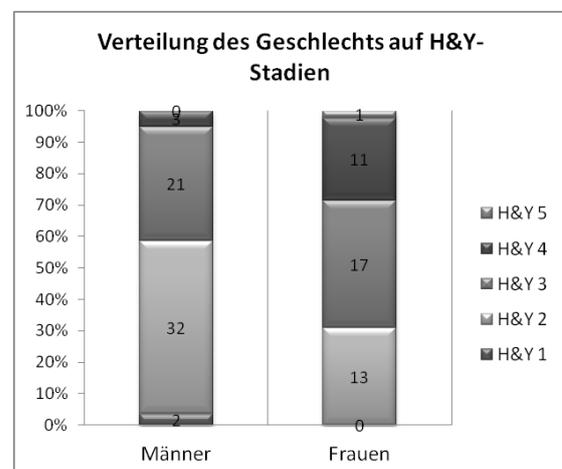


Abbildung 10: Geschlechtsverteilung auf H&Y-Stadien

3.1.3 Einfluss des Alters auf klinische Parameter

In der Verteilungsanalyse des Alters zeigte sich, dass das Alter nicht normalverteilt ist ($p < 0,001$). Die untersuchten Patienten haben geschlechterunabhängig ein mittleres Alter von 70,8 (65,1-75,3) Jahren. Die Patienten des Kollektivs 1 haben ein mittleres Alter von 69,4 (59,9-73,3) Jahren, die des Kollektivs 2 von 70,8 (66,8-76,5) Jahren und die des Kollektivs 3 von 71 (67,8-76,4) Jahren (kein Unterschied, $p = 0,17$).

Das mittlere Alter männlicher Probanden von 70,7 (64,1-74,9) Jahren und weiblicher von 70,9 (65,5-75,5) Jahren unterscheidet sich nicht ($p = 0,54$) (siehe auch Tabelle 7).

Alter in Jahren	Gesamt	Männer	Frauen	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Kollektiv 3
Mittelwert	69,5	68,6	70,5	65,2	70,4	71,1
Median	70,8	70,7	70,9	69,4	70,8	71
Varianz	81,4	98,7	55	103,6	74,1	57,7
Standardabweichung	9	10	7,4	10,2	8,6	7,6
Minimum	39	39	55,3	42,9	39	52,6
Maximum	86,6	86,6	86	77,2	86,6	86

Tabelle 7: Deskriptive Beschreibung des Alters in Jahren

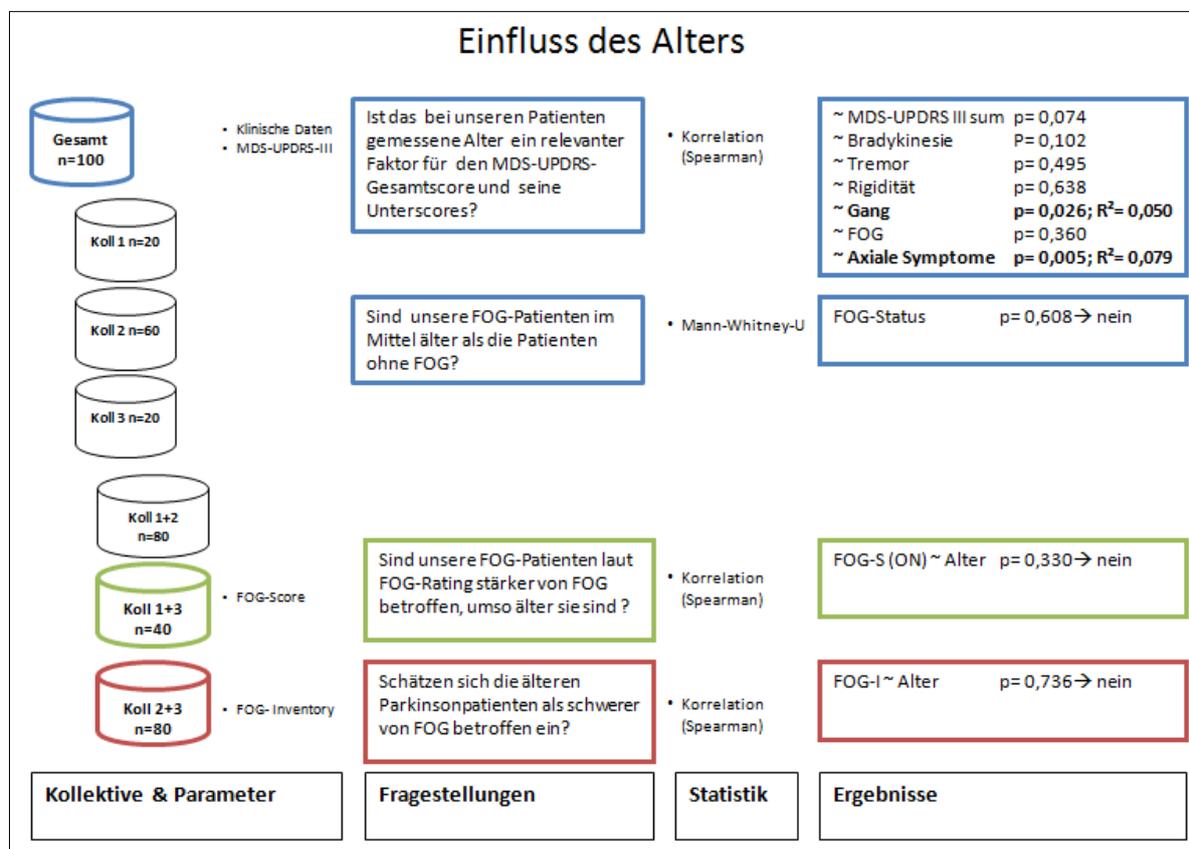


Abbildung 11: Zusammenfassung des Einflusses des Alters auf MDS-UPDRS-III, FOG-Status, FOG-Score und FOG-Inventary

Abbildung 11 stellt die Abhängigkeit des MDS-UPDRS-III und seinen Unterscores, des FOG-Status, des FOG-Score und des FOG-Inventory vom Alter der Patienten dar. Es zeigt sich, dass das Item Gang positiv mit dem Alter der Patienten korreliert. ($R^2= 0,05$; $p < 0,05$). Genauso verhält es sich mit dem Item axiale Symptome ($R^2= 0,005$; $p < 0,05$).

3.1.4 Alter bei Erkrankungsbeginn

Das Alter bei Diagnosestellung des IPS zeigt eine Normalverteilung ($p= 0,759$). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Patienten durchschnittlich 58,6 ($\pm 11,2$) Jahre alt.

Alter bei Erkrankungsbeginn	Gesamt	Männer	Frauen	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Kollektiv 3
Mittelwert	58,6	58,2	59,2	54,5	59,9	58,9
Median	59,5	59,2	60,7	58,2	59,8	59,9
Standardabweichung	11,2	12	9,9	12,7	11,1	8,3
Minimum	25,9	25,9	38,2	25,9	35,2	42,9
Maximum	86	86	77,8	72,3	86	71,8

Tabelle 8: Deskriptive Statistik des Alters bei Erkrankungsbeginn

Das Alter bei Erkrankungsbeginn ist bei Patienten mit FOG niedriger (57 ± 11 Jahre) als bei Patienten, die kein FOG haben ($64 \pm 10,7$ Jahre), ($p < 0,01$, siehe auch Abbildung 12).

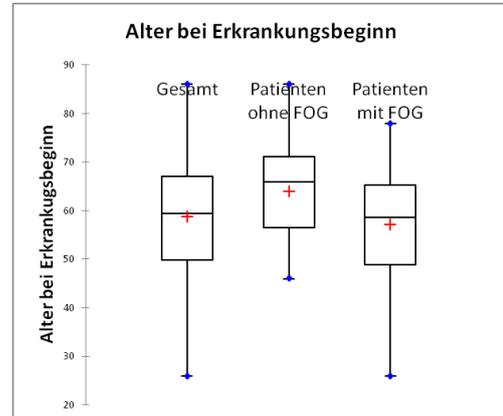


Abbildung 12: Boxplot, Alter bei Erkrankungsbeginn bei Patienten mit FOG und Patienten ohne FOG

3.1.5 Einfluss der Erkrankungsdauer auf klinische Parameter

Die Daten der Erkrankungsdauer sind nicht normalverteilt ($p < 0,01$). Die Patienten haben eine mittlere Erkrankungsdauer für das idiopathische Parkinsonsyndrom von 10,4 (6,6-14,8) Jahren. Männliche Probanden haben eine mittlere Erkrankungsdauer von 9,4 (5,7-14,3) Jahren und weibliche von 10,4 (7,2-11,4) Jahren. Es besteht kein Unterschied zwischen der Erkrankungsdauer der Frauen und der der Männer ($p= 0,54$). Die Patienten des Kollektivs 1 haben eine mittlere Erkrankungsdauer von 9,9 (7,8-12,7) Jahren, die des Kollektivs 2 von

10,2 (4,6-15,6) Jahren und die des Kollektivs 3 von 10,4 (8,2-15) Jahren (kein Unterschied, $p=0,58$).

Erkrankungsdauer in Jahren	Gesamt	Männer	Frauen	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Kollektiv 3
Mittelwert	10,8	10,4	10,7	10,7	10,4	12,1
Median	10,4	9,4	10,4	9,9	10,2	10,4
Standardabweichung	6,3	6,1	6,5	4,3	7	5,6
Minimum	0,3	0,3	0,6	4,9	0,3	3,4
Maximum	31,7	27,2	31,7	20,4	31,7	27,2

Tabelle 9: Deskriptive Beschreibung der Erkrankungsdauer

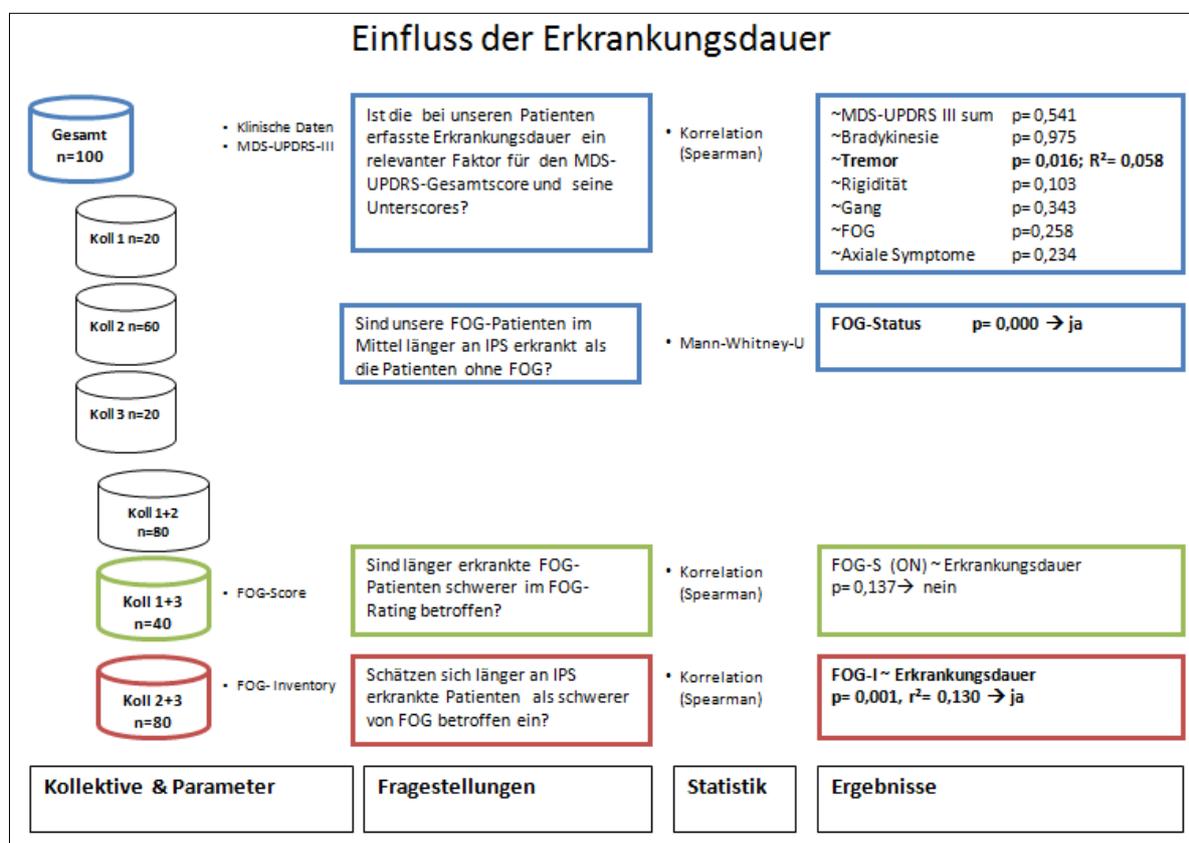


Abbildung 13: Zusammenfassung des Einflusses der Erkrankungsdauer auf MDS-UPDRS-III, FOG-Status, FOG-Score und FOG-Inventory.

Im Vergleich der Erkrankungsdauer der FOG-Patienten zu Patienten ohne FOG zeigt sich ein Unterschied von 5,2 Jahren (FOG-Patienten: 12,0 ($\pm 6,1$) Jahre, Patienten ohne FOG: 6,8 ($\pm 5,4$) Jahre; $p < 0,001$).

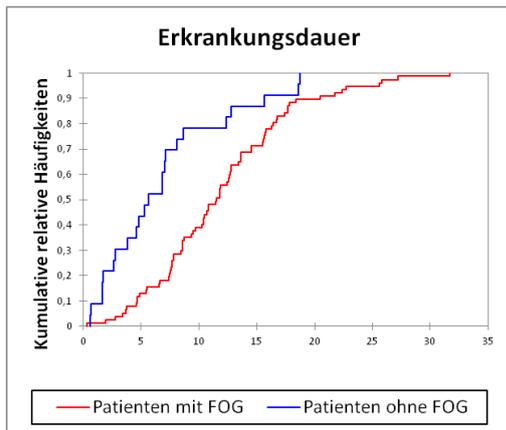


Abbildung 14: kumulative Häufigkeit der Erkrankungsdauer in Jahren für Freezer und Nicht-Freezer

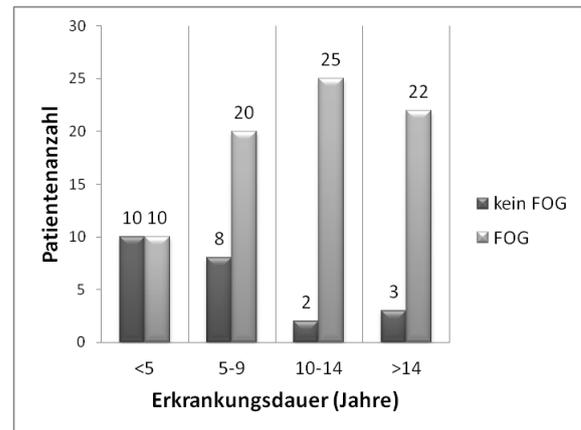


Abbildung 15: Einteilung der Patienten gemäß der Erkrankungsdauer in vier Gruppen, Intervallbreite 5 Jahre

Dieser Zusammenhang lässt sich mit einem Histogramm (Intervallbreite 5 Jahre) darstellen. Abbildung 15 zeigt die Entwicklung des Verhältnisses von Parkinsonpatienten mit FOG zu solchen ohne FOG abhängig von der Dauer der Parkinsonerkrankung.

Im logistischen Regressionsmodell zeigen sich Erkrankungsdauer und Geschlecht als einflussnehmende Faktoren bezüglich des Auftretens von FOG. Für die Erkrankungsdauer lässt sich eine OR von 1,17 [1,0-1,35] errechnen. (siehe Abbildung 16)

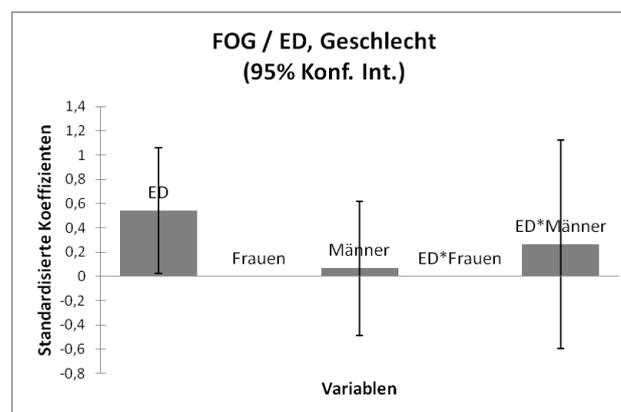


Abbildung 16: Logistisches Regressionsmodell mit Erkrankungsdauer (ED) und Geschlecht

Auch der FOG-Inventory misst den Einfluss der Erkrankungsdauer. Länger an IPS erkrankte Patienten schätzen sich als schwerer von FOG betroffen ein. In Abbildung 17 wird der Zusammenhang zwischen FOG-Inventory und Erkrankungsdauer dargestellt. Patienten mit einem hohen Punktwert im FOG-Inventory sind länger an Parkinson erkrankt ($R^2= 0,15$ $p < 0,001$).

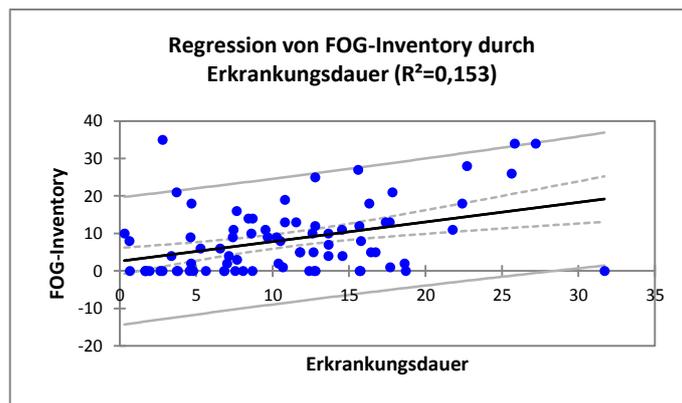


Abbildung 17: Regressionsanalyse von FOG-Inventory durch Erkrankungsdauer (N=80)

Zwischen MDS-UPDRS Teil III und Erkrankungsdauer besteht weder ein positiver noch negativer Zusammenhang ($R^2=0,00$; $p= -0,02$).

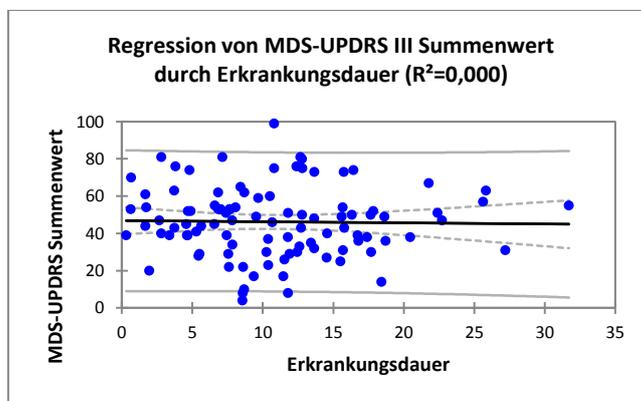


Abbildung 18: Regressionsanalyse von MDS-UPDRS Teil III Summenwert durch Erkrankungsdauer (N=100)

Die Regressionsanalyse von FOG-Score und Erkrankungsdauer zeigt einen nicht signifikanten positiven Zusammenhang ($R^2=0,08$; $p=0,28$).

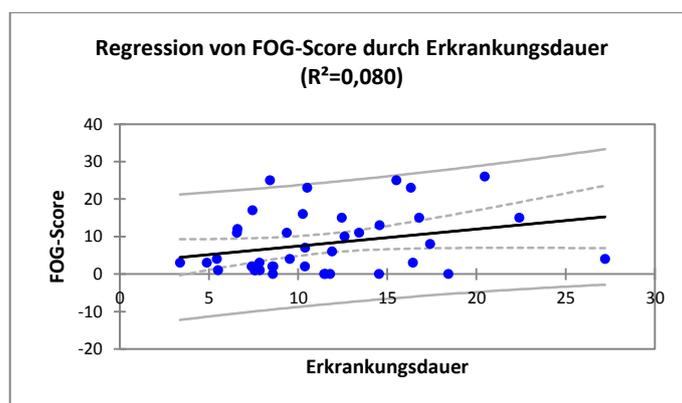


Abbildung 19: Regressionsanalyse von FOG-Score durch Erkrankungsdauer (N=40)

3.1.6 Einfluss der Levodopa-Tagesdosis auf klinische Parameter

Die Daten der Levodopa-Tagesdosis sind normalverteilt ($p=0,6$). Die 100 Patienten nahmen täglich durchschnittlich 756 (± 338) mg Levodopa ein.

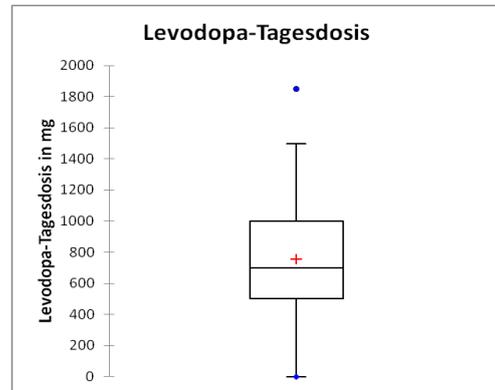


Abbildung 20: Boxplot der Levodopa-Tagesdosis in mg

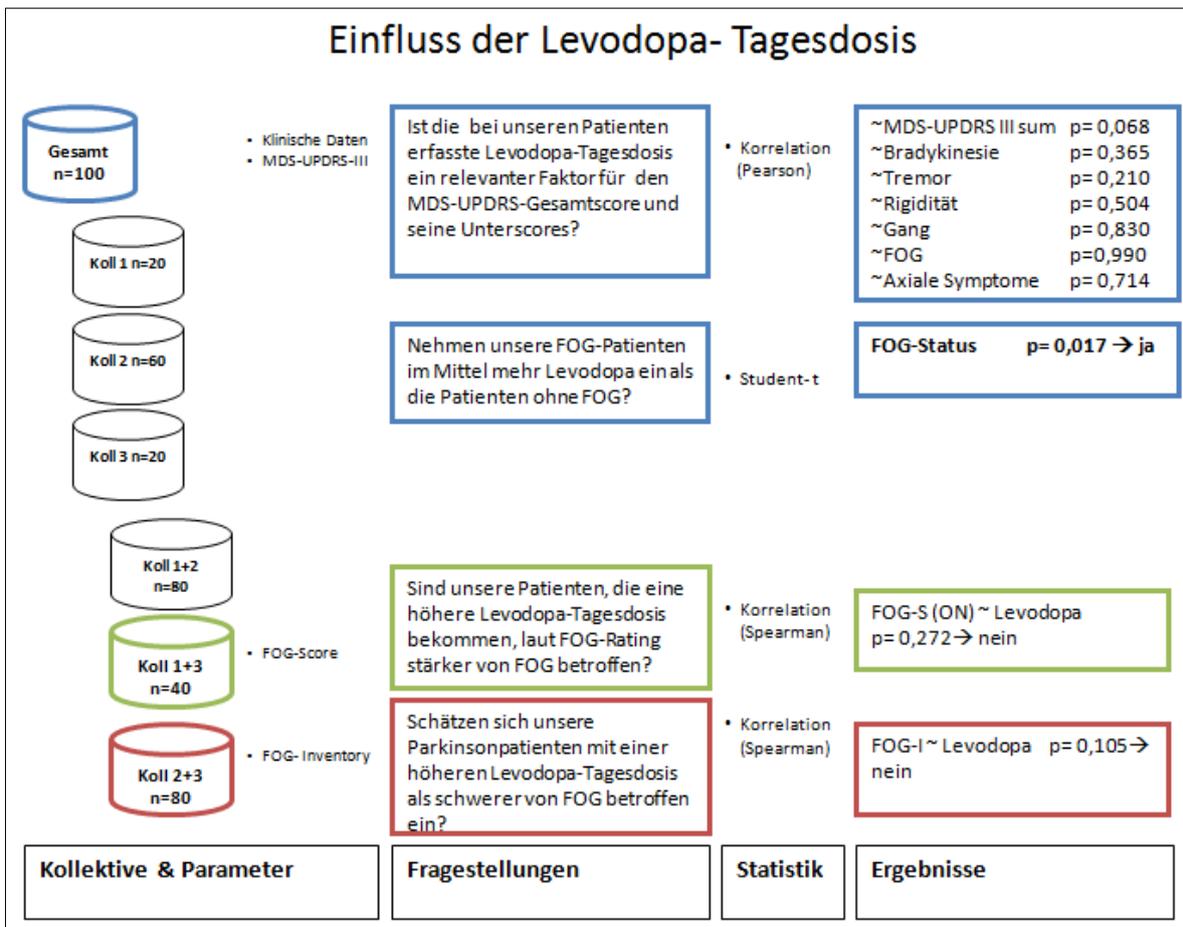


Abbildung 21: Zusammenfassung des Einflusses der Levodopa- Tagesdosis auf MDS-UPDRS-III, FOG-Status, FOG-Score und FOG-Inventary

Patienten mit FOG nahmen im Mittel 800 (± 317) mg Levodopa ein und Patienten ohne FOG 609 (± 364) mg Levodopa. Patienten mit FOG nahmen täglich durchschnittlich 191 mg mehr

Levodopa ein als Patienten, die keine Freezingepisoden in der Anamnese hatten ($p < 0,05$) (siehe Abbildung 22).

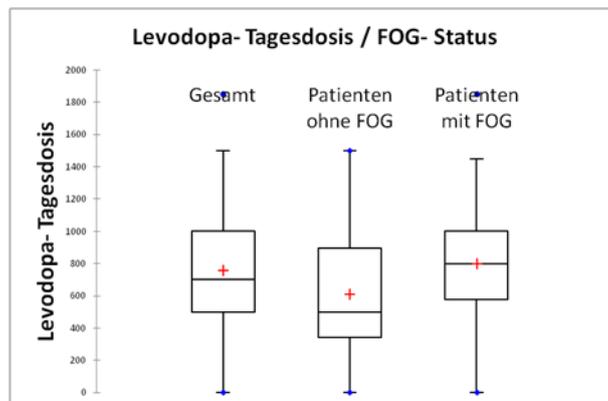


Abbildung 22: Boxplot, Levodopa-Tagesdosis von FOG-Patienten und Patienten ohne FOG

3.1.7 Einfluss des H&Y-Stadiums auf klinische Parameter

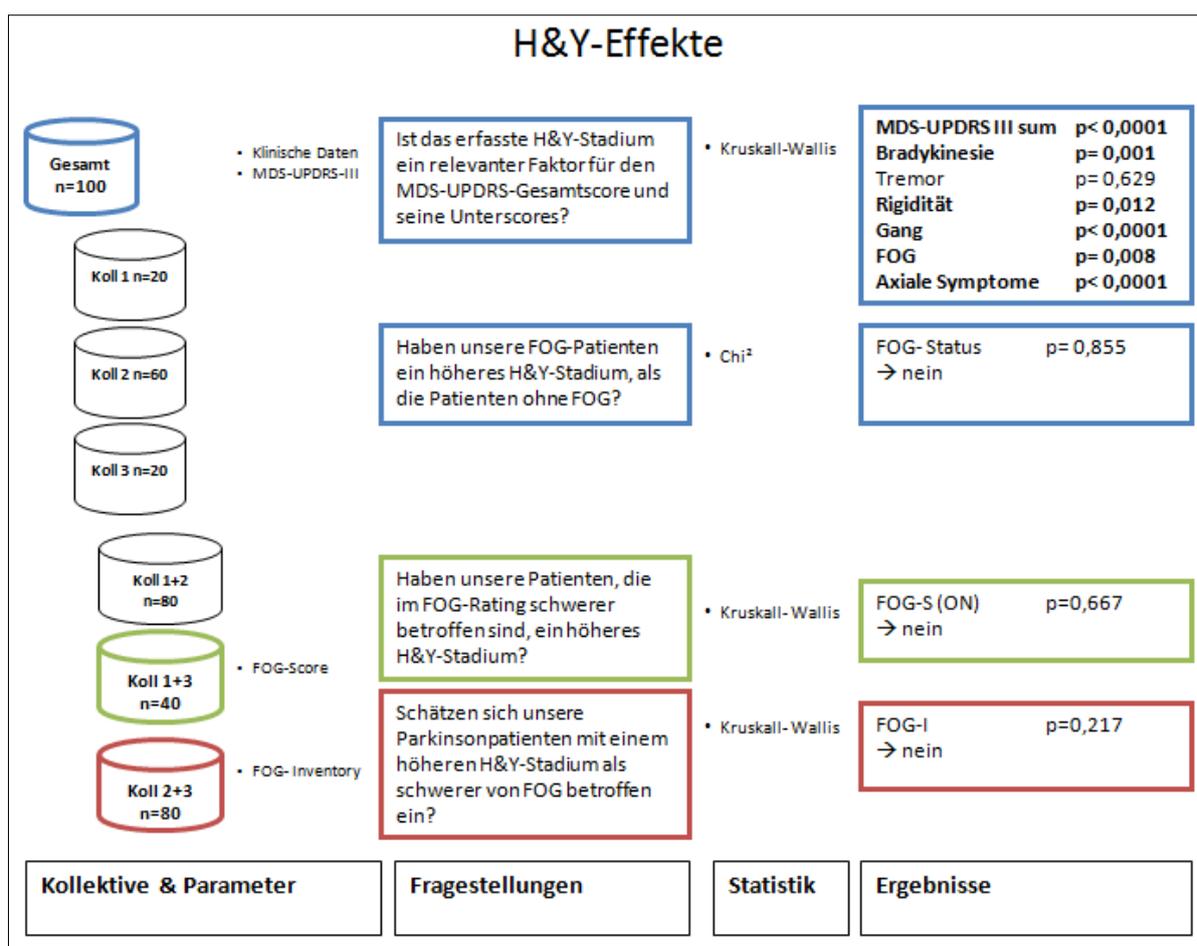


Abbildung 23: Zusammenfassung der H&Y-Effekte

Abbildung 24 zeigt, dass der Summenwert des MDS-UPDRS-Teil-III umso mehr zunimmt je höher das H&Y-Stadium ist ($p < 0,0001$). Zwei Patienten mit H&Y-Stadium 1 haben

durchschnittlich $6 (\pm 2)$ Punkte im MDS-UPDRS Teil III. 45 Patienten mit H&Y-Stadium 2 haben durchschnittlich $39 (\pm 17)$ Punkte, 38 Patienten mit H&Y-Stadium 3 durchschnittlich $49 (\pm 12)$ Punkte, 14 Patienten mit H&Y-Stadium 4 durchschnittlich $63 (\pm 18)$ Punkte und ein Patient mit H&Y-Stadium 5 genau 80 Punkte im MDS-UPDRS-Teil-III. Auch die Untergruppen des MDS-UPDRS-Teil-III zeigen Unterschiede für die verschiedenen H&Y-Stadien (Bradykinesie $p < 0,001$; Rigidity $p < 0,05$; Gang $p < 0,0001$; FOG $p < 0,01$; axiale Symptome $p < 0,0001$).

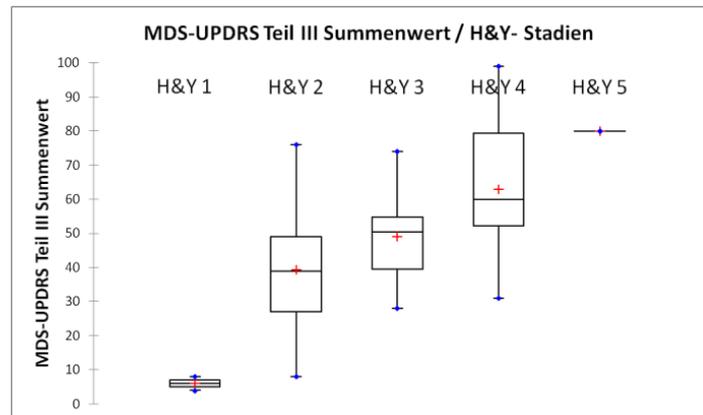


Abbildung 24: MDS- UPDRS-Teil-III-Summenwerte, aufgeteilt in die verschiedenen H&Y-Stadien

Abbildung 25 zeigt, dass auch der Summenwert des FOG-Scores mit dem H&Y-Stadium zunimmt. Die zwei Patienten mit H&Y-Stadium 1 haben einen mittleren Punktwert von 1 (0,5-1,5) im FOG-Score, die 23 Patienten mit H&Y-Stadium 2 haben einen mittleren Punktwert von 6 (1-12), die 14 Patienten mit H&Y-Stadium 3 haben einen mittleren Punktwert von 7,5 (3-16) und der Patient mit H&Y-Stadium 4 hat 2 Punkte im FOG-Score. Der Patient mit H&Y-Stadium 4 stellt einen Ausreißer dar. Jedoch zeigt sich kein Unterschied zwischen den H&Y-Stadien, auch wenn der Patient mit H&Y-Stadium 4 aus den Berechnungen ausgeschlossen wird ($p=0,667$).

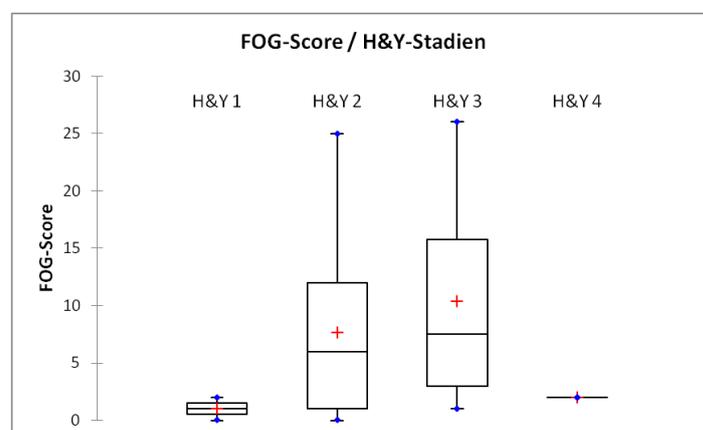


Abbildung 25: FOG-Score, aufgeteilt in die verschiedenen H&Y-Stadien

Auch der Summenwert des FOG-Inventory steigt umso höher das H&Y-Stadium ist (siehe Abbildung 26). 36 Patienten mit H&Y-Stadium 2 haben einen mittleren Punktwert von 3 (0-11) im FOG-Inventory, 29 Patienten mit H&Y-Stadium 3 einen mittleren Punktwert von 7 (2-10), 14 Patienten mit H&Y-Stadium 4 einen mittleren Punktwert von 12 (2,5-17,5) und ein Patient mit H&Y-Stadium 5 hat 12 Punkte im FOG-Inventory. Es zeigt sich jedoch kein Unterschied zwischen den H&Y-Stadien ($p=0,217$).

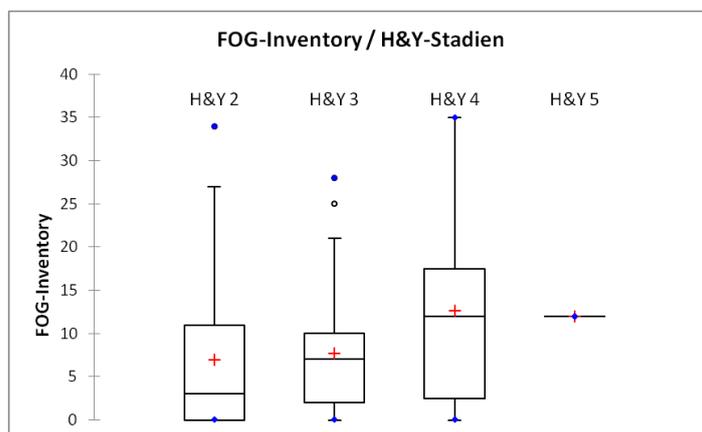


Abbildung 26: FOG-Inventory, aufgeteilt in die verschiedenen H&Y-Stadien

3.2 Vergleich der eingesetzten FOG-Instrumente

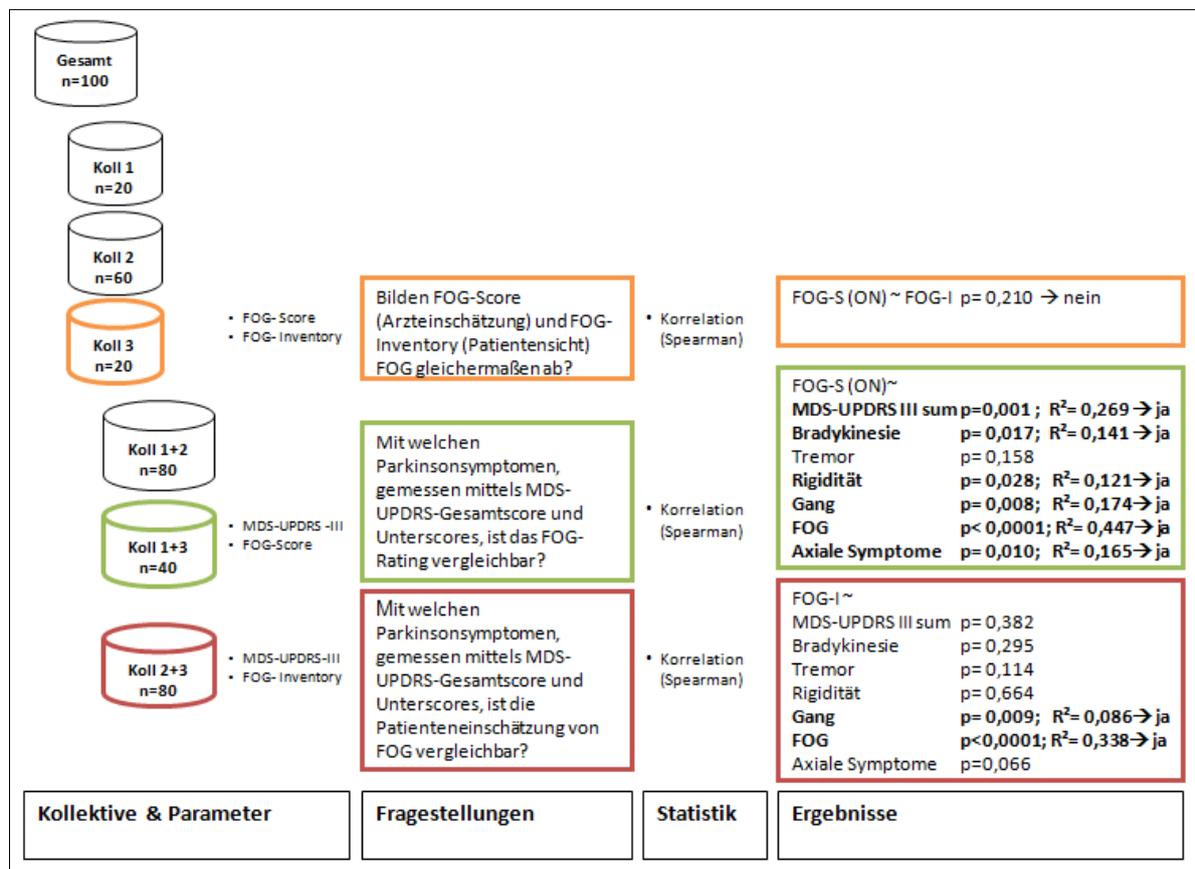


Abbildung 27: Korrelation zwischen FOG-Score und FOG-Inventory und anderen Parkinsonsymptomen, gemessen mittels MDS-UPDRS-III

3.2.1 Vergleich zwischen FOG-Inventory bzw. FOG-Score und MDS-UPDRS-Teil-III

Bei der Untersuchung der Beziehung zwischen FOG-Inventory bzw. FOG-Score und MDS-UPDRS-Teil-III zeigt sich, dass der FOG-Score gering bzw. nicht mit den klassischen Parkinsonsymptomen, wie Bradykinesie, Tremor oder Rigidity, und mild mit axialen Symptomen korreliert. (Bradykinesie $R^2=0,14$, $p<0,05$; Tremor $R^2=0,05$, $p=0,16$; Rigidity $R^2=0,12$, $p<0,05$; axiale Symptome $R^2=0,09$, $p<0,01$).

Der Vergleich der Frage nach Freezing des MDS-UPDRS-Teil-III.11 mit dem FOG-Score zeigt eine hohe Korrelation ($R^2=0,447$; $p<0,0001$).

Die Patienteneinschätzungen von 80 Patienten mittels FOG-Inventory bilden keinen Zusammenhang mit den klassischen Parkinsonsymptomen ab, eine Ausnahme sind Gangstörungen ($R^2=0,09$; $p<0,01$).

Zwischen der Frage nach FOG der MDS-UPDRS Teil III und FOG-Inventory besteht eine hohe Assoziation ($R^2=0,338$; $p<0,0001$).

3.2.2 Vergleich zwischen FOG-Inventory und FOG-Score

Bei 20 FOG-Patienten (14 männlich, 6 weiblich; mittleres Alter 71 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer 10,4 Jahre, durchschnittliches Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome 59,9 Jahre; H&Y 2-3) konnten wir im Medikamenten-On keinen Zusammenhang zwischen dem FOG-Score und dem FOG-Inventory finden (siehe Tabelle 10).

Korrelation	Spearman-Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Spearman-Bestimmtheitskoeffizient
FOG-Score ON ~ FOG-Inventory	0,29	p= 0,21	0,08

Tabelle 10: Korrelation von FOG-Score im ON mit FOG-Inventory

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beruht auf der Erfassung klinischer Gangparameter von Patienten mit Parkinson und Ganginitiierungsstörungen, die wir mit dem englischen Begriff Freezing of Gait (FOG) umschreiben. Es wurden eigene Daten und Daten der Münchner Arbeitsgruppe entsprechend von aus der Literatur übernommenen Thesen und neuen Thesen zusammengetragen und umfassend neu-, bzw. re-evaluiert.

4.1 Klinik des Freezing of Gait

4.1.1 Historische Herleitung des Begriffs Freezing

1817 benannte James Parkinson in „The shaking palsy“ die Gangstörung seiner Patienten als eine der augenscheinlichsten Symptome. Er beschrieb, dass die Patienten kleine, schnelle, fast stürzende Vorwärtsbewegungen der Beine vollführen.

Charcot war der erste, der 1877 Freezing im Zusammenhang mit Startsituationen erwähnte. Er schrieb, dass die Patienten langsam und mühselig aufstehen, für einige Sekunden zögern und schließlich ohne Probleme vorangehen können. Schwab und Chafetz erwähnten 1954 Blockaden, die während des Ausführens einer motorischen Aufgabe auftreten (SCHWAB et al., 1954). Fünf Jahre später benutzte Schwab den Begriff „Akinesie“ für alle motorischen Auffälligkeiten bei Morbus Parkinson, inklusive Starthemmungen (SCHWAB et al., 1959). 1976 verwendete dann André Barbeau erstmalig den Begriff „hypotonisches Freezing“ in seinem Artikel „Six Years of High Level Levodopa Therapy in Severely Akinetic Parkinsonian Patients“ und beschrieb damit die Unfähigkeit des Patienten sich vom Fleck zu bewegen, als wäre er „an den Boden genagelt“ (Barbeau, 1976). Narabayashi differenzierte 1980 den Begriff Akinesie weiter bezüglich Bewegungsverlangsamung, Bewegungsverarmung und Bewegungserstarrung. Er benutzte den Begriff Freezing, um eine Störung zu beschreiben, die mit einer Verlangsamung von Initiierung und Ausübung gewollter Bewegungen einhergeht, und somit ein kontinuierliches Gangbild in Abwesenheit von Paralyse erschwert (Narabayashi, 1980). Schwab jedoch benutzte den Begriff „Freezing“ in dem Paper „Akinesia in Parkinson’s Disease“, um die Schwierigkeiten zu beschreiben, die Patienten bei der Umschaltung von einer motorischen Aufgabe zur nächsten erleben (SCHWAB et al., 1959). Aufgrund der Unschärfe in der Verwendung des Begriffes Freezing schlugen 1992 Giladi et al. den Terminus „motor blocks“ vor, um alle plötzlichen, einige

Sekunden andauernden Bewegungsunterbrechungen bzw. –hemmungen sowohl bei der Ausführung von Bewegungen als auch beim Umschalten von einem Bewegungsmuster auf ein anderes zu beschreiben (Giladi et al., 1992). Allerdings konnte sich der Begriff „motor blocks“ nicht durchsetzen, und der Begriff „Freezing“ wurde weiter verwendet, da dieser bereits stark in der Forschung verwurzelt war.

Im Movement Disorders Supplement zu Freezing wurde 2008 von Nir Giladi und Alice Nieuwboer eine neue Definition für FOG vorgeschlagen. In diese Definition gingen neue Aspekte ein, insbesondere das Ansprechen auf Cues. FOG wurde als „zeitlich begrenzte, einige Sekunden andauernde Unfähigkeit ein effektives Gangbild zu generieren, bei gleichzeitigem Vorliegen eines Parkinson-Syndroms oder einer zentralen Gangstörung beschrieben. Meistens tritt FOG während Drehungen und Startsituationen auf, es kann sich aber auch in engen Räumen, bei Stress oder Ablenkung zeigen. Aufmerksamkeit und externe Stimuli (Cues) können dem Patienten helfen, eine FOG-Episode zu überwinden.“ (Giladi and Nieuwboer, 2008)

2010 wurde auf einem internationalen Workshop zu FOG in Washington DC die Definition von FOG erneuert: **“brief episodic absence or marked reduction of forward progression of the feet despite the intention to walk“** (deutsch: kurzes, zeitlich begrenztes Fehlen oder eindeutige Reduktion der Fussvorwärtsbewegung trotz der Absicht zu laufen) (Nutt et al., 2011).

Auch die neueste Definition lässt Vieles, wie beispielsweise den Beginn und das Ende einer Episode oder die Phänomenologie, offen.

4.1.2 Klinische Betrachtung des Freezing of Gait

Die erste relevante Studie zur Epidemiologie von FOG wurde 1992 von Giladi und Fahn an der Columbia University in New York durchgeführt. Die Autoren untersuchten Daten von 990 Parkinsonpatienten aus ihrer Bewegungsstörungenambulanz auf klinische Charakteristika von *motor blocks*. 32% der hier erfassten Patienten berichteten anamnestisch von motorischen Blockaden, was mit Hilfe einer neurologischen Untersuchung im Rahmen der Visite durch einen Experten bestätigt wurde. Diese und weitere Informationen, wie Beginn der Parkinsonerkrankung, Dauer der Levodopa-Therapie, H&Y-Stadium, initiale Parkinsonsymptome usw., wurden bei der ersten Visite erfasst und retrospektiv mittels einer Fall-Kontroll-Studie und Angabe von Odds-Ratios statistisch aufbereitet.

Die Studie zeigte, dass die Patienten mit FOG schon länger an Parkinson erkrankt sind als die Patienten ohne FOG ($p < 0,001$) (siehe auch Abbildung 28). Zusätzlich wurden FOG-Patienten einem höherem H&Y-Stadium zugeordnet ($p < 0,001$) und waren länger in Levodopa-Behandlung ($p < 0,001$) als Patienten ohne FOG. Tremor als initiales Parkinsonsymptom und Parkinsonsymptome der oberen Körperregion waren weniger mit dem Auftreten von FOG assoziiert ($OR = 0,6$ und $OR = 0,7$). Patienten mit einer initialen Gangstörung berichteten dagegen häufiger von FOG-Episoden ($OR = 1,58$) (Giladi et al., 1992).

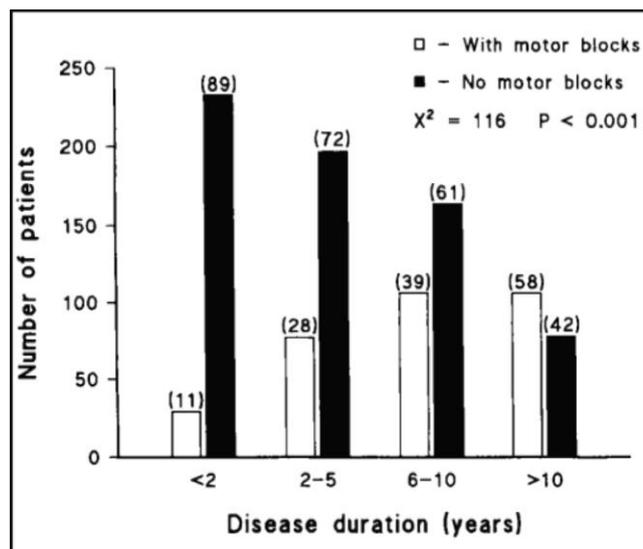


Abbildung 28: Einteilung der Patienten gemäß der Erkrankungsdauer von (Giladi et al., 1992), mit freundlicher Genehmigung von Neurology

Anhand dieser Ergebnisse vermuteten Giladi und Fahn, dass FOG im Rahmen der Erkrankungsprogression entstehen könnte oder die Nebenwirkung einer langen Levodopa-Behandlung sein könnte.

Unterstützt wurden diese Daten von der Arbeitsgruppe um Paolo Lamberti aus Bari in Italien, die 1997 100 ambulante Parkinsonpatienten konsekutiv mit Hilfe eines Fragebogens, der Freezer identifizieren sollte und auf zeitliche und situative Aspekte von FOG einging, befragten. Der Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und FOG wurde als Fall-Kontroll-Studie mit Angabe von Odds-Ratios analysiert. 60% der Patienten beantworteten die Frage „Haben Sie jemals eine plötzliche und kurze Gangblockade erlebt, als ob Ihr Fuß am Boden kleben würde?“ mit Ja. 16% der Patienten gaben an, FOG-Episoden bereits vor Beginn der Levodopa-Therapie erlebt zu haben. Im Durchschnitt trat FOG 4,8 Jahre nach dem Beginn der Parkinsonerkrankung auf. Im Einklang mit der oben genannten Studie von Giladi et al. konnte eine Beziehung zwischen FOG und der Erkrankungsdauer bestätigt werden. Die FOG-Patienten waren signifikant schon länger an Parkinson erkrankt ($p < 0,001$). Zwischen langer Levodopa-Therapie und FOG zeigte sich kein Zusammenhang (Lamberti et al., 1997).

Auch eine Kohortenstudie an 6620 Parkinsonpatienten, die 2007 von Macht et al. aus Würzburg veröffentlicht wurde, unterstützt die Ergebnisse von Giladi und Fahn. Den

Patienten wurde im Rahmen eines Projektes zur Befragung von Schlafattacken am Steuer ein Fragebogen zugeschickt, der auch Daten zu FOG generierte. FOG wurde den Patienten als plötzliche, kurze und vorübergehende Bewegungshemmung, den Gang oder andere Bewegungen (Schreiben, Sprechen) betreffend, erklärt. Das Krankheitsstadium wurde dem Patienten in Anlehnung an die fünf Stufen der H&Y-Einteilung beschrieben, und der Patient sollte sich daraufhin selbst einschätzen: 47% der Patienten berichteten von regelmäßigen FOG-Episoden. Eine logistische Regressionsanalyse zeigte, dass auch in diesem Kollektiv die subjektive Einschätzung von FOG signifikant mit einer längeren Erkrankungsdauer (OR=2,09 [1,1-22,4]; $p<0,001$) und einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (OR=18,4 [1,8-2,4]; $p<0,001$) assoziiert war (Macht et al., 2007).

Die FOG-Patienten unserer Münchner Kohorte sind im Einklang zu den oben genannten Studien ebenso länger an Parkinson erkrankt als die Patienten ohne FOG (Mann-Whitney-U Test; $p<0,001$). Die Einteilung der Patienten gemäß der Erkrankungsdauer in 4 Gruppen analog zu Giladi et al. aus dem Jahr 1992 zeigt, wie mit zunehmender Erkrankungsdauer FOG häufiger auftritt (siehe Abbildung 29).

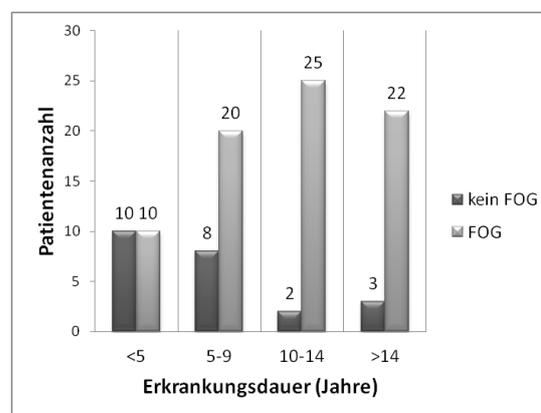


Abbildung 29: Einteilung der Patienten gemäß der Erkrankungsdauer in vier Gruppen, Intervallbreite 5 Jahre

Länger erkrankte Patienten schätzten sich selbst mittels FOG-Inventory auch als signifikant schwerer von FOG betroffen ein ($R^2=0,15$; $p<0,001$). Außerdem zeigte sich, dass jüngere Patienten bei der Erstmanifestation der Parkinsonerkrankung später häufiger FOG-Episoden entwickeln. Das Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome ist niedriger bei FOG-Patienten als bei Patienten ohne FOG (Student-t-Test; $p<0,01$). Als weiteren einflussnehmenden Faktor auf FOG konnten wir ferner die Levodopa-Tagesdosis ausmachen. Unsere FOG-Patienten nahmen eine höhere Levodopa-Dosis über den Tag verteilt ein als die Patienten ohne FOG (Student-t-Test; $p<0,05$).

Zusammenfassend scheint eine lange Erkrankungsdauer mit einem vermehrten Auftreten von FOG assoziiert zu sein. Im Spätstadium der Parkinsonerkrankung, nach 15 Jahren Krankheitsdauer, berichteten über 80% der Parkinsonpatienten von FOG. (Hely et al., 2005) Eine lange Erkrankungsdauer ging gleichermaßen mit einer langen Levodopa-Therapie, hohen Levodopa-Dosen und einem Fortschreiten der Krankheit einher, was die Assoziation

von FOG mit diesen Parametern als koinzident erklärbar macht. FOG kann aber auch in frühen Parkinsonstadien und bei unbehandelten Patienten auftreten. Zum Beispiel waren in der DATATOP-Kohorte bereits 7,1% der Patienten vor medikamentösem Therapiebeginn von FOG betroffen (N. Giladi et al., 2001a).

4.1.3 Determinanten des Freezing of Gait

Im Rahmen der DATATOP-Studie wurden 800 de-novo unbehandelte Patienten mit frühem Parkinsonstadium auf Risikofaktoren zur Entwicklung von FOG-Episoden untersucht. Die Patienten wurden in folgende vier Gruppen randomisiert: Placebo/Deprenyl (MAO-B Inhibitor), Placebo/Tocopherol (Vitamin E), Tocopherol/Deprenyl und Placebo/Placebo. Sie wurden beobachtet bis eine Therapie mit Levodopa notwendig wurde. Die primäre Zielvariable war die Zeit von der Randomisierung bis die FOG-Frage der UPDRS-Teil-II positiv wurde. 7,1% Patienten beantworteten die Frage nach FOG bereits bei Studienbeginn mit ja. Am Ende der Follow-up-Periode nach 2 Jahren stieg die Prävalenz auf 26% an. Die Patienten, die bereits bei Beginn der Studie an FOG erkrankt waren, hatten ein signifikant fortgeschrittenes Krankheitsstadium, das mit H&Y-Stadium und UPDRS-Gesamtscore gemessen wurde. Als Ergebnis fand DATATOP, dass Risikofaktoren für die Entwicklung von FOG eine Gangstörung und das Fehlen von Tremor zu Beginn der Erkrankung, das Auftreten von Gleichgewichtsstörungen und Sprachstörungen bei Fortschreiten der Krankheit und eine längere Erkrankungsdauer waren. FOG war weniger mit der Verschlechterung der allgemeinen Beweglichkeit und nicht mit der Progression von Rigidität assoziiert (N. Giladi et al., 2001a).

In unserem Kollektiv zeigte sich ebenfalls eine längere Erkrankungsdauer als Risikofaktor im logistischen Regressionsmodell zur Entwicklung von FOG-Episoden (OR=1,17 [1,0-1,35]). Alter, Alter bei Beginn der Parkinsonerkrankung und Geschlecht wurden nicht als Risikofaktoren bestätigt.

In einer aktuellen Arbeit von Sarah Vercruyse aus der Arbeitsgruppe von Alice Nieuwboer wurde ein Modell zur Risikoeinschätzung von FOG vorgestellt. Das logistische Regressionsmodell, das FOG am besten erklärt, ist eine Kombination der folgenden unabhängigen Variablen: Freezing, das nicht mit Gang assoziiert ist, tägliche Levodopadosis, kognitive Beeinträchtigung, Stürze und Gleichgewichtsstörung. Parkinsonpatienten sind also besonders gefährdet FOG-Episoden zu entwickeln, wenn sie an einer nicht-Gang-assoziierten Freezingform leiden, über Stürze und Gleichgewichtsprobleme während der letzten drei

Monate klagen, eine hohe Levodopadosis einnehmen und einen hohen Punktwert in der kognitiven Sektion des Scales for Outcomes in PD (SCOPA-COG) erreichen (Vercruysse et al., 2012).

Wie von Giladi und Fahn theoretisch aus ihren Daten vermutet, könnte FOG eine Nebenwirkung langer Levodopa-Therapie sein. Eine Bildgebungsstudie an 116 Patienten konnte eine verminderte Dichte an striatalen Dopamintransportern bei Patienten, die 40 Wochen lang Levodopa verabreicht bekamen, feststellen. Levodopa könnte dieser Hypothese zu Folge den Verlust von nigrostriatalen dopaminergen Nervenendigungen beschleunigen oder den Dopamintransporter verändern (Fahn et al., 2004). Die 2004 von der Parkinson Study Group veröffentlichte ELLDOPA-Studie zeigte jedoch, dass Levodopa das Auftreten von FOG sogar verzögern kann. 361 Patienten wurden, randomisiert auf Placebo, 150 mg, 300 mg oder 600 mg Levodopa zugeteilt; die Progression der Erkrankung wurde mittels Gesamtscore der UPDRS festgestellt. Die Studie konnte zeigen, dass vor allem hohe Dosen Levodopa das Auftreten von FOG aufschieben können. Während in der Placebo-Gruppe 14% der Patienten innerhalb desselben Jahres FOG-Episoden entwickelten, waren es in der Gruppe, die 600 mg Levodopa verabreicht bekamen, nur 6%. (Fahn, 2005).

Zusammenfassend haben Patienten mit einer Gangstörung als initiales Symptom der Parkinsonerkrankung (PIGD-Typ), ein höheres Risiko FOG zu entwickeln. Auch Sprachstörungen, Gleichgewichtsstörungen und kognitive Defizite sind Risikofaktoren für FOG. Tremor, Bradykinesie oder Rigidität, also die klassischen Parkinsonsymptome, gehen mit einem geringeren Risiko, FOG zu entwickeln, einher. Levodopa sollte nach der aktuellen Datenlage nicht mehr als Risikofaktor für das Entstehen von FOG angesehen werden.

4.2 Erklärt die Bradykinesie das FOG?

Einige Forschungsgruppen vermuteten lange Zeit, dass FOG und Akinesie zusammen gehören und den beiden Symptomen eine gemeinsame Pathophysiologie zu Grunde liegen könnte. Stanley Fahn definierte Akinesie als Bewegungsunfähigkeit bei Fehlen von Paralyse (Fahn, 1995). Entsprechend beinhaltet diese Definition nicht nur die Bradykinesie (Verlangsamung) und Hypokinesie (verminderter Umfang von Bewegung), sondern auch Bewegungsinitiierungsstörungen (FOG).

Die aktuelle Forschung stellt jedoch zunehmend Ergebnisse vor, die zeigen, dass FOG und Bradykinese Phänomene sind, die nicht über einen gemeinsamen pathophysiologischen Ansatz vollständig zu erklären sind. So zeigte die prospektive DATATOP-Studie eine schwache Assoziation zwischen dem Auftreten von FOG und der Verschlechterung der Bradykinese (N. Giladi et al., 2001a). Zeitreihenanalysen goniometrischer und akzelerometrischer Daten konnten nachweisen, dass FOG keinesfalls eine akinetische Bewegungsstörung ist. Die Frequenzanalyse der Beinbewegung in einer FOG-Episode konnte Bewegungen mit typischen Frequenzen von 3-8 Hz. darstellen (Delval et al., 2010; Jeffrey M Hausdorff et al., 2003; Moore et al., 2008). Wie in Abbildung 30 zu sehen ist, zittern die Knie während einer FOG-Episode, klinisch zeigt sich dies als Trembling in place (Nutt et al., 2011).

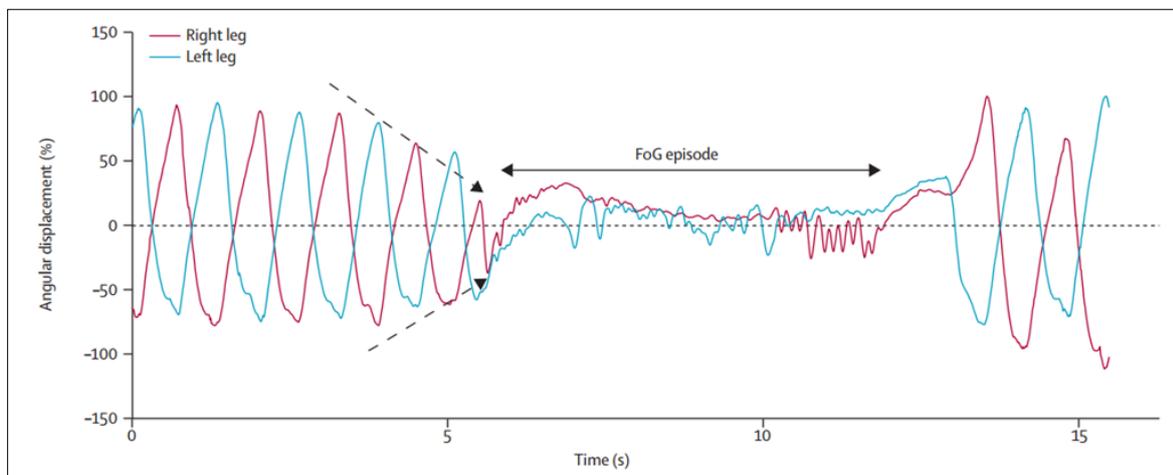


Abbildung 30: Bildliche Darstellung einer FOG-Episode von (Nutt et al., 2011), mit freundlicher Genehmigung von The Lancet Neurology

Wie entsteht FOG dann, wenn wir davon ausgehen, dass FOG kein bradykinetisches oder akinetisches Symptom des IPS ist?

4.2.1 Kurzer Exkurs in die Neuropathophysiologie von FOG

Als klassischer Ansatz zur Erklärung von FOG gilt der striatale Dopaminmangel des IPS infolge der Neurodegeneration. Durch den Dopaminmangel kommt es zu einer Dysfunktion höherer Gangzentren, die mit den Basalganglien in Verbindung stehen. (Hashimoto, 2006) Evidenz für diese Hypothese sind das Ansprechen von FOG auf Levodopa, das als wichtigste therapeutische Maßnahme in der Behandlung von FOG-Episoden gilt (Schaafsma et al., 2003a), und das vermehrte Auftreten von FOG in Medikamenten-Off-Phasen (Schaafsma et al., 2003a).

Gegen diese Hypothese spricht, dass FOG auch bei atypischen Parkinsonsymptomen auftritt (Factor, 2008), die keinerlei Bezug zum dopaminergen Zellverlust aufweisen. Weiterhin sprechen bei Weitem nicht alle Parkinsonpatienten mit FOG auf Levodopa an. Es muss also außer dem striatalen Dopaminmangel noch andere pathophysiologische Mechanismen geben, die FOG verursachen können.

Einem Untergang von cholinergen Neuronen im Nucleus Pedunculopontinus wird eine entscheidende pathophysiologische Rolle zugeschrieben. Karachi et al. konnten in einem großen Forschungsprojekt an Primaten und durch Humanexperimente zeigen, dass (1) Parkinsonpatienten mit Gleichgewichtsstörungen vermehrt cholinerge Degeneration im PPN aufzeigen (2) MPTP-Affen mit Gleichgewichtsstörungen einen Verlust an cholinergen Neuronen haben und (3) bilaterale Einspritzungen von Diphtherie-Toxin in den PPN bei gesunden Affen, die keine dopaminergen Läsionen aufweisen, zu einer Abnahme der Schrittlänge und der Geschwindigkeit führen (Karachi et al., 2010).

Neben pathophysiologischen Überlegungen tragen Korrelationsanalysen zwischen FOG und anderen Parkinsonsymptomen zu einer Klärung der möglichen Pathogenese von FOG bei.

4.2.2 FOG und andere Parkinsonsymptome

Zur Erfassung der Beziehung von FOG mit anderen Parkinsonsymptomen veröffentlichte die Arbeitsgruppe der Tel-Aviv Universität eine Studie an 19 Tagklinik-Patienten mit IPS und definitivem FOG im Medikamenten-Off. Die Patienten wurden nach dem Aufstehen mit UPDRS-Teil-III untersucht und gebeten von einem Stuhl aufzustehen, 20 m zu laufen und sich dann um 360° nach rechts und um 540° nach links zu drehen. Zusätzlich wurden Engstellen in den Parcours integriert. Dann sollten sie denselben Weg zum Stuhl zurücklaufen. Nach zehn Metern mussten die Patienten zwischen zwei Stühlen, die 50 cm auseinander standen hindurchgehen. Nach der Untersuchung im Medikamenten-Off wurden die Patienten angeleitet, die reguläre morgentliche Levodopa-Dosis einzunehmen. Nach ca. einer Stunde wurde das Experiment wiederholt. Die Patienten wurden mittels Video aufgezeichnet und die Häufigkeit von FOG-Episoden wurde von drei unabhängigen, verblindeten Untersuchern bewertet. Als FOG-Episode galt, wenn der Patient länger als eine Sekunde beim Loslaufen zögerte oder, wenn es so aussah, als ob er vergeblich versuchte, zu gehen. Die anderen Parkinsonsymptome (Tremor, Rigidität, Bradykinesie, Gang, Gleichgewicht, Sprache, Schriftbild und FOG) wurden als Untergruppen des gesamten UPDRS erfasst. Die Auswertung der Häufigkeit der FOG-Episoden im Medikamenten-Off

korrelierte nicht mit Bradykinesie und weiteren klassischen Parkinsonsymptomen. Im On korrelierte die Häufigkeit der Episoden nur mit Sprachstörungen und Schriftveränderungen (Bartels et al., 2003).

Unsere Ergebnisse zur Beziehung zwischen FOG und anderen Parkinsonsymptomen im Abbild der MDS-UPDRS-Teil-III zeigen, dass die FOG-Schwere nur gering und auch nicht mit Bradykinesie, Tremor oder Rigidity und mild mit axialen Symptomen, wie Gang-, Sprach- oder Gleichgewichtsstörungen, korreliert (Bradykinesie $R^2= 0,14$, $p< 0,05$; Tremor $R^2= 0,05$, $p= 0,16$; Rigidity $R^2= 0,12$ $p< 0,05$; axiale Symptome $R^2= 0,09$, $p< 0,01$).

Die Einschätzung der Patienten zu FOG per FOG-Inventory korreliert nicht mit den klassischen Parkinsonsymptomen, sondern nur mit Gangstörungen ($R^2= 0,09$, $p<0,01$).

Die Ergebnisse der klinischen Studie von Bartels et al. und unsere Ergebnisse zeigen FOG als ein von den klassischen Parkinsonsymptomen unabhängiges Symptom und unterstützen die These, dass FOG kein bradykinetisches Symptom des IPS ist. Die Bezeichnung Akinese sollte für Bewegungsinitiierungsstörungen historisch verstanden werden und für aktuelle Konzeptbildungen nicht mehr herangezogen werden.

4.3 Patienten befragen und/oder beobachten?

Grundsätzlich stehen zwei klinische Methoden für die Erfassung von FOG zur Verfügung: Der Einsatz von subjektiven Patientenfragebögen und die Erfassung mittels klinischer Untersuchung durch einen Experten.

Patientenfragebögen bieten den Vorteil, dass persönliche Beeinträchtigungen der Patienten erfasst werden können und auch Situationen, die eine Alltagsrelevanz für den Patienten haben, in der klinischen Untersuchung jedoch nicht vorkommen, berücksichtigt werden können. Gerade im Alltag laufen viele Bewegungen simultan und automatisiert ab, wodurch das Auftreten von FOG begünstigt wird. Diese motorische Einschränkung korreliert stark mit einer Verminderung der Lebensqualität. Auch die Sturz- und Verletzungsgefahr ist erhöht und die Angst davor wiederum geht mit zusätzlichem Leidensdruck einher (Moore et al., 2007). Nachteile beim Einsatz von Patientenfragebögen sind die unzureichende Vergleichbarkeit und Objektivierbarkeit. Parkinsonpatienten können, wie eingangs bereits erwähnt, häufig mit der Frage nach Freezing wenig anfangen, sei es auf Grund von kognitiven Defiziten oder einer

Gleichstellung des Symptoms mit der allgemeinen Unbeweglichkeit. Zudem können die FOG-Episoden vor allem zu Beginn sehr kurz und unscheinbar sein, so dass sie von Patienten und Familienangehörigen übersehen werden.

Die klinische Untersuchung durch einen Experten bietet den Vorteil der objektiven Beurteilung des FOG. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass FOG bei einer Untersuchung oder überhaupt im Krankenhaus-Setting weniger häufig auftritt. Dies kann einerseits, als sogenannte ‚Kinesia paradoxa‘, auf die Aufregung, die mit einem Arztgespräch einhergeht, zurückgeführt werden (Snijders et al., 2008). Andererseits ist die räumliche Situation typischerweise eine andere, also z.B. ein breiter leerer Gang im Krankenhaus, aber ein möbliertes Wohnzimmer zu Hause (Snijders et al., 2008). Ein weiterer Nachteil ist die Unvorhersehbarkeit von FOG. So kann es vorkommen, dass die Patienten, auch, wenn sie im Medikamenten-Off untersucht werden, trotzdem FOG-frei im klinischen Alltag erscheinen (Morris et al., 2012).

4.3.1 Expertenerfassung: Unser FOG-Score im Vergleich zu anderen Ratingmethoden

Die Erfassung von FOG-Episoden mit Hilfe von Videoaufnahmen des Patienten während des Durchlaufens eines Gangparcours und die anschließende Beurteilung durch Experten werden in der FOG-Forschung zunehmend häufiger angewandt. Tabelle 11 stellt die wichtigsten Studien, deren Methoden und Zielsetzungen zusammen:

Studie	Wie wurde FOG gemessen?	N	Rater	Zielsetzung
(Jeffrey M Hausdorff et al., 2003)	15 min Laufen; Anzahl der FOG-Episoden	11	?	Erfassung der FOG-Phänomenologie durch Zeitreihenanalysen akzelerometrischer Daten
(J. M. Hausdorff et al., 2003b)	Gangparcours; Anzahl der FOG-Episoden	32	3	Erfassung der mittleren Schrittlänge und der Schrittvariabilität bei FOG-Patienten
(Schaafsma et al., 2003a)	Gangparcours; Anzahl der FOG-Episoden	19	3	Charakterisierung verschiedener FOG-Formen und des Effektes von Levodopa auf diese Formen
(Bartels et al., 2003)	Gangparcours, Häufigkeit der FOG-Episoden	19	3	Zusammenhang zwischen FOG und anderen Parkinsonsymptomen
(Nieuwboer et al., 2004)	Gangparcours	11	2	EMG-Messung von Mm. tibialis ant. und gastrocnemius während der FOG-Episoden
(Alice et al., 2007)	Gangparcours	10	?	Kinematische Analyse der Schritte kurz vor FOG-Eintritt
(Moore et al., 2008)	Gangparcours; Anzahl und Dauer der FOG-Episoden	11	1	Prüfung einer tragbaren, ambulanten Messmethode für FOG
(Moreau et al., 2008)	Laufen auf freier Strecke	10	2	Ausmaß der Veränderung der Schrittgeschwindigkeit und Schrittkadenz
(Chee et al., 2009)	Gangparcours; Anzahl der FOG-Episoden	26	2	Prüfung, ob eine Verminderung der Schrittlänge zu FOG führt
(Lo et al., 2010)	Gangparcours; Häufigkeit	4	1	Prüfung, ob wiederholtes Laufbandtraining

	von FOG-Episoden			zur Reduktion von FOG führt
(Snijders et al., 2010)	Gangparcours; Laufband	21	2	Prüfung, ob das Ausweichen von Hindernissen FOG auslösen kann
(Ziegler et al., 2010)	Gangparcours; Phänomenologie der Beinbewegungen	33	3	Prüfung der Validität des FOG-Scores
(J M Shine et al., 2011)	TUG; Häufigkeit und Dauer der FOG-Episoden	24	2	Prüfung der Nützlichkeit des FOG-Q und NFOG-Q
(Morris et al., 2012)	TUG; Anzahl und Dauer der FOG-Episoden	10	10	Vergleich von klinischer und objektiver FOG-Messung

Tabelle 11: Übersicht über die Expertenerfassung von FOG

Die in den Studien verwendeten Gangparcours sind ähnlich aufgebaut. Die israelische und die niederländische Arbeitsgruppe ließen die Patienten von einem Stuhl aufstehen, 20 m laufen und sich dann um 360° nach rechts und um 540° nach links drehen. Dann sollten diese denselben Weg zum Stuhl zurücklaufen. Nach 10 m mussten die Patienten zwischen zwei Stühlen, die 50 cm auseinander standen, hindurchgehen (Bartels et al., 2003; Schaafsma et al., 2003a; Snijders et al., 2010). Die Patienten der Studie von Snijders et al. durchliefen den Parcours erst mit normaler Geschwindigkeit, dann so schnell wie möglich und abschließend mit einem Dual-Task (Kopfrechnen) (Snijders et al., 2010).

Ein ebenso häufig verwendeter Gangparcours ist der Timed Up and Go-Test (TUG) (Morris et al., 2012; J M Shine et al., 2011). Der Standard TUG lässt den Patienten von einem Stuhl aufstehen, drei Meter gehen, an einer Linie drehen und wieder zum Stuhl zurückgehen; das so schnell wie möglich. In der Modifikation von Shine et al. sollten die Patienten sich in einem Quadrat um 540° drehen, um das Quadrat herumgehen und zusätzlich eine Engstelle passieren; auch hier mit Dual-Tasks, um die Patienten abzulenken (J M Shine et al., 2011).

In den FOG-Studien werden zumeist die Anzahl und die Dauer der FOG-Episoden festgehalten. Dafür setzten die Autoren eine hohe Anzahl oder lange Episodendauer mit einem schwerwiegenden FOG gleich (Chee et al., 2009; Morris et al., 2012; Schaafsma et al., 2003a). Die Dauer der FOG-Episoden wurden bei Shine et al. mittels eines Computerprogramms ermittelt, bei dem der Rater den Beginn und das Ende der FOG-Episode mit einem Knopfdruck festlegte (J M Shine et al., 2011). Bartels et al. bestimmten die Frequenz von FOG pro Zeitintervall, indem sie die Anzahl der FOG-Episoden durch die Summe der von diesem Patienten durchlaufenen Gangparcours teilten und in Prozent umrechneten (Bartels et al., 2003).

Die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Ratern ist in den meisten Studien mit Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) von mehr als 0,8 hoch (Bartels et al., 2003; J M Shine et al., 2011). In der Studie von Morris et al. die die Erfassung von FOG-Episoden mit

Hilfe des oben genannten Videorating mit zehn Ratern aus verschiedenen Parkinsonzentren testeten, zeigte sich ein außergewöhnlich niedriger ICC von 0,44. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die Rater aus kleinen Parkinsonzentren eher übereinstimmende Vorstellungen über Beginn und Ende einer FOG-Episode haben, als dies in größeren Gruppen der Fall ist (Morris et al., 2012).

Der in unserer Arbeitsgruppe verwendete Gangparcours ist auf das Wesentliche reduziert. Die Patienten sollen sich nach 30s von einem Stuhl aufstehen und zu einem Quadrat in einem Meter Entfernung gehen. In dem Quadrat (40x40 cm²) sollen sich um 360° im Uhrzeigersinn und gegen den Uhrzeigersinn drehen, dann durch eine Tür und wieder zurück zum Stuhl gehen. Das Starten, die beiden Drehungen und der Durchgang durch die Tür werden beurteilt. Der Parcours wird insgesamt dreimal mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden durchgeführt: einmal ohne Zusatzaufgabe, einmal mit einer motorischen Aufgabe (Tragen eines Bechers mit Wasser auf einem Tablett) und einmal mit zusätzlichen motorischen und kognitiven Aufgaben (Kopfrechnen) (Ziegler et al., 2010).

Der FOG-Score umfasst, was aktuell als effektivste Auslöser für FOG gilt: 360°-Drehungen in beide Richtungen, in Kombination mit einem Gangparcours oder Dual-Tasks (Snijders et al., 2012). Ein wichtiger Unterschied zu anderen Studien ist die Bewertung des FOG nicht anhand der Anzahl oder Dauer der FOG-Episoden, sondern anhand der Phänomenologie der Beinbewegungen (Ziegler et al., 2010). Während Beginn und Ende einer FOG-Episode so relativ willkürlich definiert sind, erachten wir die Zuordnung der Beinbewegungen in die Kategorien Festination, Trembling in place und Akinese als besser messbar an. Zudem ist eine Beurteilung der FOG-Schwere ohne technische Geräte möglich. Der FOG-Score vereinfacht die Erfassung von FOG und erlaubt die Beurteilung von raschen Zustandsveränderungen des Patienten.

Das Rating anhand der Phänomenologie geht auf die Annahme zurück, dass sich Ganginitiationsstörungen nicht als fixes klinisches Phänomen zeigen, sondern verschiedene Ausbreitungsformen haben können. Diese Idee wurde von Thompson und Marsden vorgeschlagen. Sie unterteilten FOG in Festination (kleiner werdende, schlurfende Schritte bei minimalem Weggewinn), Trembling in place (Trippeln der Beine auf der Stelle) und komplette Akinese (Thompson and Marsden, 1995).

Der FOG-Score wurde im Rahmen dieser Arbeit auf Übereinstimmung mit der Einschätzung der Gangblockaden im MDS-UPDRS-Teil-III. Frage 11 geprüft. Hierbei zeigte sich eine

positive Korrelation ($R^2=0,45$; $p<0,0001$). Dieses Ergebnis stützt die Validität des FOG-Scores.

4.3.2 Patienteneinschätzung: Unser FOG-Inventory im Vergleich zum FOG-Q

Der bislang am häufigsten eingesetzte Patientenfragebogen zur Erfassung von FOG ist der von Giladi et al. konstruierte FOG-Q (siehe Tabelle 12). Er beinhaltet sechs Fragen mit einem erreichbaren Maximum von 24 Punkten. Die ersten zwei Items betreffen allgemein Gang und dessen Einfluss auf das tägliche Leben des Patienten. Die letzten vier Items sollen die Häufigkeit der typischen FOG-Episode und die Dauer der längsten FOG-Episode, sowie die Dauer der typischen FOG-Episoden beim Drehen und beim Starten erfassen (Giladi et al., 2000). Auch der neue FOG-Q (NFOG-Q), der neun Jahre später vorgestellt worden ist, ist ein Patientenfragebogen zur Selbsteinschätzung der Patienten in Bezug auf FOG. Er ist basierend auf dem alten FOG-Q entwickelt worden und besteht aus drei Teilen: Der erste Teil ist neu und dient dem Ausschluss von Nicht-Freezern, wobei diese Beurteilung vom Patienten selbst vorgenommen wird. Der zweite Teil fragt nach der Schwere des FOG und der dritte Teil nach dem Einfluss von FOG auf das Alltagsleben (Nieuwboer et al., 2009) (siehe auch 1.2.1 Patientenerfassung).

Der FOG-Q wurde an 450 Patienten mit den Daten der LARGO-Studie zu Rasagiline, dem MAO-B Inhibitor validiert (Giladi et al., 2009). Die Autoren zeigten, dass Frage 3 des FOG-Q: „Do you feel that your feet get glued to the floor while walking, making a turn or when trying to initiate walking (freezing)?“ Freezer genauso gut identifizierte, wie die spezifische FOG-Frage 14 des UPDRS. Entsprechend wurde der FOG-Q als Screeninginstrument oder, um die Inzidenz und Prävalenz von FOG zu schätzen, verwendet (Giladi et al., 2009).

	Studie	N	Zielsetzung
FOG-Q	(Giladi et al., 2000)	40	Konstruktion des FOG-Q
	(Gurevich and Giladi, 2003)	28	Häufigkeit von FOG bei MSA
	(Nieuwboer et al., 2007)	153	RESCUE Trial, Prüfung der Effektivität von Physiotherapie auf Gang und Mobilität
	(Amboni et al., 2008)	28	Prüfung von Frontalhirnfunktionen im Zusammenhang mit FOG
	(Giladi et al., 2009)	454	Validierung des FOG-Q
	(Nilsson and Hagell, 2009)	37	Reliabilität und Validität der schwedischen FOG-Q-Version
	(Snijders et al., 2010)	21	Prüfung, ob das Ausweichen von Hindernissen, FOG auslösen kann
	(Lo et al., 2010)	4	Prüfung, ob wiederholtes Laufbandtraining zur Reduktion von FOG führt
	(Pelosin et al., 2010)	20	Prüfung ob Bewegungsbeobachtung zur Reduktion von FOG führt

	(J M Shine et al., 2011)	24	Prüfung der Nützlichkeit von FOG-Q und NFOG-Q
	(Vercruyssen et al., 2011)	34	Prüfung, ob bei FOG die Rhythmus- und Amplitudenkontrolle beeinträchtigt ist.
	(Okada et al., 2011)	20	Analyse von Ganginitiation
	(Nantel et al., 2011)	39	Identifizierung von FOG mit <i>force plate</i>
	(Tan et al., 2011)	210	Prüfung der Beziehung zwischen FOR und Einschränkungen des Alltags
	(Donovan et al., 2011)	26	Prüfung der Effektivität von Laser-Cueing zur FOG-Überwindung
	(Tessitore et al., 2012)	24	Beziehung zwischen Hirnatrophie und FOG
NFOG-Q	(Nieuwboer et al., 2009)	102	Reliabilität des NFOG-Q
	(Snijders et al., 2010)	21	Prüfung, ob das Ausweichen von Hindernissen, FOG auslösen kann
	(J M Shine et al., 2011)	24	Prüfung der Nützlichkeit von FOG-Q und NFOG-Q
	(Morris et al., 2012)	10	Vergleich von klinischer und objektiver FOG-Messung

Tabelle 12: Übersicht über die Studien, in denen FOG-Q und NFOG-Q verwendet wurden

Giladi et al. räumten jedoch bereits bei der Validierungsstudie des FOG-Q ein, dass der Fragebogen eher auf Gangstörungen allgemein als auf FOG spezifisch eingeht (Giladi et al., 2009). Die Fragen zu FOG sind unverhältnismäßig auf die Dauer der FOG-Episoden fokussiert. Der Zeitrahmen, den der FOG-Q abfragt, ist zudem nicht definiert. Außerdem liegt bisher keine deutsche Validierung des FOG-Q vor.

In der RESCUE-Trial wurde die Wirksamkeit von Cueing an einer Kohorte von 153 Parkinsonpatienten geprüft. Als Messmethode für FOG wurde der FOG-Q gewählt. Die Studie konnte nach einer drei Wochen langen Intervention lediglich eine Reduktion der FOG-Schwere um 5,5%, also um einen Punkt, zeigen. Nieuwboer et al. vermuten, dass dieser geringe Effekt an einer einschränkenden Anwendung des Cueing-Trainings in der häuslichen Umgebung der Patienten liegen könnte (Nieuwboer et al., 2007). Die Verwendung des FOG-Q könnte jedoch auch der Grund für diesen geringen Effekt sein, da der Fragebogen dem Patienten keinen spezifischen Zeitrahmen nennt und somit kurzzeitige Therapieeffekte schlecht erfasst werden können.

2011 wurde die Nützlichkeit des FOG-Q und des NFOG-Q von Shine et al. in Frage gestellt. Die Arbeitsgruppe veröffentlichte Daten über die Korrelation zwischen FOG-Q und NFOG-Q und der Häufigkeit und Dauer von FOG-Episoden. Die Patienten durchliefen mehrere Timed Up and Go-Tests (TUG) im Medikamenten-Off. Alle Durchläufe wurden per Video aufgezeichnet und von zwei Ratern unabhängig bewertet. Das Ende einer FOG-Episode wurde als die Fähigkeit des Patienten, effektiv einen Schritt zu machen, der sich ähnlich zu seinem normalen Schrittbild verhält, definiert. Die Studie zeigte, dass (1) die TUG-Tests FOG provozieren, jedoch (2) die objektive Messung von FOG nicht mit der subjektiven

Einschätzung der Patienten (FOG-Q: $R^2= 0,01$; $p= 0,61$ und NFOG-Q: $R^2= 0,1$; $p= 0,15$) korrelierte (J M Shine et al., 2011).

Diese Ergebnisse bestätigten unsere Arbeitsgruppe in dem Vorhaben einen neuen Fragebogen zu konstruieren, der die Patientensicht von FOG multidimensional erfassen soll. Die Dimensionen, die FOG definieren, sind Schwere, Häufigkeit, Dauer, Alltagsbeeinträchtigung und Angst. Diese Dimensionen sind möglicherweise in verschiedenen Situationen unterschiedlich ausgeprägt. Daher werden im FOG-Inventory die räumlichen Situationen ‚Gerade Strecke‘, ‚Start‘, ‚Engstelle‘, ‚Drehung‘ und ‚Stress‘, sowie die Alltagssituationen ‚Enge Räume‘, ‚Automatische Türen‘ und ‚Außer Haus‘ verwendet.

Der Summenscore des FOG-Inventory (Itemanzahl 14) wurde im Rahmen dieser Arbeit auf Übereinstimmung mit der Experteneinschätzung der Gangblockaden im MDS-UPDRS-Teil-III, Frage 11, geprüft. Wir zeigen, dass je stärker betroffenen Patienten sich mit dem FOG-Inventory einschätzten, umso höher auch Experteneinschätzung mit der Frage 11 des MDS-UPDRS Teil III ($R^2=0,338$; $p<0,0001$) ist.

Diese Daten unterstützen die Validität des FOG-Inventory.

4.3.3 Gibt es einen „Goldstandard“ und warum ist ein spezifisches, einheitliches Messinstrument so wichtig?

Im Forschungsfeld „Ganginitiationsstörungen“ scheint sich die Beurteilung von FOG anhand der Ermittlung der Anzahl der FOG-Episoden mit Videos bei Durchlaufen eines Gangparcours durch mehrere erfahrene Rater als „Goldstandard“ zur Erfassung der Schwere von FOG an durchzusetzen (Morris et al., 2012). Diese aufwendige Erfassungsmethode erscheint sinnvoll, da sich FOG offensichtlich am effektivsten durch schnelle 360°-Drehungen in beide Richtungen in Kombination mit einem Gangparcours oder Dual-Tasks provozieren lässt (Snijders et al., 2012). Trotzdem kommt es vor, dass Patienten, die anamnestisch FOG angeben, in der Klinik kein FOG haben. Daher sollten Patienten zur objektiven Beurteilung von FOG im Medikamenten-Off untersucht werden. Diese Bedingung lässt sich im klinischen Alltag allerdings häufig nicht umsetzen.

Dies ist sicherlich einer der Gründe, warum Patientenfragebögen den klinischen Alltag dominieren. Die Patientenfragebögen sind naturgemäß stark von der kognitiven Leistung und der Auffassung des Patienten und dessen Betreuer abhängig. In der Studie von Shine et al. korrelierte die objektive Messung von FOG mit Hilfe von Videorating nicht mit dem FOG-Q

und NFOG-Q (J M Shine et al., 2011). Ähnlich der Arbeit von Shine et al. zeigen auch unsere Daten keine Übereinstimmung zwischen Expertenerfassung und Patienteneinschätzung. Jene Patienten, die sich im FOG-Inventory als schwerer betroffen einschätzen, werden im FOG-Score nicht als schwerer betroffen evaluiert ($R^2=0,16$; $p=0,08$). Diese Ergebnisse deuten an, dass die vorhandenen Patientenfragebögen möglicherweise nicht ausreichen, um FOG vollständig zu erfassen. Vorstellbar wäre, dass die Patienten die subtilen Formen von FOG nicht erkennen und somit ihr FOG unterschätzen, bzw. schon geringe FOG-Probleme als dramatisch erleben, dass sie die Blockaden stärker bewerten als der Rater.

Aber auch das klinische Videorating wird in Frage gestellt. In der Studie von Tiffany Morris wurde die Rater einschätzung der Schwere von FOG mit einer objektiven Messung per Akzelerometrie der Beine verglichen. Das Gangbild von zehn Patienten, die jeweils mehrere Parcours durchliefen, wurde von zehn Ratern aus unterschiedlichen, unabhängigen Parkinsonzentren auf FOG-Episoden evaluiert und gegen die objektive Messung verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Rater zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, und dass eine apparative Messung die Schwere des FOG objektiver erfasst (Morris et al., 2012).

Auch andere Arbeitsgruppen betrachten eine apparative Messung von FOG als wichtige Ergänzung, um FOG zu beschreiben. Delval et al. zeigt, dass Frequenzanalysen akzelerometrischer Daten sehr feine Unterschiede messen können, die gerade für subtile FOG-Episoden wichtig werden, da selbst erfahrene Kliniker diese übersehen (Delval et al., 2010).

Registrierungssysteme könnten als tragbare Geräte auch nutzbar für eine ambulante 24-Stunden-Erfassung der FOG-Situation verwendet werden. Häufig sind die Patienten gerade zu Hause, in engen, vollgestellten Räumen von FOG betroffen, während sie in offenen Räumen keine Probleme haben (White et al., 2007).

Ein klinischer Algorithmus zur Erfassung von FOG und zur Unterscheidung von Freezern von Nicht-Freezern wurde von Snijders et al. vorgelegt (siehe Abbildung 31): Die Patienten werden anhand ihres Freezingverhaltens eingeteilt, als keine, vermutliche oder sichere Freezer. Zur Feststellung, ob ein Patient FOG erlebt, sollen der FOG-Q, eine Befragung des Pflegers, eventuell mit Hilfe von Videos und eine Untersuchung durch einen Experten, zur Anwendung kommen. Diese Untersuchung soll vor allem schnelle 360°-Drehungen beinhalten. Falls die Drehungen kein FOG provozieren, wird empfohlen, einen Gangparcours oder Dual-Task zu verwenden. Erweitert werden kann die klinische Messung durch apparative Maßnahmen, die eine objektive Darstellung vergrößern. Mit Hilfe dieser

Provokationen zeigten 100% der Patienten, die anamnestisch über FOG klagten, mindestens eine FOG-Episode im klinischen Setting. Diese Studie unterstützt die Annahme, dass FOG provozierbar und somit auch messbar ist (Snijders et al., 2012).

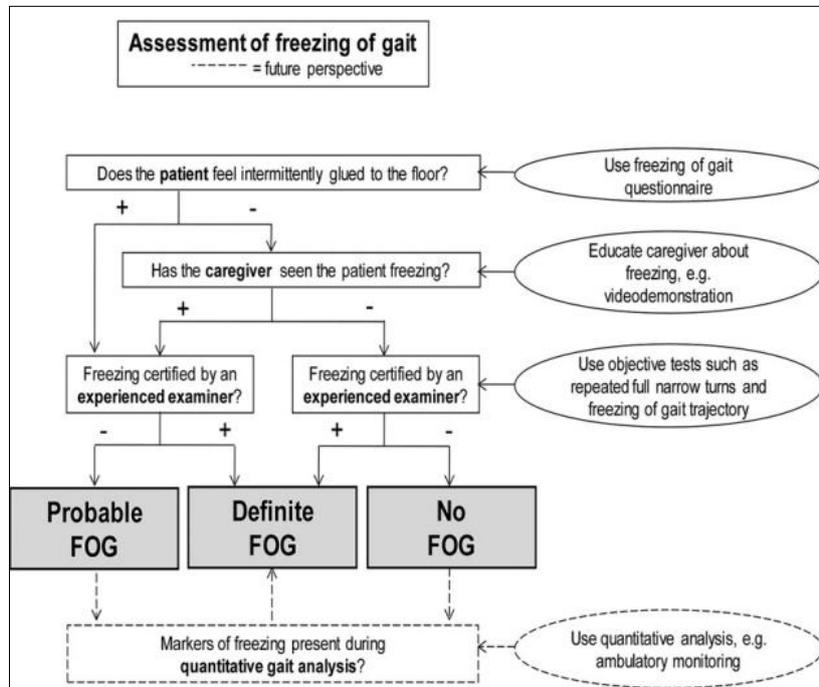


Abbildung 31: Algorithmus zur Erfassung von Freezing, vorgeschlagen von (Snijders et al., 2012), mit freundlicher Genehmigung von Parkinsonism and Related Disorders

Auch Alice Nieuwboer und Nir Giladi schlagen im Movement Disorders publizierten Review vom November 2013 die Verwendung des oben beschriebenen Algorithmus zur Einteilung der Patienten in Nicht-Freezer und definitive Freezer vor (Nieuwboer and Giladi, 2013).

Bislang liegt kein ideales Messinstrument vor, das sich für den klinischen Alltag etabliert hat. Die Frage, welches Instrument verwendet werden soll, bleibt offen. Eine einheitliche Erfassung von FOG wäre aber wichtig. Denn zukünftige pathophysiologische und therapeutische Forschung wird stark abhängig von einer guten Unterscheidung zwischen Freezern und Nicht-Freezern sein.

Zur Verdeutlichung, wie wichtig ein einheitliches Messinstrument wäre, sollen hier drei Studien zur Wirkung von Methylphenidat (MPH) auf FOG bzw. Gangstörungen vorgestellt werden.

Die erste wurde 2007 von Devos aus Lille veröffentlicht. Für die Studie wurden konsekutiv 17 Parkinsonpatienten mit STN-Stimulation, Levodopa-Therapie und therapieresistenten Gangstörungen eingeschlossen. Den Patienten wurde drei Monate lang täglich 1 mg/kg

Körpergewicht MPH verabreicht. Der Effekt wurde zu Beginn und nach den drei Monaten mit Hilfe des UPDRS-Teil-III und dem Stand-Walk-Sit-Test (Aufstehen vom Stuhl, 14 m gehen und so schnell wie möglich wieder zum Stuhl zurückkehren) verblindet mittels Videoaufzeichnungen bewertet. Die Schwere von FOG wurde anhand der Anzahl der FOG-Episoden im Stand-Walk-Sit-Test beurteilt, eine FOG-Episode wurde als plötzliche motorische Blockade, die länger als 10 s anhält, definiert. Es konnte eine Verbesserung des Gangbildes und der Schrittgeschwindigkeit verzeichnet werden. Die Anzahl der Schritte im Stand-Walk-Sit-Test und die Anzahl der Freezing-Episoden verringerten sich (Devos et al., 2007).

Vier Jahre später führten Espay et al in Cincinnati eine sechs Monate lange, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studie an 17 Parkinsonpatienten mit Gangstörungen durch. Den Patienten wurde zwölf Wochen lang MPH (Maximaldosis 80mg/Tag) oder Placebo verabreicht. Primäre Zielvariable war eine Veränderung in der Schrittlänge und der Geschwindigkeit („gait composite score“). Zusätzlich wurden UPDRS, FOG-Q und ein Freezingtagebuch erhoben. FOG-Q und UPDRS verschlechterten sich in der MPH-Gruppe gegenüber Placebo. Im „gait composite score“ konnte keine Veränderung nachgewiesen werden. Die Autoren folgerten, dass MPH keinen Einfluss auf FOG hat (Espay et al., 2011).

Die dritte, ebenfalls doppelt verblindete, Placebo kontrollierte Studie wurde 2012 in 13 auf Gangstörungen spezialisierten Zentren in Frankreich durchgeführt. 65 Parkinsonpatienten mit STN-Stimulation und Gangstörungen bekamen 90 Tage lang täglich 1mg/kg Körpergewicht MPH oder Placebo verabreicht. Einschlusskriterien waren Hypokinese, operationalisiert als UPDRS-II-item-15 ≥ 2 und FOG, operationalisiert als UPDRS-II-item-14 ≥ 2 . Primärer Zielparameter war eine Veränderung der Schrittzahl im Stand-Walk-Sit-Test, ein Parameter, der in der Pilotstudie ebenfalls verwendet worden war. Zusätzlich wurde der FOG-Q zur subjektiven Einschätzung von FOG verwendet und die Anzahl der FOG-Episoden beim Durchlaufen eines Gangparcours mit FOG provozierenden Situationen (Starten, Anhalten, schnelle 360°- und 510°-Drehungen, Engstellen und Dual-Tasks) gezählt. Die Patienten, die MPH einnahmen, machten am Ende der Studie signifikant weniger Schritte im Stand-Walk-Sit Test (im Median 31 Schritte; 26-42) als die Patienten in der Placebogruppe (33 Schritte; 26-45) ($p=0,017$). Auch die Anzahl der FOG-Episoden im Gangparcours waren in der MPH-Gruppe mit durchschnittlich 4 (0-8) geringer als in der Placebo-Gruppe mit 7 (1-12) Episoden. Die Punktzahl des FOG-Q verbesserte sich durchschnittlich um zwei Punkte in der

MPH-Gruppe (zu Beginn 29 (24-35) und nach 90 Tagen 27 (19-33) Punkte). Entsprechend folgerten die Autoren dieser Studie, dass MPH FOG günstig beeinflusst (Moreau et al., 2012).

Eine eindeutige Beurteilung der Wirkung von Methylphenidat auf Gangstörungen ist trotz der Auswertung dreier Studien nicht möglich. Voraussetzung wäre der Gebrauch eines reliablen und validierten Instrumentes!

4.3.4 Fazit: Patienten befragen UND beobachten!

Da sowohl Patientenbefragung und Arzttrating mit Vor- und Nachteilen behaftet sind, schlagen wir in Übereinstimmung mit dem Algorithmus von Snijders et al. (siehe Abbildung 29) einen Patientenfragebogen als Screening-Instrument zur Identifikation von FOG-Patienten vor. Zur Einschätzung, wie stark die Patienten betroffen sind, sollten die Patienten einen Gangparcours, der verschiedene Situationen, die Freezing provozieren, vereint, durchlaufen und von einem erfahrenen Rater beurteilt werden. Die Frage „Patienten befragen oder beurteilen?“ beantworten wir also mit einem klaren UND. Beides ist nötig, um FOG zu evaluieren.

Mit diesem Ansatz wurden bereits andere motorische Phänomene in der Bewegungsstörungsforschung erfolgreich detektiert, z.B. UPDRS, MDS-UPDRS (Goetz et al., 2007).

4.4 Ausblick

4.4.1 Was haben wir gelernt?

Einfluss klinischer Parameter auf FOG

Eine lange Erkrankungsdauer wird in vielen Studien und auch in unserer Münchner Kohorte als Einfluss- und Risikofaktor für das Auftreten von FOG-Episoden beschrieben. Auch eine lange Levodopa-Therapie bzw. hohe Levodopa-Tagesdosen und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium sind mit FOG assoziiert. Wir sehen diesen Effekt als koinzident mit einer langen Erkrankungsdauer an, die gleichermaßen mit einer langen Levodopa-Therapie, hohen Levodopa-Dosen und einem Fortschreiten der Krankheit einhergeht.

Übereinstimmung zwischen FOG und anderen Parkinsonsymptomen

Die Ergebnisse der klinischen Studie von Bartels et al. und unsere Ergebnisse zeigen, dass FOG ein von den klassischen Parkinsonsymptomen unabhängiges Symptom ist. Die FOG-Schwere, gemessen mittels FOG-Score, korrelierte gering bzw. nicht mit Bradykinesie, Tremor oder Rigidität (Bradykinesie $R^2= 0,14$, $p < 0,05$; Tremor $R^2= 0,05$, $p= 0,16$; Rigidität $R^2= 0,12$, $p < 0,05$). Eine milde Korrelation konnte zwischen den weniger klassischen, axialen Parkinsonsymptomen, wie Gang-, Sprach- oder Gleichgewichtsstörungen, und der FOG-Schwere festgestellt werden (axiale Symptome $R^2= 0,09$, $p < 0,01$). Die Einschätzung der Patienten zu FOG per FOG-Inventory korrelierte nicht mit den klassischen Parkinsonsymptomen, sondern nur mit Gangstörungen ($R^2= 0,09$, $p < 0,01$). FOG sollte also als eigenständiges, von der Bradykinesie abgegrenztes Symptom der Parkinsonerkrankung angesehen werden.

Beziehung zwischen Patienteneinschätzung und Expertenerfassung des FOG

Im Einklang mit der Studie von Shine et al. zeigen unsere Daten ebenfalls keine Übereinstimmung zwischen Expertenerfassung und Patienteneinschätzung. Jene Patienten, die sich im FOG-Inventory als schwerer betroffen einschätzten, wurden im FOG-Score nicht als schwerer betroffen evaluiert ($R^2=0,16$; $p=0,08$).

Es sind somit beide Methoden notwendig, um eine vollständige und zuverlässige Beurteilung von FOG zu gewährleisten. Wir schlagen einen Fragebogen als Screening-Instrument zur Identifikation der FOG-Patienten vor. Zur definitiven Einschätzung von FOG sollten zusätzlich objektive Verfahren, wie das von einem Experten beobachtete Durchlaufen eines Gangparcours, angewendet werden.

4.4.2 Was ist als nächstes zu tun?

FOG-Score und FOG-Inventory sollten an einem größeren Kollektiv auf Vergleichbarkeit geprüft werden. Die Daten von 20 Patienten lassen keine abschließende Beurteilung zu, sondern können lediglich als Orientierung dienen. Durch den Einsatz eines kombinierten Messinstruments im klinischen Alltag könnten direkt neue Daten generiert und zur weiteren Beurteilung verwendet werden.

Zusätzlich sollte eine apparative, objektive Messmethode für FOG etabliert werden. Aktuell werden an der Schön Klinik mit Hilfe der TU München Hosen (MiMed-Pants) entwickelt, die

FOG mit Akzelerometrie und einem off-line Algorithmus quantifizieren. Mit Hilfe der Hosen kann Freezing mit einer Auflösung von 0,5 Sekunden detektiert werden. Die Präzision der Messhose zeigte eine Sensitivität von 88,3% und eine Spezifität von 85,3% zu den mittels FOG-Score evaluierten Episoden. Diese Methode muss an weiteren Patienten geprüft werden, damit sie dann als Hilfsmittel zur Unterscheidung zwischen Freezern und Nicht-Freezern herangezogen werden kann (Niazmand et al., 2011).

5. Zusammenfassung

Freezing of Gait ist ein komplexes Symptom bei Morbus Parkinson, dessen Erscheinungsformen mit verschiedenen Methoden messbar gemacht werden, und welches in den letzten Jahren in das Zentrum der Parkinson-Gangforschung gerückt ist.

Wir fassten die Daten unserer klinischen Forschung zusammen und werteten insgesamt 100 Parkinsonpatienten (63 mit FOG, 37 ohne FOG) aus (58 Männer, 42 Frauen; mittleres Alter 70,8 Jahre; mittlere Erkrankungsdauer 10,4 Jahre, durchschnittliches Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome 58,6 Jahre, durchschnittliche Levodopa-Tagesdosis 756 mg; H&Y ≤ 4), die mittels FOG-Score, FOG-Inventory und MDS-UPDRS-Teil-III in den Jahren 2010-2012 untersucht wurden. Als statistische Methoden wurden deskriptive Analyse, lineare und logistische Regressionsanalyse verwendet. Patienten galten als Freezer, wenn sie 1) die Frage nach dem Festkleben der Füße mit ja beantworteten, 2) sich selbst in einer der Freezingformen Festination, Trembling in place und Akinese wiedererkannten und 3) FOG durch einen Arzt oder Doktoranden beobachtet wurde.

FOG war mit einer längeren Erkrankungsdauer ($p < 0,001$), höheren Levodopa-Tagesdosis ($p < 0,05$) und einem geringeren Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome ($p < 0,01$) assoziiert. Die Schwere von FOG, gemessen mittels FOG-Score, korrelierte nur schwach mit den klassischen Parkinsonsymptomen (Bradykinesie $R^2 = 0,14$, $p < 0,05$; Tremor $R^2 = 0,05$, $p = 0,16$ und Rigidität $R^2 = 0,12$, $p < 0,05$) und mild mit axialen Symptomen ($R^2 = 0,17$, $p < 0,01$). Die Patienteneinschätzung korrelierte nicht mit den klassischen Symptomen, außer mit Gangstörungen ($R^2 = 0,09$, $p < 0,01$). Bei 20 FOG-Patienten (14 Männer, sechs Frauen; mittleres Alter 71 Jahre; mittlere Erkrankungsdauer 10,4 Jahre; durchschnittliches Alter bei Beginn der Parkinsonsymptome 59,9 Jahre; H&Y 2-3) konnten wir keine Korrelation zwischen dem FOG-Score und dem FOG-Inventory finden. ($R^2 = 0,08$, $p = 0,21$).

Wesentliche Ergebnisse stimmen mit den etablierten Aspekten von FOG überein. Patienteneinschätzung und Arzterfassung korrelierten nicht miteinander. Da FOG unvorhersehbar auftritt, kann es sein, dass Patienten FOG-frei im klinischen Alltag erscheinen und so selbst von professionellen Ratern als weniger schwer betroffen eingeschätzt werden, als sie es tatsächlich sind. Zudem erscheint es möglich, dass viele Patienten nicht verstehen, was Freezing konkret bedeutet, und es mit globaler Bewegungsarmut verwechseln.

Wir schlagen daher vor, Patienten-Fragebogen lediglich als Screeninginstrument zur Identifikation von Freezern einzusetzen. Die Schwerebeschreibung von FOG sollte durch objektive Verfahren erfolgen.

Dank

Mein Dank gilt

den Patienten der Schön Klinik München Schwabing für ihre Bereitschaft, sich für die Studie zur Verfügung zu stellen,

Herrn Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas,

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

Daniel Pfeufer, für die Einarbeitung in das Thema und die gemeinsame Erhebung der Daten,

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

Jens Zwosta, Dorothea Luderböck und Kristina Mosburger für die Möglichkeit, den gemeinsamen Datenpool auszuwerten.

Anhang

Anhang 1: Patienteninformation.....	74
Anhang 2: Basisdaten.....	77
Anhang 3: UK Brain Bank PD Criteria.....	78
Anhang 4: Freezinganamnese.....	79
Anhang 5: MDS-UPDRS Teil III.....	81
Anhang 6: FOG-Inventory	92

Anhang 1: Patienteninformation



in Kooperation mit dem



Patientenaufklärung

Erfassung von motorischen Blockaden (*Freezing*)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank, dass wir Sie über unser Projekt „Erfassung von motorischen Blockaden („Freezing“)¹ informieren dürfen.

1. Hintergrund

Freezing ist ein häufiges Symptom bei Parkinsonerkrankungen und anderen Gangstörungen, die ihre Ursache im Gehirn haben. *Freezing* ist definiert als eine episodische Störung des Gangbeginns. Der Patient erlebt die Störung als *Kleben bleiben der Füße am Boden*. *Freezing* ist mit einem erhöhten Sturzrisiko behaftet. Es kommt sowohl während guter Beweglichkeit als auch während Unbeweglichkeit vor.

2. Grund zur Durchführung dieses Projektes

Freezing ist schwierig zu messen, da es unregelmässig und situativ auftritt und unterschiedliche Formen haben kann. Eine allgemein anerkannte Methode, um *Freezing* beim Patienten festzustellen ist bislang nicht etabliert. Dies wollen wir mit diesem Projekt ändern.

3. Konzeption des Projektes

Das Projekt wird an der Schön-Klinik München Schwabing durchgeführt. Zusätzlich zu Ihren Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung und aktuelle Medikation wollen wir das *Freezing* mit drei Ansätzen erfassen.

1. Beurteilung durch einen Experten (Dauer ca. 5-10 min)
2. Selbstbeurteilung mittels Fragebogen (Dauer ca. 5-10 min)
Zusätzlich bei 20 Patienten:
3. Messung des *Freezing* mit einer dafür vom Institut für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik der TUM, Lehrstuhl Prof. Dr. Tim Lüth, entwickelten Messhose, die man für etwa 15 min. anzieht und mit der beim Herumlaufen das *Freezing* festgestellt werden kann. (Dauer ca. 30 min, nicht alle Patienten)

Zusätzlich werden weitere ausgewählte Fragebögen eingesetzt, um die Parkinsonerkrankung und etwaige Begleitstörungen standardisiert zu erfassen.

1. Ein Fragebogen für die Schwere der Parkinsonstörung (UPDRS) (ca. 5 min)
2. Ein Fragebogen zur Feststellung der kognitiven Leistung (MMSE) (ca. 5 min)
3. Ein Fragebogen zur Lebensqualität bei Parkinsonpatienten (PDQ-39) (ca. 5 min)

4. Ablauf des Projektes

Nachdem Sie der Teilnahme schriftlich zugestimmt haben, vereinbaren wir einen Termin für die Untersuchung. Ihre Daten werden anonym erfasst und ausgewertet. Die gesamte Untersuchung wird ca. 60 min in Anspruch nehmen.

5. Risiken

Zusätzliche Risiken bei Durchführung der motorischen Aufgaben der einzelnen Untersuchungen, die den durchschnittlichen, altersentsprechenden Anforderungen des Alltags bei Patienten mit Parkinson entsprechen, sind nicht vorhanden.



in Kooperation mit dem



6. Notfalladresse bei unerwünschten Ereignissen während des Projektes

Das wissenschaftliche Team ist werktags erreichbar in der

Schön Klinik München Schwabing
Parzivalplatz 4, 80804 München
Tel. 089 - 36087-0

7. Versicherung und Freiwilligkeit des Projektes

Für dieses Projekt wurde nach Rücksprache mit der zuständigen Behörde keine zusätzliche Probandenversicherung abgeschlossen. Die Teilnahme erfolgt freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für eine weitere Behandlung widerrufen werden.

8. Vertraulichkeit des Projektes

Dieses Projekt unterliegt der Schweigepflicht und beachtet die Auflagen des Datenschutzgesetzes. Eine Speicherung Ihrer Daten erfolgt nur in anonymisierter Form und der Umgang mit ihnen ist streng vertraulich. Eine Weitergabe Ihrer Daten an Dritte ist nicht vorgesehen.

Verantwortliche Ärzte: Prof. Dr. A. Ceballos-Baumann, Dr. Urban Fietzek

Schön Klinik München Schwabing
Parzivalplatz 4
D-80804 München

Tel: 089 – 36087 -0
FAX 089 – 36087 -242

Einverständniserklärung für das Projekt „Motorische Blockaden bei M. Parkinson“

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

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

Ja Nein

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden
und dass ausser den zur Verschwiegenheit verpflichteten Versuchsleitern niemand meine
Personalien erfahren wird.

Ja Nein

Ich habe die Patienteninformation und eine Kopie dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ja Nein

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an diesem Projekt.

Ja Nein

Ort und Datum

Unterschrift Patient

Ort und Datum

Unterschrift aufklärender Arzt

Anhang 3: UK Brain Bank PD Criteria

Projekt FOG-Clinical Evaluation

Datum: _____ Screen ID _____ Pat. ID _____

UK Brain Bank PD Criteria nach Hughes et al. (1992)

Schritt 1 – Diagnose des Parkinsonismus

- | | Ja | Nein |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Bradykinesie / Akinesie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| und <u>mindestens eines</u> der folgenden Kriterien: | | |
| • Rigor | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Ruhetremor (4-6 Hz) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Posturale Instabilität, die nicht durch primäre visuelle, propriozeptive, cerebelläre oder vestibuläre Dysfunktion erklärt ist | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Schritt 2 – Ausschlusskriterien

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Schritt 3 – Supportiv prospektive positive Kriterien (> 3)

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1.) Unilateraler Beginn | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.) Ruhetremor erkennbar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3.) Progressive Erkrankung | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.) Persistierende Asymmetrie der initial betroffenen Seite | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5.) Exzellentes Ansprechen auf dopaminerge Stimulation (70-100%) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6.) Levodopa induzierte Hyperkinesien | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.) Ansprechen auf Levodopa über > 5 Jahre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8.) PD-Verlauf über 10 Jahre und mehr | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5. Stürzen Sie?ja nein

Wenn ja, seit wann _____(mm.jj)

wie oft täglich
mind. 1x/Wo
seltener **6. Haben Sie Angst zu stürzen?**ja nein

Wenn ja, seit wann _____(mm.jj)

wie oft täglich
mind. 1x/Wo
seltener **7. Leidet Ihre Lebensqualität durch das Freezing?**ja nein

Wenn ja, seit wann _____(mm.jj)

wie sehr wenig
mässig
deutlich

Anhang 5: MDS-UPDRS Teil III

Teil III: Motorische Untersuchung
<p>Übersicht: Dieser Skalenabschnitt evaluiert die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit. Bei der Anwendung des Teils III der MDS-UPDRS soll der Untersucher folgende Richtlinien einhalten:</p> <p>Auf der oberen Seite des Formulars notieren Sie bitte, ob der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Krankheit erhält. Falls Levodopa eingenommen wird, geben Sie bitte die Zeit seit der letzten Dosisgabe an.</p> <p>Falls der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Krankheit erhält, notieren Sie bitte den klinischen Status des Patienten unter Verwendung folgender Begriffe:</p> <p>ON ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten Medikamente bekommen und gut auf sie ansprechen. OFF ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten trotz Medikamenteneinnahme schlecht auf sie ansprechen.</p> <p>Der Untersucher soll genau das „bewerten, was er sieht“ („rate what you see“). Allerdings können einzelne Bereiche der motorischen Untersuchung durch gleichzeitig vorhandene medizinische Probleme wie Schlaganfall, Lähmung, Arthritis, Kontrakturen und orthopädische Probleme wie Hüftgelenks- oder Knie-Ersatz und Skoliose beeinflusst werden. In Situationen, in denen eine Bewertung absolut unmöglich ist (z.B. Amputationen, vollständige Lähmung, Extremität im Gipsverband), verwenden Sie bitte den Vermerk „NB“ für „Nicht zu Bewerten“. Ansonsten bewerten Sie die Ausführung jeder Aufgabe so, wie sie der Patient im Kontext der Begleiterkrankungen verrichtet.</p> <p>Alle Fragen müssen eine ganzzahlige Bewertung aufweisen (keine halben Punkte, keine fehlenden Werte).</p> <p>Spezifische Instruktionen stehen für die Durchführung jedes Items zur Verfügung. Diese sollten in allen Fällen befolgt werden. Während der Untersuchung dem Patienten die Erklärung der zu erfüllenden Aufgaben vorliest, demonstriert er deren Ausführung. Die Funktionsbewertung erfolgt unmittelbar danach. Die Items zu „Globaler Spontanität der Bewegungen“ und „Ruhetremor“ (3.14 und 3.17) wurden absichtlich an das Ende der Skala gestellt, da die klinische Information, die für die Bewertung erforderlich ist, im Verlauf der gesamten Untersuchung erhoben wird.</p> <p>Am Ende der Bewertung geben Sie bitte an, ob Dyskinesien (Chorea oder Dystonie) während der Untersuchung aufgetreten sind, und falls dem so ist, ob diese Bewegungen einen Einfluss auf die motorische Untersuchung hatten.</p>

3a Erhält der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinsonerkrankung?

Nein Ja

3b Falls der Patient Medikamente zur Behandlung der Symptome der Parkinson- Krankheit bekommt, geben Sie bitte den klinischen Status des Patienten unter Verwendung folgender Begriffe an:

ON: ON ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten Medikamente bekommen und gut auf sie ansprechen.

OFF: OFF ist der typische funktionelle Status, wenn die Patienten trotz Medikamenteneinnahme schlecht auf sie ansprechen.

3c Nimmt der Patient Levodopa ein? Nein Ja

3.C 1 Falls ja, geben Sie bitte die Minuten seit der letzten Levodopa - Dosis an: _____ Minuten

3.1. SPRACHE	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Beurteilen Sie die spontane Sprachproduktion des Patienten und beginnen Sie, falls erforderlich, ein Gespräch. Mögliche Themenvorschläge: Fragen Sie nach der Arbeit des Patienten, Hobbys, Sport oder danach, wie er in die Arztpraxis gekommen ist. Beurteilen Sie Umfang, Modulation (Prosodie) und Deutlichkeit, einschließlich undeutlicher Artikulation, Palilalie (Silbenwiederholung) und Tachyphemie (Sprachbeschleunigung, Zusammenfassen von Silben).</p> <p>0: normal: Keine Sprachprobleme.</p> <p>1: angedeutet vorhanden: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder nachzuvollziehen.</p>	<input type="checkbox"/>

3.2. GESICHTSAUSDRUCK	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Beobachten Sie den in Ruhe sitzenden Patienten für 10 Sekunden sowohl wenn er nicht spricht als auch im Gespräch. Beobachten Sie die Frequenz seines Augenblinzeln, maskenhafter Gesichtsausdruck oder den Verlust der mimischen Expression, spontanes Lächeln und offenstehenden Mund.</p> <p>0: Normal: Normaler Gesichtsausdruck</p> <p>1: angedeutet vorhanden: Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, das sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck t mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.</p>	<input type="checkbox"/>

3.3. RIGOR	Wert
<p>Instruktionen für den Untersucher: Rigor wird bei langsamer passiver Bewegung der großen Gelenke geprüft, während sich der Patient in entspannter Position befindet und der Untersucher dabei Extremitäten und Nacken bewegt. Zu Beginn wird ohne ein Bahnungsmanöver geprüft. Prüfen und bewerten Sie Nacken und jede Extremität gesondert. An den Armen prüfen Sie gleichzeitig Hand- und Ellenbogengelenke. An den Beinen prüfen Sie gleichzeitig Hüft- und Kniegelenke. Falls Sie keinen Rigor feststellen, benutzen Sie ein Bahnungsmanöver wie Fingerklopfen, Faustöffnen/-schließen oder Fersenklopfen an der kontralateralen Extremität. Bitten Sie den Patienten, sich während der Rigorprüfung so gut wie möglich zu entspannen.</p>	<input type="checkbox"/> Nacken <input type="checkbox"/> ROE
<p>0: Normal: Kein Rigor.</p>	
<p>1: angedeutet vorhanden: Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen.</p>	<input type="checkbox"/> LOE
<p>2: leicht ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, der volle Bewegungsumfang ist jedoch erhalten.</p>	<input type="checkbox"/> RUE
<p>3: mäßig ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht.</p>	<input type="checkbox"/> LUE
<p>4: schwer ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ein voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht.</p>	

3.4. FINGERKLOPFEN	Wert
<p>Instruktionen für den Untersucher: Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seinen Zeigefinger schnellstmöglich UND mit der größtmöglichen Amplitude 10 Mal gegen dem Daumen führen soll. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
<p>0: Normal: Keine Probleme.</p>	
<p>1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen während des Fingerklopfens; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Klopfen.</p>	
<p>2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Unterbrechungen beim Fingerklopfen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der 10er Klopfsequenz.</p>	
<p>3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Unterbrechungen beim Fingerklopfen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der Ausführung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement bereits nach dem ersten Klopfen.</p>	
<p>4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>	

3.5 HANDBEWEGUNGEN		Wert
<p>Instruktionen für den Untersucher: Jede Hand wird einzeln geprüft Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, dass er seine Faust fest schließen muss, während sein Arm im Ellenbogen gebeugt ist, so dass die Handfläche zum Untersucher gerichtet ist. Fordern Sie den Patienten auf, die Hand 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude UND schnellstmöglich zu öffnen. Falls der Patient die Faust nicht richtig ballt oder die Hand nicht vollständig öffnet, erinnern Sie ihn/sie an die korrekte Ausführung. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>		<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L
<p>0: Normal: Keine Probleme.</p>		
<p>1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.</p>		
<p>2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Durchführung.</p>		
<p>3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach der ersten „Öffnen und Schließen“ - Sequenz.</p>		
<p>4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>		

3.6 PRONATIONS-, SUPINATIONSBEWEGUNGEN DER HÄNDE		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Jede Hand wird einzeln geprüft. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, seinen Arm vor dem Körper mit der Handfläche nach unten auszustrecken und dann die Handfläche schnellstmöglich und mit größtmöglicher Amplitude alternierend 10 Mal nach oben und nach unten zu wenden. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>		<input type="checkbox"/> R
		<input type="checkbox"/> L
0: Normal:	Keine Probleme.	
1: angedeutet vorhanden:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.	
2: leicht ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.	
3: mäßig ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Supination-Pronation“ Sequenz.	
4: schwer ausgeprägt:	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.7 ZEHENKLOPFEN		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne, beide Füße stehen auf dem Boden. Prüfen Sie jeden Fuß gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, die Ferse in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann mit den Zehen 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich auf den Boden zu klopfen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>		<input type="checkbox"/> R
		<input type="checkbox"/> L
0: Normal:	Keine Probleme.	
1: angedeutet vorhanden:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen der Klopfbewegungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Klopfen.	
2: leicht ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.	
3: mäßig ausgeprägt:	Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mässige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem erstem Klopfen.	
4: schwer ausgeprägt:	Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.	

3.8 BEWEGLICHKEIT DER BEINE		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen. Die Füße des Patienten stehen bequem auf dem Boden. Prüfen Sie jedes Bein gesondert. Führen Sie die Aufgabe vor, jedoch setzen Sie die Demonstration nicht fort, während der Patient getestet wird. Erklären Sie dem Patienten, den Fuß in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann den Fuß 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich zu heben und auf den Boden zu stampfen. Bewerten Sie jede Seite gesondert, unter Berücksichtigung von Geschwindigkeit, Amplitude, Verzögerungen, Unterbrechungen und Amplitudendekrement.</p>		<input type="checkbox"/> R
<p>0: Normal: Keine Probleme.</p>		<input type="checkbox"/> L
<p>1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.</p>		
<p>2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.</p>		
<p>3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) moderate Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem erstem Aufstampfen.</p>		
<p>4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.</p>		

3.9 AUFSTEHEN VOM STUHL		Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit gerader Rückenlehne und Armlehnen, beide Füße stehen auf dem Boden und der Rücken berührt die Stuhllehne (Letzteres nur falls der Patient nicht zu klein ist). Fordern Sie den Patienten auf, seine/ihre Arme vor der Brust zu verschränken und aufzustehen. Falls es dem Patienten nicht gelingt, wird der Versuch maximal zweimal wiederholt. Gelingt es dem Patienten immer noch nicht, bitten Sie den Patienten, sich auf die Stuhlkante zu setzen und mit vor der Brust verschränkten Armen aufzustehen. In diesem Fall erlauben Sie nur einen Versuch. Bleibt der Patient weiterhin erfolglos, erlauben Sie dem Patienten, sich an den Armlehnen aufzustützen. Dabei sind maximal drei Versuche erlaubt. Bleibt auch dieser Versuch erfolglos, helfen Sie dem Patienten aufzustehen. Nachdem der Patient aufgestanden ist, beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13</p>		<input type="checkbox"/> R
<p>0: Normal: Keine Schwierigkeiten. Patient kann schnell und ohne Verzögerung aufstehen.</p>		<input type="checkbox"/> L
<p>1: angedeutet vorhanden: Das Aufstehen erfolgt langsamer als normal oder es wird mehr als ein Versuch dazu benötigt; oder eine Bewegung zum Stuhlrand ist erforderlich, um aufstehen zu können. Benutzung der Armlehnen ist jedoch nicht nötig.</p>		
<p>2: leicht ausgeprägt: Patient drückt sich mit Hilfe der Armlehnen ohne Schwierigkeiten hoch.</p>		
<p>3: mäßig ausgeprägt: Patient drückt sich hoch, aber neigt zum Zurückfallen; oder er muss es mehrmals unter Benutzung der Armlehnen versucht werden; Aufstehen ist jedoch ohne fremde Hilfe möglich.</p>		
<p>4: schwer ausgeprägt: Kann nicht ohne Hilfe aufstehen.</p>		

<p>3.10 GANGBILD</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Überprüfung des Gangs führt man am besten durch, indem man den Patienten vom Untersucher zuerst weg und dann wieder auf ihn/sie zu laufen lässt, so dass die rechte und linke Körperseite des Patienten gleichzeitig beobachtet werden können. Der Patient soll mindestens 10 Meter laufen, dann sich umdrehen und zum Untersucher zurückkehren. In diesem Item werden unterschiedliche Gangeigenschaften bewertet: Schrittamplitude, Schrittgeschwindigkeit, Höhe der Fußhebung, Schlurfen beim Gehen, Umdrehen, Mitschwingen der Arme, jedoch nicht ein „Freezing“. Bewerten Sie das „Freezing“ beim Gehen für die nächste Frage 3.11. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13</p> <p>0: Normal: Keine Probleme.</p> <p>1: angedeutet vorhanden: Patient läuft ohne Hilfe mit leichter Gangstörung.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Patient läuft ohne Hilfe, jedoch mit erheblicher Gangstörung.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Patient benötigt eine Gehhilfe für sicheres Gehen (Gehstock, Gehwagen). Ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Patient kann gar nicht gehen oder nur mit fremder Hilfe.</p>	<p>Wert</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>3.11 FREEZING BEIM GEHEN</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Während der Überprüfung des Gangbildes beurteilen Sie parallel das Auftreten von „Freezing“-Episoden beim Gehen. Achten Sie auf das Auftreten von Starthemmung und Trippelschritte, insbesondere beim Umdrehen und am Ende der Prüfung. Soweit es die Sicherheit zulässt, dürfen die Patienten KEINE sensorischen Hilfestellungen bei der Untersuchung anwenden.</p> <p>0: Normal: Kein „Freezing“.</p> <p>1: angedeutet vorhanden: Freezing tritt entweder beim Starten, Umdrehen oder Laufen durch den Türeingang auf und zeigt sich als nur eine Bewegungsunterbrechung bei einer dieser Bewegungsabläufe; danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Freezing beim Geradeauslaufen ausgeführt.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Freezing tritt beim Starten, Umdrehen oder Laufen durch den Türeingang auf, hierbei kommt es zu mehr als einer Bewegungsunterbrechung bei diesen Bewegungsabläufen, danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Freezing beim Geradeauslaufen ausgeführt.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Freezing tritt einmal beim Geradeauslaufen auf.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Freezing tritt mehrfach beim Geradeauslaufen auf.</p>	<p>Wert</p> <p><input type="checkbox"/></p>

3.12 POSTURALE STABILITÄT	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Es wird die Reaktion auf ein plötzliches Verlagern des Körpers durch ein <u>schnelles, kräftiges</u> Ziehen an den Schultern des Patienten geprüft. Der Patient steht dabei aufrecht mit geöffneten Augen und bequem leicht gespreizten und parallel ausgerichteten Beinen. Untersuchen Sie auch die Retropulsion. Stellen Sie sich hinter den Patienten und erklären Sie ihm, was passieren wird. Erklären Sie, dass er/sie einen Schritt nach hinten machen darf, um einen Sturz zu vermeiden. Hinter dem Untersucher soll sich in mindestens 1-2 Meter Entfernung eine feste Wand befinden, um die Schritte rückwärts bei Retropulsion zu beobachten. Das erste Ziehen soll als eine beispielhafte Vorführung dienen und wird absichtlich schwächer ausgeführt und wird nicht bewertet. Beim zweiten Mal zieht man schnell und kräftig an den Schultern zum Untersucher hin, die Kraft muss ausreichen, um den Körperschwerpunkt so zu verlagern, dass der Patient einen Schritt nach hinten machen MUSS. Der Untersucher sollte bereit sein, den Patienten aufzufangen, muss jedoch weit genug hinten stehen, damit der Patient ausreichend Platz hat, um einige Schritte zu machen und das Gleichgewicht selbst wiederzuerlangen. Lassen Sie den Patienten seinen Körper nicht absichtlich nach vorne beugen, in Vorbereitung auf den Zug. Beobachten Sie die Anzahl der Schritte oder die Fallneigung. Bis zu zwei Schritte rückwärts als Ausgleich werden als normal betrachtet, so dass die Bewertung als „nicht normal“ ab dem dritten Schritt beginnt. Wenn der Patient die Aufgabe nicht verstanden hat, kann der Untersucher den Versuch wiederholen, so dass die Bewertung auf demjenigen Eindruck des Untersuchers basiert, der die Einschränkungen des Patienten und nicht eine missverständliche oder unzureichende Vorbereitung als Ursache dafür darstellt. Beobachten Sie die Körperhaltung für das Item 3.13</p> <p>0: Normal: Keine Probleme: Patient fängt sich nach einem oder zwei Schritten auf.</p> <p>1: angedeutet vorhanden: 3-5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.</p> <p>2: leicht ausgeprägt: Mehr als 5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.</p> <p>3: mäßig ausgeprägt: Sicherer Stand, posturale Antwort ist jedoch nicht vorhanden; fällt, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen wird.</p> <p>4: schwer ausgeprägt: Sehr instabil; neigt dazu, das Gleichgewicht spontan bzw. auf ein leichtes Ziehen an den Schultern hin zu verlieren.</p>	<input type="checkbox"/>

3.13 KÖRPERHALTUNG	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Haltung wird an dem aufrecht stehenden Patienten beurteilt, nachdem er von einem Stuhl aufgestanden ist sowie beim Gehen und ebenso während der Untersuchung der posturalen Reflexe. Wenn Sie eine schlechte Körperhaltung bemerken, fordern Sie den Patienten auf, gerade zu stehen und beobachten Sie, ob sich die Körperhaltung bessert (siehe Punkt 2 unten). Bewerten Sie die schlechteste Körperhaltung, die Sie während dieser drei Beobachtungspunkte sehen. Beobachten Sie die Flexion und die Seitenneigung.</p> <p>0: Normal: Keine Probleme.</p> <p>1: Leicht: Nicht ganz aufrechte Haltung; die Körperhaltung könnte jedoch für eine ältere Person normal sein</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Eindeutige Flexion, Skoliose oder Seitenneigung, aber der Patient kann die Haltung nach Aufforderung korrigieren</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Gebückte Haltung, Skoliose oder Seitenneigung, die vom Patienten willentlich zu einer aufrechten Haltung nicht korrigiert werden kann.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Flexion, Skoliose oder Seitenneigung mit ausgeprägter Haltungsstörung.</p>	<input type="checkbox"/>

3.14 GLOBALE SPONTANITÄT DER BEWEGUNG (BRADYKINESIE DES KÖRPERS)	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Diese globale Bewertung kombiniert alle Beobachtungen von Langsamkeit, Verzögerungen, geringer Amplitude und allgemeiner Bewegungsarmut, einschließlich der Reduktion von Körpergestik und Überkreuzen der Beine. Die Beurteilung basiert auf dem Gesamteindruck des Untersuchers nach Beobachtung der spontanen Körpergestik beim Sitzen und wie der Patient aufsteht und läuft.</p> <p>0: Normal: Keine Probleme.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Angedeutete globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Leichte globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Mässige globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Schwere globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.</p>	<input type="checkbox"/>

3.15 HALTETREMOR DER HÄNDE	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Alle Tremorarten, einschließlich des wieder auftretenden Ruhetremors, der nach einer Pause beim Hochnehmen der Arme mit Latenz auftritt, werden in der Bewertung berücksichtigt. Beurteilen Sie jede Hand gesondert. Bewerten Sie die größte auftretende Amplitude. Fordern Sie den Patienten auf, die Arme vor seinem Körper mit den Handflächen nach unten auszustrecken. Die Handgelenke sollten dabei gerade ausgerichtet sein und die Finger bequem voneinander getrennt sein, so dass sie einander nicht berühren. Beobachten Sie diese Haltung für 10 Sekunden.</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.</p>	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L

3.16 BEWEGUNGSTREMOR DER HÄNDE	Wert
<p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> Die Prüfung erfolgt als Finger-Nase-Versuch. Der Patient beginnt den Versuch mit ausgestreckten Armen und führt den Finger- Nase-Versuch mit jeder Hand mindestens dreimal durch. Hierbei soll jede Hand so weit wie möglich gestreckt werden, um den Finger des Untersuchers zu berühren. Der Finger-Nase-Versuch soll langsam durchgeführt werden, um einen möglichen Tremor nicht durch zu schnelle Armbewegungen zu unterdrücken. Wiederholen Sie den Versuch mit der anderen Hand und beurteilen Sie jede Hand gesondert. Der Tremor kann durchgehend während der Bewegung vorhanden sein oder bei der Berührung des Ziels (Nase oder Finger) auftreten. Bewerten Sie die größte Amplitude.</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch kleiner als 1 cm.</p> <p>2: Mild: Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch kleiner als 10 cm.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.</p>	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L

3.17 AMPLITUDE DES RUHETREMORS	Wert
<p><u>Instruktion für den Untersucher:</u> Dieses und das folgende Item wurden absichtlich an das Ende der Untersuchung gestellt, um dem Untersucher die Möglichkeit zu geben, die Beobachtungen zum Ruhetremor zu sammeln, die jederzeit während der Untersuchung auftreten können, wie etwa beim ruhigen Sitzen, beim Gehen und bei Aktivitäten, bei denen sich nur bestimmte Körperteile bewegen, während andere hingegen in Ruhe bleiben. Bewerten Sie die maximale Amplitude, die während der Untersuchung aufgetreten ist, als Endwert. Bewerten Sie nur die Amplitude und nicht die Persistenz bzw. die Periodizität des Tremors. Als Teil der Bewertung soll der Patient ruhig auf einem Stuhl sitzen mit den Händen auf den Armlehnen (nicht auf dem Schoß) und bequem auf dem Boden stehenden Füßen für 10 Sekunden ohne weitere Anweisungen. Der Ruhetremor wird gesondert an allen vier Extremitäten und an den Lippen/am Kiefer beurteilt. Bewerten Sie als Endwert nur die maximale Amplitude, die gesehen wurde.</p> <p>Bewertung der Extremitäten</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: < 1 cm maximale Amplitude.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: > 1 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: 3-10 cm maximale Amplitude.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: > 10 cm maximale Amplitude.</p> <p>Bewertung der Lippen/des Kiefers</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: < 1 cm maximale Amplitude.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: > 1 cm, aber < 2cm maximale Amplitude.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: > 2 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: > 3 cm maximale Amplitude.</p>	<input type="checkbox"/> ROE <input type="checkbox"/> LOE <input type="checkbox"/> RUE <input type="checkbox"/> LUE <input type="checkbox"/> Lippe/ Kiefer

<p>3.18 KONSTANZ DES RUHETREMORS</p> <p><u>Instruktionen für den Untersucher:</u> In diesem Item wird der gesamte Ruhetremor mit nur einem Wert versehen. Der Fokus liegt hierbei auf der Konstanz des Ruhetremors während der Untersuchungszeit, in der sich unterschiedliche Körperteile abwechselnd in Ruhelage befinden. Diese Bewertung erfolgt absichtlich am Ende der Untersuchung, so dass verschiedene Informationen in die Bewertung einfließen können.</p> <p>0: Normal: Kein Tremor.</p> <p>1: Angedeutet vorhanden: Ruhetremor ist bei < 25% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.</p> <p>2: Leicht ausgeprägt: Ruhetremor ist bei 26-50% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.</p> <p>3: Mäßig ausgeprägt: Ruhetremor ist bei 51-75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.</p> <p>4: Schwer ausgeprägt: Ruhetremor ist bei > 75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.</p>	<p>Wert</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>EINFLUSS DER DYSKINESIEN AUF TEIL III DER BEWERTUNG</p> <p>A. Traten Dyskinesien (Chorea oder Dystonie) während der Untersuchung auf? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>B. Falls ja, hatten diese Bewegungen Einfluss auf die Bewertung? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja</p>	
<p>Hoehn und Yahr Stadium</p> <p>0: Asymptomatisch.</p> <p>1: Nur einseitige Beteiligung.</p> <p>2: Beidseitige Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung.</p> <p>3: Leichte bis mäßig ausgeprägte beidseitige Beteiligung; gewisse Haltungsinstabilität, jedoch körperlich unabhängig; braucht Unterstützung zum Ausgleich beim Zugtest</p> <p>4: Starke Behinderung; kann aber noch ohne Hilfe laufen oder stehen.</p> <p>5: Ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig.</p>	<p><input type="checkbox"/></p>

Anhang 6: FOG-InventoryFragebogen zur Erfassung von Freezing

Name, Vorname: _____ Geb.datum: _____

Datum: _____ Uhrzeit: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Dies ist ein Fragebogen zum Thema **Freezing**, auf deutsch:
festfrieren.

Freezing ist eine Gangstörung mit Gangblockaden, bei der die Patienten das Gefühl haben, mit den Füßen am Boden „**kleben zu bleiben**“. Es betrifft vorwiegend Patienten mit Parkinson-erkrankungen.

Bitte beantworten Sie die folgenden 20 Fragen für den Zeitraum der **letzten drei Tage!**

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1a. Erleben Sie Freezing-Episoden im Zustand guter Beweglichkeit („ON“)? | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 1b. Erleben Sie Freezing-Episoden im Zustand der Unbeweglichkeit („OFF“)? | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |

Fragebogen zur Erfassung von Freezing

In den nächsten **fünf Fragen** auf dieser Seite werden Ihnen **fünf verschiedene Situationen** geschildert. Sie sollen uns mitteilen, wie häufig Sie in diesen Situationen Freezing erleben.

2. Wie oft sind Ihre Füße beim **Gehen auf gerader Strecke** am Boden kleben geblieben, z.B. auf einem freien Bürgersteig?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

3. Wie oft sind Ihre Füße beim **Losgehen nach längerem Sitzen oder Stehen** am Boden kleben geblieben, z. B. nach dem Aufstehen aus dem Bett?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

4. Wie oft sind Ihre Füße bei **Drehungen, Richtungswechseln oder beim Wenden** am Boden kleben geblieben, z. B. im Badezimmer, in der Küche oder im Hausgang?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

5. Wie oft sind Ihre Füße bei **Engstellen** am Boden kleben geblieben, z.B. vor Türen oder in Stuhlreihen?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

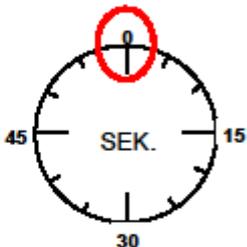
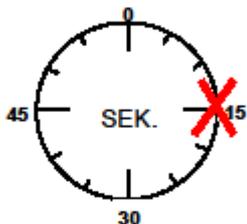
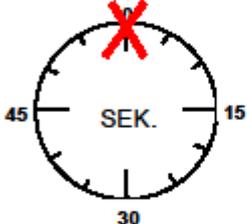
6. Wie oft sind Ihre Füße in **stressigen Situationen** am Boden kleben geblieben, z.B. bei Zeitdruck oder in Menschenmengen?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

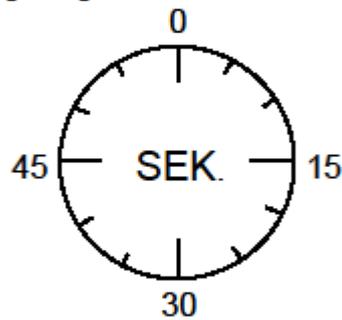
Fragebogen zur Erfassung von Freezing

Die nächsten fünf Fragen werden mittels einer Sekundenuhr beantwortet, die mit einer Markierung an der entsprechenden Stelle zu kennzeichnen ist.

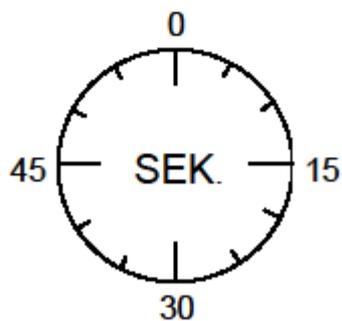
Die drei Beispiele A-C helfen Ihnen, die Fragen richtig zu beantworten.

<p>Beispiel A: 0 Sek. bzw. kommt nicht vor</p> 	<p>Beispiel B: 15 Sek.</p> 	<p>Beispiel C: 60 Sek. bzw. länger</p> 
---	---	--

7. Wie lange dauerte die typische Freezing-Episode beim Gehen auf gerader Strecke, z. B. auf einem freien Bürgersteig?

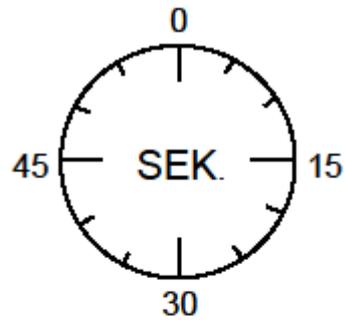


8. Wie lange dauerte die typische Freezing-Episode beim Losgehen nach längerem Sitzen oder Stehen, z. B. nach dem Aufstehen aus dem Bett?

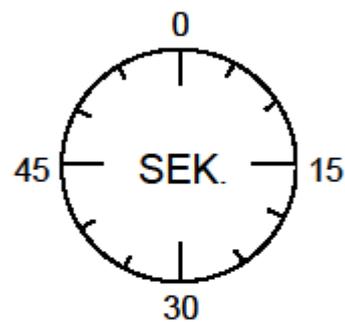


Fragebogen zur Erfassung von Freezing

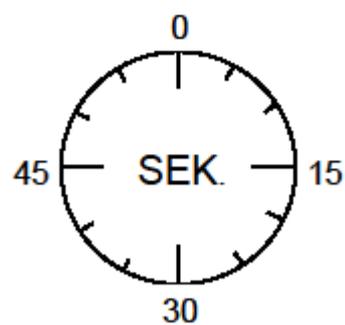
9. Wie lange dauerte die typische Freezing-Episode bei **Drehungen, Richtungswechsel, beim Wenden**, z. B. im Badezimmer, in der Küche oder im Hausgang?



10. Wie lange dauerte die typische Freezing-Episode bei **Engstellen**, z. B. vor Türen oder in Stuhlreihen?



11. Wie lange dauerte die typische Freezing-Episode bei **stressigen Situationen**, z. B. bei Zeitdruck oder in Menschenmengen?



Fragebogen zur Erfassung von Freezing

12. Wie oft haben Sie **eine Hilfsperson** gebraucht, weil Ihre Füße am Boden kleben geblieben sind?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

13. Wie oft haben Sie **Hinweisreize** benutzt, um flüssig gehen zu können?
Hinweisreize, die von Menschen mit Gangblockaden genutzt werden, sind z. B. Linien am Boden, Kommandos wie 'eins-zwei-eins-zwei' oder ein akustischer Takt.

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

14. Sind Sie **gestürzt**, weil Ihre Füße am Boden kleben geblieben sind?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

Die nächsten drei Fragen sollen erfassen, wie oft Sie sich durch Freezing in drei unterschiedlichen Situationen beeinträchtigt fühlen?

15. Sind Sie **in engen Räumen** durch Freezing beeinträchtigt, z. B. Badezimmer, Toilette, Küche, Hausgang?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

16. Sind Sie, wenn Sie **automatische Türen** passieren müssen, durch Freezing beeinträchtigt, z. B. Drehtüren im Kaufhaus, Schiebetüren in der U-Bahn, Aufzug?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

Fragebogen zur Erfassung von Freezing

17. Sind Sie, wenn Sie **außer Haus gehen** durch Freezing beeinträchtigt, z. B. beim Einkaufen, beim Spaziergehen, in Menschenmengen?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

Die letzten drei Fragen sollen erfassen, wie oft Sie durch Freezing in drei unterschiedlichen Situationen Angst hatten?

18. Haben Sie in den letzten drei Tagen auf Grund von Freezing Angst gehabt, **enge Räumen** zu betreten, z. B. Badezimmer, Toilette, Küche, Hausgang?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

19. Haben Sie in den letzten drei Tagen auf Grund von Freezing Angst gehabt **automatische Türen** passieren zu müssen, z. B. Drehtüren im Kaufhaus, Schiebetüren in der U-Bahn, Aufzug?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

20. Haben Sie in den letzten drei Tagen auf Grund von Freezing Angst gehabt, **außer Haus zu gehen**, z. B. beim Einkaufen, beim Spaziergehen, in Menschenmengen?

- | | | |
|----|--------------------------|---------------|
| 0: | <input type="checkbox"/> | gar nicht |
| 1: | <input type="checkbox"/> | nicht täglich |
| 2: | <input type="checkbox"/> | täglich |
| 3: | <input type="checkbox"/> | immer |

Vielen Dank!

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ZNS-Schleifen, die bei der Entstehung von FOG eine Rolle spielen nach (Nutt et al., 2011), mit freundlicher Genehmigung von The Lancet Neurology	9
Abbildung 2: links: klassisches Basalganglienmodell: rote Pfeile hemmend, grüne Pfeile aktivierend; rechts: Dysfunktion der Basalganglien beim IPS, rote Pfeile hemmend, grüne Pfeile aktivierend, gestrichelte Pfeile verminderte Aktivität im Gegensatz zu links	11
Abbildung 3: cCT eines Patienten mit Stimulationselektroden im PPN und STN nach (Stefani et al., 2007).....	16
Abbildung 4: von (Ziegler et al., 2010) zeigt den Parcours mit den vier Situationen, die dreimal mit unterschiedlichen Zusatzaufgaben durchlaufen werden.....	23
Abbildung 5: Übersicht über die Anzahl der Personen, bei denen oben genannte Tests erhoben wurden	28
Abbildung 6: Zusammenführung der Daten aus den verschiedenen Kollektiven	34
Abbildung 7: erklärt die im Ergebnisteil verwendeten Abbildungen.....	36
Abbildung 8: Geschlechtsverteilung	37
Abbildung 9: Zusammenfassung des Einflusses des Geschlechts auf MDS-UPDRS-III, klinische Daten, FOG-Score und FOG-Inventory	38
Abbildung 10: Geschlechtsverteilung auf H&Y-Stadien	38
Abbildung 11: Zusammenfassung des Einflusses des Alters auf MDS-UPDRS-III, FOG-Status, FOG-Score und FOG-Inventory	39
Abbildung 12: Boxplot, Alter bei Erkrankungsbeginn bei Patienten mit FOG und Patienten ohne FOG	40
Abbildung 13: Zusammenfassung des Einflusses der Erkrankungsdauer auf MDS-UPDRS-III, FOG-Status, FOG-Score und FOG-Inventory.	41
Abbildung 14: kumulative Häufigkeit der Erkrankungsdauer in Jahren für Freezer und Nicht-Freezer	42
Abbildung 15: Einteilung der Patienten gemäß der Erkrankungsdauer in vier Gruppen, Intervallbreite 5 Jahre	42
Abbildung 16: Logistisches Regressionsmodell mit Erkrankungsdauer (ED) und Geschlecht	42
Abbildung 17: Regressionsanalyse von FOG-Inventory durch Erkrankungsdauer (N=80).....	43
Abbildung 18: Regressionsanalyse von MDS-UPDRS Teil III Summenwert durch Erkrankungsdauer (N=100)	43
Abbildung 19: Regressionsanalyse von FOG-Score durch Erkrankungsdauer (N=40)	43
Abbildung 20: Boxplot der Levodopa-Tagesdosis in mg.....	44
Abbildung 21: Zusammenfassung des Einflusses der Levodopa- Tagesdosis auf MDS-UPDRS-III, FOG-Status, FOG-Score und FOG-Inventory.....	44
Abbildung 22: Boxplot, Levodopa-Tagesdosis von FOG-Patienten und Patienten ohne FOG	45
Abbildung 23: Zusammenfassung der H&Y-Effekte.....	45
Abbildung 24: MDS- UPDRS-Teil-III-Summenwerte, aufgeteilt in die verschiedenen H&Y-Stadien	46
Abbildung 25: FOG-Score, aufgeteilt in die verschiedenen H&Y-Stadien	46
Abbildung 26: FOG-Inventory, aufgeteilt in die verschiedenen H&Y-Stadien.....	47
Abbildung 27: Korrelation zwischen FOG-Score und FOG-Inventory und anderen Parkinsonsymptomen, gemessen mittels MDS-UPDRS-III.....	48
Abbildung 28: Einteilung der Patienten gemäß der Erkrankungsdauer von (Giladi et al., 1992), mit freundlicher Genehmigung von Neurology	52

Abbildung 29: Einteilung der Patienten gemäß der Erkrankungsdauer in vier Gruppen, Intervallbreite 5 Jahre	53
Abbildung 30: Bildliche Darstellung einer FOG-Episode von (Nutt et al., 2011), mit freundlicher Genehmigung von The Lancet Neurology	56
Abbildung 31: Algorithmus zur Erfassung von Freezing, vorgeschlagen von (Snijders et al., 2012), mit freundlicher Genehmigung von Parkinsonism and Related Disorders.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über ausgewählte Studien zur funktionellen Bildgebung von FOG; nach (Bartels and Leenders, 2008)	12
Tabelle 2: Übersicht über die in den verschiedenen Kollektiven eingesetzten Tests	28
Tabelle 3: Einschlusskriterien	31
Tabelle 4: Ausschlusskriterien	31
Tabelle 5: Itemliste	33
Tabelle 6: FOG-Status der verschiedenen Kollektive	37
Tabelle 7: Deskriptive Beschreibung des Alters in Jahren.....	39
Tabelle 8: Deskriptive Statistik des Alters bei Erkrankungsbeginn	40
Tabelle 9: Deskriptive Beschreibung der Erkrankungsdauer	41
Tabelle 10: Korrelation von FOG-Score im ON mit FOG-Inventory	49
Tabelle 11: Übersicht über die Expertenerfassung von FOG.....	60
Tabelle 12: Übersicht über die Studien, in denen FOG-Q und NFOG-Q verwendet wurden.....	63

Literaturverzeichnis

- Adkin, A.L., Frank, J.S., Jog, M.S., 2003. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18, 496–502.
- Alice, N., Fabienne, C., Anne-Marie, W., Kaat, D., 2007. Does freezing in Parkinson's disease change limb coordination? A kinematic analysis. *J. Neurol.* 254, 1268–1277.
- Amboni, M., Cozzolino, A., Longo, K., Picillo, M., Barone, P., 2008. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 395–400.
- Bächlin, M., Plotnik, M., Roggen, D., Maidan, I., Hausdorff, J.M., Giladi, N., Tröster, G., 2010. Wearable assistant for Parkinson's disease patients with the freezing of gait symptom. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 14, 436–446.
- Barbeau, A., 1976. Progress in understanding and treating Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 3, 81–84.
- 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.
- Bartels, A.L., Leenders, K.L., 2008. Brain imaging in patients with freezing of gait. *Mov Disord* 23 Suppl 2, S461–7.
- Bloch, F., Houeto, J.L., Tezenas du Montcel, S., Bonneville, F., Etchepare, F., Welter, M.L., Rivaud-Pechoux, S., Hahn-Barma, V., Maisonobe, T., Behar, C., Lazennec, J.Y., Kurys, E., Arnulf, I., Bonnet, A.M., Agid, Y., 2006. Parkinson's disease with camptocormia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77, 1223–8.
- Chee, R., Murphy, A., Danoudis, M., Georgiou-Karistianis, N., Iansek, R., 2009. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain* 132, 2151–2160.
- Cubo, E., Leurgans, S., Goetz, C.G., 2004. Short-term and practice effects of metronome pacing in Parkinson's disease patients with gait freezing while in the "on" state: randomized single blind evaluation. *Parkinsonism & related disorders* 10, 507–10.
- DeLong, M.R., 1990. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences* 13, 281–5.
- Delval, A., Snijders, A.H., Weerdesteyn, V., Duysens, J.E., Defebvre, L., Giladi, N., Bloem, B.R., 2010. Objective detection of subtle freezing of gait episodes in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 25, 1684–1693.
- Devos, D., Krystkowiak, P., Clement, F., Dujardin, K., Cottencin, O., Waucquier, N., Ajebbar, 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.
- Dietz, V., 1995. Central pattern generator. *Paraplegia* 33, 739.
- Donovan, S., Lim, C., Diaz, N., Browner, N., Rose, P., Sudarsky, L.R., Tarsy, D., Fahn, S., Simon, D.K., 2011. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism & Related Disorders* 17, 240–245.
- Espay, A.J., Dwivedi, A.K., Payne, M., Gaines, L., Vaughan, J.E., Maddux, B.N., Slevin, J.T., Gartner, M., Sahay, A., Revilla, F.J., Duker, A.P., Shukla, R., 2011. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 76, 1256–1262.
- Factor, S.A., 2008. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism. *Movement Disorders* 23, S431–S438.
- Fahn, S., 1995. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Advances in neurology* 67, 53–63.
- Fahn, S., 1999. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch. Neurol.* 56, 529–535.

- Fahn, S., 2005. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J. Neurol.* 252 Suppl 4, IV37–IV42.
- Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kiebertz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C.W., Tanner, C., Marek, K., 2004. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 351, 2498–2508.
- Fasano, A., Herzog, J., Seifert, E., Stolze, H., Falk, D., Reese, R., Volkmann, J., Deuschl, G., 2011. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov. Disord.* 26, 844–851.
- 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.
- 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.*
- Frazzitta, G., Maestri, R., Uccellini, D., Bertotti, G., Abelli, P., 2009. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov. Disord.* 24, 1139–1143.
- Giladi, N., Gurevich, T., Shabtai, H., Paleacu, D., Simon, E.S., 2001. The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study. *J. Neurol.* 248, 572–576.
- 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., 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.
- Giladi, N., Treves, T.A., Simon, E.S., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., Paleacu, D., Korczyn, A.D., 2001b. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 108, 53–61.
- 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.
- Gray, P., Hildebrand, K., 2000. Fall risk factors in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 32, 222–8.
- Guertin, P.A., 2009. The mammalian central pattern generator for locomotion. *Brain Res Rev* 62, 45–56.
- Gurevich, T., Giladi, N., 2003. Freezing of gait in multiple system atrophy (MSA). *Parkinsonism & related disorders* 9, 169–74.

- Gurevich, T., Peretz, C., Moore, O., Weizmann, N., Giladi, N., 2007. The effect of injecting botulinum toxin type a into the calf muscles on freezing of gait in Parkinson's disease: a double blind placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 22, 880–3.
- Hashimoto, T., 2006. Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 12, S55–S62.
- Hausdorff, Jeffrey M., Balash, Y., Giladi, N., 2003. Time series analysis of leg movements during freezing of gait in Parkinson's disease: akinesia, rhyme or reason? *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 321, 565–570.
- Hausdorff, J. M., Herman, T., Baltadjieva, R., Gurevich, T., Giladi, N., 2003a. Balance and gait in older adults with systemic hypertension. *The American journal of cardiology* 91, 643–5.
- Hausdorff, J. M., Schaafsma, J.D., Balash, Y., Bartels, A.L., Gurevich, T., Giladi, N., 2003b. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung* 149, 187–94.
- Hely, M.A., Morris, J.G., Reid, W.G., Trafficante, R., 2005. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 20, 190–9.
- Hoehn, M.M., Yahr, M.D., 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427–442.
- 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.
- Jahn, K., Zwergal, A., 2010. Funktionelle Bildgebung bei Lokomotion und Navigation. *Der Nervenarzt* 81, 1450–1455.
- Jenkinson, N., Nandi, D., Muthusamy, K., Ray, N.J., Gregory, R., Stein, J.F., Aziz, T.Z., 2009. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov. Disord.* 24, 319–328.
- Karachi, C., Grabli, D., Bernard, F.A., Tandé, D., Wattiez, N., Belaid, H., Bardin, E., Prigent, A., Nothacker, H.-P., Hunot, S., Hartmann, A., Lehericy, S., Hirsch, E.C., François, C., 2010. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J. Clin. Invest.* 120, 2745–2754.
- 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.
- Lamberti, P., Armenise, S., Castaldo, V., de Mari, M., Iliceto, G., Tronci, P., Serlenga, L., 1997. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 38, 297–301.
- Lo, A.C., Chang, V.C., Gianfrancesco, M.A., Friedman, J.H., Patterson, T.S., Benedicto, D.F., 2010. Reduction of freezing of gait in Parkinson's disease by repetitive robot-assisted treadmill training: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 7, 51.
- Macht, M., Kausner, Y., Moller, J.C., Stiasny-Kolster, K., Eggert, K.M., Kruger, H.P., Ellgring, H., 2007. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 22, 953–6.
- Masdeu, J.C., Alampur, U., Cavaliere, R., Tavoulares, G., 1994. Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann. Neurol.* 35, 619–621.
- 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.
- 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.
- Moreau, C., Defebvre, L., Bleuse, S., Blatt, J.L., Duhamel, A., Bloem, B.R., Destée, A., Krystkowiak, P., 2008. Externally provoked freezing of gait in open runways in

- advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse. *J Neural Transm* 115, 1431–1436.
- Moreau, C., Delval, A., Defebvre, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Petyt, G., Vuillaume, I., Corvol, J.-C., Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Guehl, D., Eusebio, A., Fraix, V., Saulnier, P.-J., Lagha-Boukbiza, O., Durif, F., Faighel, M., Giordana, C., Drapier, S., Maltête, D., Tranchant, C., Houeto, J.-L., Debû, B., Sablonniere, B., Azulay, J.-P., Tison, F., Rascol, O., Vidailhet, M., Destée, A., Bloem, B.R., Bordet, R., Devos, D., 2012. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 11, 589–596.
- 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*.
- Nantel, J., de Solages, C., Bronte-Stewart, H., 2011. Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson's disease. *Gait Posture* 34, 329–333.
- Narabayashi, H., 1980. Clinical analysis of akinesia. *J. Neural Transm. Suppl.* 129–136.
- Niazmand, K., Tonn, K., Zhao, Y., Fietzek, U.M., Schroeteler, F., Ziegler, K., Ceballos-Baumann, A.O., Lueth, T.C., 2011. Freezing of Gait detection in Parkinson's disease using accelerometer based smart clothes. *IEEE*, pp. 201–204.
- Nieuwboer, A., Dom, R., De Weerd, W., Desloovere, K., Janssens, L., Stijn, V., 2004. Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain* 127, 1650–1660.
- Nieuwboer, A., Giladi, N., 2013. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon. *Mov. Disord.* 28, 1509–1519.
- Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A.M., Chavret, F., Hetherington, V., Baker, K., Lim, I., 2007. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 134–140.
- Nieuwboer, A., Rochester, L., Herman, T., Vandenberghe, W., Emil, G.E., Thomaes, T., Giladi, N., 2009. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 30, 459–463.
- Nilsson, M.H., Hagell, P., 2009. Freezing of Gait Questionnaire: validity and reliability of the Swedish version. *Acta Neurol. Scand.* 120, 331–334.
- Noyes, K., Dick, A.W., Holloway, R.G., 2004. Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized clinical-economic trial. *Med Decis Making* 24, 472–485.
- 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.
- Okada, Y., Fukumoto, T., Takatori, K., Nagino, K., Hiraoka, K., 2011. Variable initial swing side and prolonged double limb support represent abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Front Neurol* 2, 85.
- Patel, S., Lorincz, K., Hughes, R., Huggins, N., Growdon, J., Standaert, D., Akay, M., Dy, J., Welsh, M., Bonato, P., 2009. Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 13, 864–873.
- Pelosin, E., Avanzino, L., Bove, M., Stramesi, P., Nieuwboer, A., Abbruzzese, G., 2010. Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 24, 746–752.

- Plaha, P., Gill, S.S., 2005. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 16, 1883–1887.
- Podsiadlo, D., Richardson, S., 1991. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39, 142–148.
- Rascol, O., Brooks, D.J., Korczyn, A.D., De Deyn, P.P., Clarke, C.E., Lang, A.E., 2000. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N. Engl. J. Med.* 342, 1484–1491.
- Rascol, O., Brooks, D.J., Melamed, E., Oertel, W., Poewe, W., Stocchi, F., Tolosa, E., 2005. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 365, 947–54.
- Robertson, C., Flowers, K.A., 1990. Motor set in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 53, 583–592.
- Schaafsma, J.D., Balash, Y., Gurevich, T., Bartels, A.L., Hausdorff, J.M., Giladi, N., 2003a. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 10, 391–8.
- Schaafsma, J.D., Giladi, N., Balash, Y., Bartels, A.L., Gurevich, T., Hausdorff, J.M., 2003b. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *Journal of the neurological sciences* 212, 47–53.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N.P., 2001. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 31, 65–73.
- Schroeteler, F., Ziegler, K., Fietzek, U.M., Ceballos-Baumann, A., 2009. [Freezing of gait : Phenomenology, pathophysiology, and therapeutic approaches.]. *Der Nervenarzt*.
- SCHWAB, R.S., CHAFETZ, M.E., WALKER, S., 1954. Control of two simultaneous voluntary motor acts in normals and in parkinsonism. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 72, 591–598.
- SCHWAB, R.S., ENGLAND, A.C., PETERSON, E., 1959. Akinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 9, 65–72.
- Shine, J M, Moore, S.T., Bolitho, S.J., Morris, T.R., Dilda, V., Naismith, S.L., Lewis, S.J.G., 2011. Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*.
- Shine, James M, Ward, P.B., Naismith, S.L., Pearson, M., Lewis, S.J.G., 2011. Utilising functional MRI (fMRI) to explore the freezing phenomenon in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 18, 807–810.
- 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.
- Snijders, A.H., Leunissen, I., Bakker, M., Overeem, S., Helmich, R.C., Bloem, B.R., Toni, I., 2011. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain* 134, 59–72.
- 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.
- Snijders, A.H., Weerdesteyn, V., Hagen, Y.J., Duysens, J., Giladi, N., Bloem, B.R., 2010. Obstacle avoidance to elicit freezing of gait during treadmill walking. *Mov. Disord.* 25, 57–63.
- Stefani, A., Lozano, A.M., Peppe, A., Stanzione, P., Galati, S., Tropepi, D., Pierantozzi, M., Brusa, L., Scarnati, E., Mazzone, P., 2007. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 130, 1596–1607.

- Stolze, H., Kuhtz-Buschbeck, J.P., Drucke, H., Johnk, K., Illert, M., Deuschl, G., 2001. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 289–97.
- Tan, D.M., McGinley, J.L., Danoudis, M.E., Ianssek, R., Morris, M.E., 2011. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 92, 1159–1165.
- Tessitore, A., Amboni, M., Cirillo, G., Corbo, D., Picillo, M., Russo, A., Vitale, C., Santangelo, G., Erro, R., Cirillo, M., Esposito, F., Barone, P., Tedeschi, G., 2012. Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. *AJNR Am J Neuroradiol* 33, 1804–1809.
- 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.
- Thompson, L., Marsden, C.D., 1995. Freezing, in: *Neurology in Clinical Practice: Principles and Diagnosis and Management*. Butterworth-Heinemann, pp. 321–334.
- Vercruyse, S., Devos, H., Munks, L., Spildooren, J., Vandenbossche, J., Vandenberghe, W., Nieuwboer, A., Heremans, E., 2012. Explaining freezing of gait in Parkinson's disease: Motor and cognitive determinants. *Mov. Disord.*
- Vercruyse, S., Spildooren, J., Heremans, E., Vandenbossche, J., Levin, O., Wenderoth, N., Swinnen, S.P., Janssens, L., Vandenberghe, W., Nieuwboer, A., 2011. Freezing in Parkinson's disease: A spatiotemporal motor disorder beyond gait. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*.
- White, D.K., Wagenaar, R.C., Del Olmo, M.E., Ellis, T.D., 2007. Test-retest reliability of 24 hours of activity monitoring in individuals with Parkinson's disease in home and community. *Neurorehabil Neural Repair* 21, 327–340.
- Zhao, Y., Tonn, K., Niazmand, K., Fietzek, U.M., D'Angelo, L.T., Ceballos-Baumann, A.O., Lueth, T.C., 2012. Online FOG Identification in Parkinson's disease with a time-frequency combined Algorithm, in: *Proceedings of the IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics*. Presented at the BHI 2012, Hong Kong und Shenzhen, pp. 192–195.
- Ziegler, K., Schroeteler, F., 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.